

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 588**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2010 PCT/US2010/058572**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11068881**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2010 E 10835061 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2506716**

54 Título: **Nuevos compuestos tricíclicos**

30 Prioridad:

01.12.2009 US 265563 P
14.07.2010 US 364116 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 2 637 588 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos tricíclicos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos N° de serie 61/265,563 presentada el 1 de diciembre de 2009 y la solicitud provisional de los Estados Unidos N° de serie 61/364,116 presentada el 14 de julio de 2010.

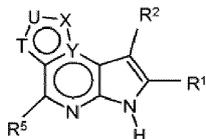
10

Antecedentes de la invención

La invención se refiere en general a una nueva clase de compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados a actividad anormal o desregulada de las cinasas, particularmente enfermedades o trastornos que involucran la activación anormal de la Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, BTK, CSF1R, PKC cinasas o Aurora cinasas.

Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y en el mantenimiento de la función celular. Una lista parcial, no limitante, de estas cinasas incluye: tirosina cinasas no receptores como la familia de la cinasas Janus (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2); las cinasas de fusión, como BCR-Abl, cinasas de adhesión focal (FAK), Fes, Lck y Syk; los receptores tirosina cinasas como el receptor cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), El receptor cinasa para el factor de células madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos, c-Met, y el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos, FGFR3; y serina-treonina cinasas como b-RAF y proteínas cinasas activadas por mitógenos (por ejemplo, MKK6) y SAPK2 β . Se ha observado actividad aberrante de cinasas en muchas enfermedades que incluyen los desordenes proliferativos benignos y malignos, así como enfermedades resultantes de la activación inadecuada de los sistemas inmunitario y nervioso.

WO 2009/152133 A1 describe compuestos de fórmula



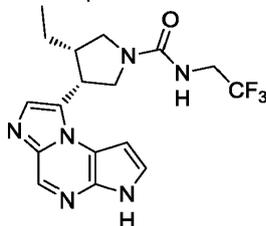
que son inhibidores de las proteínas cinasas y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas. WO 2007/077949 A1, WO 2007/007919 A2 y EP 2123651 A1 se refieren a compuestos bicíclicos heterocíclicos condensados, que se dice que son inhibidores de JAK3 y por lo tanto útiles para tratar o prevenir enfermedades causadas por la transmisión indeseable o anormal de la señal de las citocinas.

Los nuevos compuestos dados a conocer en este documento inhiben la actividad de una o más proteínas cinasas y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas.

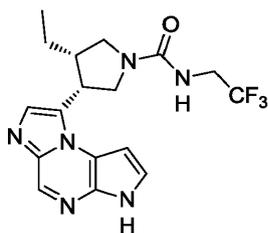
40 **Resumen de la invención**

La invención reivindicada se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una primera realización la invención reivindicada estipula un compuesto representado por la fórmula siguiente:

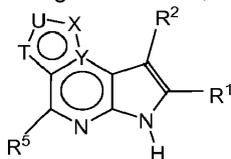


En una segunda realización la invención reivindicada estipula una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula siguiente:



5 En una tercera realización la invención estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula indicada antes o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un portador y un excipiente farmacéuticamente aceptables.

Más generalmente, se dan a conocer aquí compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

10 sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros en los cuales

15 T es N, U es N, X es CR³ e Y es N; o
 T es CR⁶, U es N, X es CR³ e Y es N; o
 T es N, U es CR⁴, X es CR³ e Y es N; o
 T es CR⁶, U es CR⁴, X es CR³ e Y es N; o
 T es CR⁶, U es N, X es NR³ e Y es C; o
 T es O, U es N, X es CR³ e Y es C; o
 T es NR⁶, U es N, X es CR³ e Y es C; o
 20 T es CR⁶, U es CR⁴, X es NR³ e Y es C; o
 T es S, U es N, X es CR³ e Y es C; o
 T es N, U es CR⁴, X es NR³ e Y es C; o
 T es N, U es N, X es NR³ e Y es C;

25 R¹, R² y R⁵ son, cada uno independientemente, hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alqueno opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alquino opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₀)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₁₀)heteroarilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₁₀)heterocicilo opcionalmente sustituido, o (C₆-C₁₀)arilo opcionalmente sustituido;

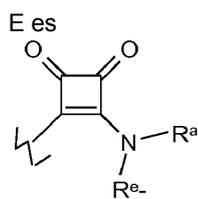
30 en los cuales en una porción que contiene -N(R^a)(R^b), el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo de modo que -N(R^a)(R^b) represente un (C₂-C₁₀)heterocicilo opcionalmente sustituido o un (C₁-C₁₀)heteroarilo opcionalmente sustituido unido a través de un nitrógeno;

35 R³ es hidrógeno, un (C₅-C₁₂)cicloalquilo opcionalmente sustituido unido por puente, (C₂-C₁₀)heterocicilo opcionalmente sustituido unido por puente, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₀)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₈)cicloalqueno opcionalmente sustituido, (C₆-C₁₀)arilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₁₀)heteroarilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₁₀)heterocicilo opcionalmente sustituido; o R³ es -A-D-E-G, donde:

40 A es un enlace, -C(O)-, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alqueno opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alquino opcionalmente sustituido, (C₃-C₂)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)heterocicilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)-R^e-, -C(O)-R^a(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e- o -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-;

45 D es un (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido, (C₅-C₁₂)cicloalquilo opcionalmente sustituido unido por puente, (C₃-C₁₀)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₅-C₁₀)cicloalqueno, (C₃-C₁₀)cicloalqueno opcionalmente sustituido unido por puente, (C₆-C₁₀)arilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₁₀)heteroarilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₁₀)heterocicilo opcionalmente sustituido unido por puente o un (C₂-C₁₀)heterocicilo opcionalmente sustituido;

50 E es un enlace, -R^e-, -R^e-C(=NCN)-R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, =N-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-OC(O)-O-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-, o -R^e-N(R^a)S(O)₂N(R^a)-R^e-, o



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

G es hidrógeno, deuterio, $-N(R^a)(R^b)$, halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, un $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido, un $-(C_2-C_6)$ alqueno opcionalmente sustituido, un $-(C_2-C_6)$ alquino opcionalmente sustituido, un $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_{10})$ heterociclilo opcionalmente sustituido, un $-(C_6-C_{10})$ arilo opcionalmente sustituido;

en los cuales en una porción que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo de modo que $-N(R^a)(R^b)$ represente un (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido o un (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido unido a través de un nitrógeno;

R^4 y R^6 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, deuterio, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, CN , un grupo (C_5-C_{12}) cicloalquilo opcionalmente sustituido unido por puente, un grupo (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido unido por puente, (C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_{10}) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido o $-J-L-M-Q$;

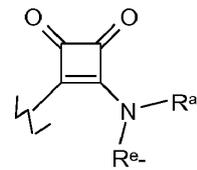
donde:

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

L es un enlace, un (C_1-C_8) alqueno opcionalmente sustituido, (C_5-C_{12}) cicloalqueno opcionalmente sustituido unido por puente, (C_3-C_{10}) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (C_5-C_{10}) cicloalqueno opcionalmente sustituido unido por puente, (C_3-C_{10}) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido unido por puente o un (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

M es



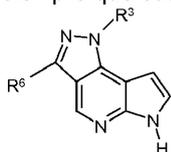
donde en todos los casos, M está unido a un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en L;

Q es hidrógeno, deuterio, $-N(R^a)(R^b)$, halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, un (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido, un (C_2-C_6) alqueno opcionalmente sustituido, un (C_2-C_6) alquino opcionalmente sustituido, un (C_3-C_{10}) cicloalquilo opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido, un (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido;

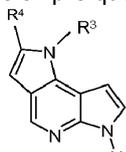
en los cuales en una porción que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo de modo que $-N(R^a)(R^b)$ represente un (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido o un (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido unido a través de un nitrógeno;

R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno, deuterio, CN , un (C_1-C_{10}) alquilo opcionalmente sustituido, un (C_2-C_{10}) alqueno opcionalmente sustituido, un (C_2-C_{10}) alquino opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) alquil- $O-(C_1-C_{10})$ alquilo opcionalmente sustituido, un (C_3-C_{10}) cicloalquilo opcionalmente sustituido, un (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_6)$ alqueno- (C_3-C_{10}) cicloalquilo opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_6)$ alqueno- (C_6-C_{10}) arilo

opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_6)$ alquilen- (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido, o un $-(C_1-C_6)$ alquilen- (C_1-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^e cada vez que aparece es independientemente un enlace, un (C_1-C_{10}) alquilenlo opcionalmente sustituido, un (C_2-C_{10}) alquenileno opcionalmente sustituido, un (C_2-C_{10}) alquinileno opcionalmente sustituido, un grupo $-(C_1-C_{10})$ alquilen-O- (C_1-C_{10}) alquilenlo opcionalmente sustituido, un (C_3-C_{10}) cicloalquilenlo opcionalmente sustituido, un (C_6-C_{10}) arileno opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) heteroarileno opcionalmente sustituido, o un (C_1-C_{10}) heterociclileno opcionalmente sustituido; siempre que cuando T es N, U es CR^4 , X es NR^3 e Y es C, R^4 no sea OH; siempre que cuando T es N, U es CR^4 , X es NR^3 e Y es C, R^1 no sea H; siempre que cuando el compuesto es

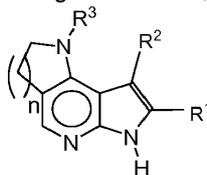


R^3 sea el definido antes y R^6 no esté unido al anillo de pirazol por un átomo de nitrógeno ni de oxígeno; y siempre que cuando el compuesto es



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

Más generalmente, se dan a conocer aquí además, compuestos de fórmula (II)



Formula (II)

sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros en los cuales

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

en los cuales en una porción que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo de modo que $-N(R^a)(R^b)$ represente un (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido o un (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido unido a través de un nitrógeno;

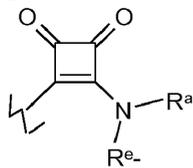
R^3 es hidrógeno, un (C_5-C_{12}) cicloalquilo opcionalmente sustituido unido por puente, (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido unido por puente, (C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_{10}) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8) cicloalquenilo opcionalmente sustituido, (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido; o R^3 es $-A-D-E-G$, donde:

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

D es un (C_1-C_8) alquilenlo opcionalmente sustituido, (C_5-C_{12}) cicloalquilenlo opcionalmente sustituido unido por puente, (C_3-C_{10}) cicloalquilenlo opcionalmente sustituido, (C_5-C_{10}) cicloalquenileno opcionalmente sustituido unido por puente, (C_3-C_{10}) cicloalquenileno opcionalmente sustituido, (C_6-C_{10}) arileno opcionalmente sustituido, (C_1-C_{10}) heteroarileno opcionalmente sustituido, (C_2-C_{10}) heterociclileno opcionalmente sustituido unido por puente o un (C_2-C_{10}) heterociclileno opcionalmente sustituido;

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

E es



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

G es hidrógeno, deuterio, $-N(R^a)(R^b)$, halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$ -, $-C(O)OR^a$, $-CN$ -, $-C(O)N(R^a)(R^b)$ -, $-N(R^a)C(O)R^b$ -, $-N(R^a)C(O)OR^b$ -, $-OC(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ -, $-C(O-R^a)(R^b)_2$ -, $-C(O)R^a$ -, $-CF_3$ -, $-OCF_3$ -, $-N(R^a)S(O)_2R^b$ -, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ -, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ -, un $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido, un $-(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, un $-(C_2-C_6)$ alquinilo opcionalmente sustituido, un $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-(C_1-C_{10})$ heterociclilo opcionalmente sustituido, un $-(C_6-C_{10})$ arilo opcionalmente sustituido;

en los cuales en una porción que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo de modo que $-N(R^a)(R^b)$ represente un (C_2-C_{10}) heterociclilo opcionalmente sustituido o un (C_1-C_{10}) heteroarilo opcionalmente sustituido unido a través de un nitrógeno;

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

R^e cada vez que aparece es independientemente un enlace, un (C_1-C_{10}) alquilenlo opcionalmente sustituido, un (C_2-C_{10}) alquenileno opcionalmente sustituido, un (C_2-C_{10}) alquinileno opcionalmente sustituido, un grupo $-(C_1-C_{10})$ alquilen-O- (C_1-C_{10}) alquilenlo opcionalmente sustituido, un (C_3-C_{10}) cicloalquilenlo opcionalmente sustituido, un (C_6-C_{10}) arilenlo opcionalmente sustituido, un (C_1-C_{10}) heteroarilenlo opcionalmente sustituido, o un (C_1-C_{10}) heterocicilenlo opcionalmente sustituido. En este documento también se da a conocer una composición farmacéutica que contiene un compuesto dado a conocer aquí, un portador y un excipiente farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico elegido del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios supresores de las citocinas, anticuerpos contra o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA o sus ligandos incluidos CD154, HUMIRA™, REMICADE™, SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, receptores solubles de TNF p55 o p75, ENBREL™, Lenercept, inhibidores de la enzima convertidora de TNF α , inhibidores de IL-1, interleucina 11, antagonistas de la IL-12, antagonistas de la IL-12, anticuerpos anti IL-12, receptores solubles de IL-12, proteínas de unión a IL-12, inhibidores no supresores de anti-CD4 FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, NSAID, ibuprofeno, corticoesteroides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, antitrombóticos, inhibidores del complemento, adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , inhibidores de la cinasa de señalización de los linfocitos T, inhibidores de las metaloproteasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, derivados p75TNFR1gG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, celecoxib, sulfato de hidroxiclороquina, rofecoxib, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, meloxicam, acetato, tiomalato sódico de oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac sódico, oxaprozina, clorhidrato de oxycodona, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenac sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, clorhidrato de tramadol, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofén, alendronato sódico, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, clorhidrato de amitriptilina, sulfadiazina, clorhidrato de oxycodona/acetaminofén, clorhidrato de olopatadina misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, anti-IL15, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1, FTY720, inhibidores de la familia de PKC, Ruboxistaurina, AEB-071, Mesopram, metotrexato, leflunomida, corticoesteroides, budenosida, dexametasona, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , IL-1ra, inhibidores de la señalización de los linfocitos T, inhibidores de la tirosina cinasa, 6-mercaptopurinas, IL-11, mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, succinato sódico de metilprednisolona, difenoxilato/sulfato de atropina, clorhidrato de loperamida, omeprazol, folato, ciprofloxacina/dextrosa-agua, hidrocodona, bitartrato/apap, clorhidrato de tetraciclina,

fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de oxycodona/acetaminofén, clorhidrato de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprim, policarbofilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de colesevelam, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, natalizumab, interferón-gamma, metilprednisolona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, 4-aminopiridina, tizanidina, interferón-β1a, AVONEX®, interferón-β1b, BETASERON®, interferón α-n3, interferón-α, interferón β1A-IF, Peginterferón α 2b, copolímero 1, COPAXONE®, oxígeno hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa, cladribina, ciclosporina, FK506, micofenolato de mofetilo, leflunomida, NSAID, corticoesteroides, prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, antitrombóticos, inhibidores del complemento, adrenérgicos, citocinas antiinflamatorias, interferón-β, IFNβ1a, IFNβ1b, copaxona, corticoesteroides, inhibidores de las caspasas, inhibidores de la caspasa-1, anticuerpos anti-ligando de CD40 y anti-CD80, alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramero, natalizumab, sinnabidol, α-inmunocina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas del receptor de las quimiocinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, mitoxantrona encapsulada en liposomas, THC.CBD, agonistas canabinoides, MBP-8298, mesopram, MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pifrenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4, antagonistas del interferón-gamma, agonistas de IL-4, diclofenac, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisolona, etanercept, rofecoxib, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxiclozoquina, prednisolona, sulindac, dipropionato de betametasona aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetin sódico, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenac sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, bitartrato de hidrocodona/apap, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, y efalizumab, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina, inhibidores de COX2, rofecoxib, valdecoxib, hidroxiclozoquina, esteroides, prednisolona, budenosida, dexametasona, citotóxicos, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, inhibidores de PDE4, inhibidor de la síntesis de purinas, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran®, CTLA-4-IgG, anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1, anticuerpos anti-citocinas, fonotolizumab, anticuerpo anti-IFNγ, anticuerpos anti-receptores, anticuerpo anti-receptor de IL-6, anticuerpos para moléculas de superficie de los linfocitos B, LJP 394, Rituximab, anticuerpo anti-CD20 y lymphostat-B.

Descripción detallada de la invención

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

La familia de las cinasas Jak (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) corresponde a tirosina cinasas citoplasmáticas que se asocian a receptores de citocina unidos a la membrana. La unión de la citocina a su receptor inicia la activación de la cinasa Jak a través de procesos de trans y autofosforilación. Las cinasas Jak activadas fosforilan residuos en los receptores de las citocinas creando sitios de unión de fosfotirosina para proteínas que contienen el dominio SH2 como los factores de transducción de la señal y activadores de la transcripción (STAT) y otros reguladores de la transducción de la señal como proteínas supresoras de la señalización por citocinas (SOCS) e inositol 5'-fosfatasa que contienen el dominio SH2 (SHIP). La activación de los factores STAT a través de este proceso conduce a su dimerización, la translocación nuclear y la transcripción de nuevo ARNm, dando por resultado la expresión de la proliferación de inmunocitos y factores de supervivencia así como de otras citocinas, quimiocinas y moléculas que facilitan el tráfico celular (véase *Journal of Immunology*, 2007, 178, p. 2623). Las cinasas Jak transducen señales para muchas familias diferentes de citocinas y por lo tanto desempeñan potencialmente papeles en enfermedades con patologías ampliamente diferentes que incluyen, pero no exclusivamente, los ejemplos siguientes. Tanto Jak1 como Jak3 controlan la señalización de las denominadas citocinas de cadena gamma común (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 e IL21), por lo tanto la inhibición simultánea de Jak1 o Jak3 se podría predecir que impactará en las enfermedades mediadas por Th1 como la artritis reumatoide, mediante bloqueo de la señalización por IL2, IL7 e IL15. Por otra parte, se ha demostrado recientemente que la señalización por IL2 es esencial para el desarrollo y la homeostasia de los linfocitos T reguladores (Malek TR et al., *Immunity*, 2002, 17(2), p.167-78). Por lo tanto, basándose en los datos genéticos, se predice que el bloqueo sólo de la señalización de IL2 resulta en autoinmunidad (Yamanouchi J et al., *Nat Genet.*, 2007, 39(3), p.329-37, y Willerford DM et al., *Immunity*, 1995, 3(4), p.521-30). Las enfermedades mediadas por Th2 como el asma o la dermatitis atópica, a través del bloqueo de la señalización por IL4 e IL9. Jak1 y Tyk2 median en la señalización de IL13 (véase *Int. Immunology*, 2000, 12, p. 1499). Por lo tanto, también se puede predecir que el bloqueo de éstas tendrá un efecto terapéutico en el asma. También se cree que estas dos cinasas median la señalización del interferón tipo I; por lo tanto podría predecirse que su bloqueo disminuirá la gravedad del

lupus eritematoso sistémico (LES). Tyk2 y Jak2 median la señalización de IL12 e IL23. De hecho, el bloqueo de estas citocinas usando anticuerpos monoclonales ha sido eficaz en el tratamiento de la psoriasis. Por lo tanto se podría predecir que el bloqueo de esta vía con inhibidores de estas cinasas también será eficaz en la psoriasis. En resumen, esta invención describe compuestos de moléculas pequeñas que inhiben, regulan y/o modulan la actividad de la familia de cinasas Jak que es fundamental para varios mecanismos que se creen fundamentales para el avance de enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no exclusivamente, artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Crohn, psoriasis y asma.

Varias citocinas significativas desde el punto de vista patológico señalan sólo a través de Jak1 (Guschin D, et al., EMBO J. 3 de abril de 1995;14(7):1421-9; Parganas E, et al., Cell. 11 de mayo de 1998;93(3):385-95; Rodig S.J., et al., Cell. 1 de mayo de 1998; 93(3):373-83). El bloqueo de una de éstas, IL6, usando un anticuerpo neutralizador de IL6R, ha demostrado mejorar significativamente los resultados de la enfermedad en pacientes humanos con artritis reumatoide (Nishimoto N. et al., Ann Rheum Dis., 2007, 66(9), p.1162-7). Análogamente, el bloqueo de la señalización de GCSF, que también es sólo mediada por Jak1, usando anticuerpos monoclonales neutralizadores o la eliminación de genes diana, protege a los ratones de la artritis experimental (Lawlor K.E. et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2004, 101(31), p.11398-403). Por consiguiente, la identificación de compuestos de molécula pequeña que inhiban, regulen y/o modulen la transducción de señales de las cinasas, como Jak1, es un medio deseable para prevenir o tratar enfermedades autoinmunitarias u otras enfermedades relacionadas con una función aberrante de Jak1.

Jak2 también se activa en una amplia variedad de cánceres humanos como de próstata, colon, ovario y mama, melanoma, leucemia y otras neoplasias hematopoyéticas. Además, se ha identificado que la mutación somática puntual del gen de Jak2 está altamente asociada a trastornos mieloproliferativos clásicos (MPD) y con poca frecuencia a otros trastornos mieloides. La activación constitutiva de la actividad de Jak2 también es causada por la translocación cromosómica en las neoplasias hemotopoyéticas. También se ha demostrado que la inhibición de la vía Jak/STAT y en particular la inhibición de la actividad de Jak2, resulta en efectos antiproliferativos y proapoptóticos debido en gran medida a la inhibición de la fosforilación de STAT. Además, la modulación farmacológica o la inhibición de la actividad de Jak2 podría bloquear eficazmente el crecimiento tumoral e inducir apoptosis mediante la reducción de la fosforilación de STAT en cultivo celular y xenoinjertos de tumores humanos *in vivo*. Por consiguiente, la identificación de compuestos de molécula pequeña que inhiban, regulen y/o modulen la transducción de señales de las cinasas, especialmente de Jak2, es deseable como un medio para tratar o prevenir enfermedades y afecciones asociadas a distintos tipos de cáncer.

Las cinasas Jak también transmiten señales que regulan procesos fisiológicos esenciales cuya inhibición podría ser indeseable. Por ejemplo Jak2 media la señalización de la eritropoyetina (Epo) y el factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos (GM-CSF). Las personas con defectos genéticos, congénitos o adquiridos, en estas vías de señalización pueden desarrollar complicaciones potencialmente mortales como anemia y disfunción neutrófila. Por consiguiente, un aspecto no limitante de esta invención también se refiere a un método para identificar los compuestos que pueden tener un perfil de seguridad favorable como resultado de que evitan selectivamente la inhibición de Jak2.

La familia de proteínas cinasas C es un grupo de serina/treonina cinasas que comprende doce isoenzimas relacionadas. Sus integrantes son codificados por genes diferentes y se subclasifican según sus requisitos para la activación. Las enzimas clásicas (cPKC) requieren diacilglicerol (DAG), fosfatidilserina (PS) y calcio para la activación. Las nuevas PKC (nPKC) requieren DAG y PS pero son independientes del calcio. Las PKC atípicas (aPKC) no requieren calcio ni DAG.

PKCtheta es un integrante de la subfamilia nPKC (Baier, G., et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 4997). Tiene un patrón de expresión restringido, que se encuentra predominante en los linfocitos T y las células del músculo esquelético (Mischak, H. et al., FEBS Lett., 1993, 326, p. 51), con algo de expresión informada en los mastocitos (Liu, Y. et al., J. Leukoc. Biol., 2001, 69, p. 831) y las células endoteliales (Mattila, P. et al., Life Sci., 1994, 55, p. 1253).

Luego de la activación de los linfocitos T, se forma un complejo de activación supramolecular (SMAC) en el sitio de contacto entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno (APC). PKCtheta es la única isoforma de PKC que se encontró que se ubica en el SMAC (Monks, C. et al., Nature, 1997, 385, 83), colocándola en proximidad con otras enzimas de señalización que median procesos de activación de los linfocitos T.

En otro estudio (Baier-Bitterlich, G. et al., Mol. Cell. Biol., 1996, 16, 842) se confirmó el papel de PKCtheta en la activación de AP-1, un factor de transcripción importante en la activación del gen de IL-2. En los linfocitos T sin estimular, PKCtheta constitutivamente activa, estimula la actividad de AP-1 mientras que en células con PKCtheta dominante negativa, la actividad de AP-1 no fue inducida después de la activación por PMA.

Otros estudios demostraron que PKCtheta, a través de la activación de la cinasa I κ B beta, media la activación de NF- κ B inducida por la coestimulación del receptor de linfocitos T/CD28 (N. Coudronniere et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, p. 3394; y Lin, X. et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20, p. 2933).

La proliferación de linfocitos T periféricos de ratones deficientes en PKCtheta, en respuesta a la estimulación del receptor de linfocitos T (TCR)/CD28 disminuyó en gran medida en comparación con los linfocitos T de los ratones de tipo silvestre. Además, también se redujo en gran medida la cantidad de IL-2 liberada de los linfocitos T (Sun, Z. et al., Nature, 2000, 404, p. 402). También se ha demostrado que los ratones deficientes en PKCtheta muestran inflamación pulmonar con insuficiencia e hipersensibilidad de las vías aéreas (AHR) en un modelo murino de asma dependiente de Th2, sin defectos en la depuración viral ni la función de los linfocitos T citotóxicos dependiente de Th1 (Berg-Brown, N.N. et al., J. Exp. Med., 2004, 199, p. 743; Marsland, B.J. et al., J. Exp. Med., 2004, 200, p. 181). La respuesta insuficiente de los linfocitos Th2 resulta en menores niveles de IL-4 y de inmunoglobulina E (IgE), lo que contribuye a la AHR y la fisiopatología inflamatoria. Por otra parte, los ratones con deficiencia de PKCtheta parecieron normales y fértiles.

También existe evidencia de que PKCtheta participa en la respuesta mediada por el receptor de IgE (FcεRI) de los mastocitos (Liu, Y. et al., J. Leukoc. Biol., 2001, 69, p. 8311). En mastocitos humanos cultivados (HCMC), se ha demostrado que la actividad de la cinasa PKC se localiza rápidamente en la membrana luego del entrecruzamiento de FcεRI (Kimata, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 257(3), p. 895). Un estudio reciente que examina la actividad *in vitro* de los mastocitos de la médula ósea (BMMC) derivados de ratones tipo silvestre deficientes en PKCtheta muestra que luego del entrecruzamiento de FcεRI, los BMMC de ratones deficientes en PKCtheta redujeron los niveles de IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) e IL-13 en comparación con los BMMC de los ratones de tipo silvestre, lo que sugiere un papel potencial para PKCtheta en la producción de citocinas en los mastocitos además de en la activación de los linfocitos T (Ciarletta, A.B. et al., presentación de póster en 2005 American Thoracic Society International Conference).

Los estudios citados antes y otros estudios confirman el papel fundamental de PKCtheta en la activación de los linfocitos T y en la señalización por los mastocitos (MC). Por lo tanto, un inhibidor de la PKCtheta tendría un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos inmunológicos y otras enfermedades mediadas por la activación inadecuada de los linfocitos T y la señalización por los MC.

Se ha encontrado que muchas de las cinasas, ya sea un receptor o no receptor tirosina cinasa o una S/T cinasa están implicadas en las vías de señalización celulares involucradas en numerosas afecciones patógenas, que incluyen inmunomodulación, inflamación o trastornos proliferativos como el cáncer.

Muchas enfermedades autoinmunitarias y enfermedades asociadas a inflamación crónica, así como las respuestas agudas, se han vinculado a la producción excesiva o no regulada, o la actividad, de una o más citocinas.

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

Los compuestos descritos en este documento también son útiles en el tratamiento de una afección ocular, un cáncer, un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomioma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos de movimiento hiperkinético, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimiento hipocinético, aneurismas aórticos y periféricos, evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil sistémica, linfocitos T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterante, trasplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a viralidad, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante cardíaco, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza A, exposición a la radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, neoplasias hematopoyéticas, una afección diabética como glaucoma por diabetes mellitus dependiente de insulina, retinopatía o microangiopatía diabética, anemia de células falciformes, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injerto, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome de post-perfusión, síndrome post-bombeo, síndrome post-cardiotomía por MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil o infección por herpes simplex, herpes zoster, virus de la

inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoarios o toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, radioterapia, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto de piel, síndrome de cambios cutáneos, edema ocular o macular, enfermedad ocular neovascular, escleritis, queratotomy radial, uveítis, vitritis, miopía, foseta óptica, desprendimiento de retina crónico, complicaciones post tratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, reestenosis, lesión por isquemia/reperusión, accidente cerebrovascular isquémico, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, dermatitis esclerodermia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órgano (incluidos, pero no exclusivamente, el rechazo de la médula ósea y de órganos sólidos), enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada a trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, Henoch-Schoenlein purpurea, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, choque séptico, síndrome de choque tóxico, septicemia, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, neoplasias, enfermedad de Addison, enfermedad de Addison idiopática, deficiencia esporádica, poliglandular de tipo I y deficiencia poliglandular de tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria (aguda) del adulto, alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriásica, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada a Clamidia, Yersinia y Salmonella, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollosa autoinmunitaria, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis criptogénica autoinmunitaria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común) cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, cicatrización crónica de heridas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Neumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial post infecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o hepatitis lupoides), hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmunitaria, resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmunitaria aguda asociada a trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria crónica asociada a trasplante de órganos, artrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmunitaria, enfermedad renal NOS, glomerulonefritis, vasulitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmunitaria, toxicidad, trasplantes y enfermedades que implican una vascularización inapropiada, por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea debida a degeneración macular relacionada con la edad y hemangiomas infantiles en seres humanos. Además, dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como ascitis, efusiones y exudados, incluidos por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), trastornos proliferativos como reestenosis, trastornos fibróticos como cirrosis hepática y aterosclerosis, trastornos proliferativos de células mesangiales como nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica y glomerulopatías, angiogénesis miocárdica, angiogénesis coronaria y de colaterales cerebrales, angiogénesis de extremidad isquémica, lesión por isquemia/reperusión, enfermedades relacionadas a úlcera péptica por Helicobacter, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías como las asociadas a retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, o degeneración macular relacionada con la edad. Además, estos compuestos se pueden usar como principios activos contra trastornos hiperproliferativos como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Graves) y quistes (como hipervascularidad del estroma ovárico característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) y enfermedad renal poliquística, dado que estas enfermedades requieren una proliferación de células de los vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Los compuestos dados a conocer en este documento se pueden usar solos o en combinación con otro agente, por ej. un agente terapéutico, donde dicho agente es elegido por un experto para el propósito al que está destinado. Por ejemplo, el otro agente puede ser un agente terapéutico conocido en el área por su utilidad para tratar la enfermedad o afección que está siendo tratada por los compuestos dados a conocer en este documento. El otro agente también puede ser un agente que imparta un atributo beneficioso a la composición terapéutica, por ej. un agente que afecte la viscosidad de la composición.

Se debe entender que las combinaciones que deben ser incluidas en esta invención son las combinaciones útiles para el propósito al que están destinadas. Los agentes expuestos a continuación son para fines ilustrativos y no pretenden ser limitados. Las combinaciones, que forman parte de esta invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional elegido de las listas siguientes. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ej. dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar la función a la que está destinada.

Las combinaciones preferidas son medicamentos antiinflamatorios no esteroides también conocidos como los NSAID que incluyen medicamentos como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son los corticoesteroides como la prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos por el uso de esteroides se pueden reducir o incluso eliminar por disminución gradual de la dosis de esteroides necesaria al tratar a pacientes en combinación con los compuestos dados a conocer aquí. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en la presente incluyen los siguientes: antiinflamatorios supresores de citocinas (AISDC); anticuerpos contra o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. Los compuestos dados a conocer en la presente se pueden combinar con anticuerpos contra moléculas de superficie como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos, incluidos CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos de la cascada autoinmunitaria y la subsiguiente cascada inflamatoria; los ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como los anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, receptores solubles de TNF p55 o p75, o sus derivados, (p75TNFR1gG (ENBREL™) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE); análogamente los inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1, IL-1RA etc.) pueden ser eficaces por la misma razón.

Otras combinaciones preferidas incluyen la interleucina 11. Aún otras combinaciones preferidas son los otros jugadores clave de la respuesta autoinmunitaria que pueden actuar en paralelo con, dependiendo de, o en sintonía con, la función de IL-18; se prefieren especialmente los antagonistas de IL-12 incluidos los anticuerpos anti-IL-12 o los receptores solubles de IL-12 o las proteínas de unión a IL-12. Se ha demostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones que se superponen pero diferentes y una combinación de antagonistas a ambos puede ser más eficaz. Aún otra combinación preferida son inhibidores no supresores de anti-CD4. Todavía otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la vía coestimuladora CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) incluidos los anticuerpos, los receptores solubles o los ligandos antagonistas.

Un compuesto dado a conocer en este documento también se puede combinar con agentes como metotrexato, 6-mercaptopurina, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticoesteroides (orales, inhalados e inyección local), agonistas de adrenoceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, corticoesteroides como la prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, antitrombóticos, inhibidores del complemento, adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por las citocinas proinflamatorias como TNF α o IL-1 (p. ej., inhibidores de las cinasas NIK, IKK, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , inhibidores de la señalización de los linfocitos T como los inhibidores de las cinasas, inhibidores de la metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de las citocinas y sus derivados (p. ej., receptores solubles de TNF p55 o p75 y sus derivados p75TNFR1gG (Enbrel™) y p55TNFR1gG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas antiinflamatorias (por ej. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxycloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac sódico, oxaprozina, clorhidrato de oxicodona, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenac sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, clorhidrato de tramadol, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofén, alendronato de sodio, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, clorhidrato de amitriptilina, sulfadiazina, clorhidrato de oxicodona/acetaminofén, clorhidrato de olopatadina misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (como FTY720), inhibidores de la familia PKC (como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen

metotrexato o leflunomida y en caso de artritis reumatoide moderada o grave, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF como se indicó antes.

5 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria intestinal con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: budesonida; factor de crecimiento epidérmico; corticoesteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de la lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1 β ; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de la elastasa; compuestos piridinil-imidazol; anticuerpos
10 contra o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF; moléculas de la superficie celular como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; NSAID, por ejemplo ibuprofeno; corticoesteroides como prednisona; inhibidores de la fosfodiesterasa; agonistas de la adenosina; antitrombóticos; inhibidores del complemento; adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por las citocinas proinflamatorias como TNF α o IL-1 (por ej. inhibidores de las cinasas NIK, IKK o MAP); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β ; inhibidores de la enzima convertidora de TNF α ; inhibidores de la señalización de los linfocitos T como los inhibidores de las cinasas; inhibidores de las metaloproteinasas; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores solubles de citocinas y sus derivados (por ej. receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por ej. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β).
15 Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL™) e inhibidores de p55TNFRIgG (LENERCEPT™) e inhibidores de PDE4. Un compuesto dado a conocer en este documento se puede combinar con corticoesteroides, por ejemplo budesonida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o la acción de citocinas proinflamatorias como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β e IL-1ra; inhibidores de la señalización por los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato sódico de metilprednisolona; difenoxilato/sulfato de atropina; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; clorhidrato de oxycodona/acetaminofén; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbofilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína/apap; clorhidrato de colesevelam; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

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

25 Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen interferón- β , por ejemplo, IFN β 1a y IFN β 1b; copaxona, corticoesteroides, inhibidores de las caspasas, por ejemplo inhibidores de la caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF y anticuerpos contra el ligando de CD40 y CD80.

30 Un compuesto dado a conocer en este documento también se puede combinar con agentes, como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, α -inmucina NNSO3, ABR 215062, Anergix.MS, antagonistas de los receptores de quimiocinas, BBR

2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC. CDB (agonista cannabinoide), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6F, neurovax, pirfenidona allotrop 1258 (RDP-1258), sTN-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas del interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenac, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, (p75TNFRlgG (ENBREL™) y p55TNFRlgG (LENERCEPT™).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el asma con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: salbutamol, salmeterol/fluticasona, montelukast sódico, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de salbutamol/ipratropio, fosfato sódico de prednisolona, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna antigripal, amoxicilina trihidrato, flunisolida, inyección para alergia, cromoglicato sódico, clorhidrato de fexofenadina, flunisolida/mentol, amoxicilina/ácido clavulánico, levofloxacina, dispositivo inhalador, guaifenesina, fosfato sódico dexametasona, clorhidrato de moxifloxacina, hclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-efedrina/cod/clorfeniramina, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfeniramina, clorhidrato de cetirizina/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13 y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la EPOC, con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: sulfato de salbutamol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, salbutamol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, montelukast sódico, budesonida, fumarato de formoterol, acetónido de triamcinolona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de levalbuterol, flunisolida, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/ácido clavulánico, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de orciprenalina, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfeniramina, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y roflumilast.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el HCV, con los cuales se puede combinar un compuesto de la invención incluyen los siguientes: interferón-alfa-2 α , interferón-alfa-2 β , interferón-alfa con1, interferón-alfa-n1, interferón-alfa-2 α pegilado, interferón-alfa-2 β pegilado, ribavirina, peginterferón alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrónico, timalfasina, maxamina, VX-497 y todos los compuestos que se utilizan para tratar el HCV a través de la intervención con los objetivos siguientes: polimerasa del HCV, proteasa del HCV, helicasa del HCV e IRES del HCV (sitio interno de entrada al ribosoma).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar idiopática con los cuales se puede combinar un compuesto de la invención incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, salbutamol, colchicina, sulfato de salbutamol, digoxina, interferón gamma, succinato sódico de metilprednisolona, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espirolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina d, alteplasa, propionato de fluticasona, levofloxacina, sulfato de orciprenalina, sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona, cloruro de potasio, acetónido de triamcinolona, tacrolimus anhidro, calcio, interferón-alfa, metotrexato, micofenolato de mofetilo e interferón-gamma-1 β .

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el infarto de miocardio con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol, enoxaparina sódica, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, maleato de enalapril, toremida, retavase, losartan potásico, clorhidrato de quinapril/carbonato de magnesio, bumetanida, alteplasa, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, clorhidrato de tirofiban m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartán, valsartán, clorhidrato de propranolol, fosinopril sódico, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espirolactona, interferón, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato de sodio, clorhidrato de dobutamina, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimiba/simvastatina, avasimiba y cariporida.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: calcipotriol, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, dipropionato de betametasona aumentada, acetónido de fluocinolona, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona, clobetasol propionato/emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diacetato de diflorasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxaleno, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, protector solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón, alquitrán de hulla/ácido salicílico, alquitrán de hulla/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinamab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxiclороquina, prednisona, sulindac, dipropionato de betametasona aumentada, infliximab, metotrexato, ácido fólico, acetónido de triamcinolona, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotriol, ciclosporina, diclofenac sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, bitartrato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato de sodio, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382, HUMIRA™) y efalizumab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la reestenosis con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578 y paracetamol.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la ciática con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: bitartrato de hidrocodona/apap, rofecoxib, clorhidrato de ciclobenzaprina, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, clorhidrato de oxicodona/acetaminofén, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de tramadol/acetaminofén, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenac sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, ketorolac trometamina, indometacina, acetaminofén, diazepam, nabumetona, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de tizanidina, diclofenac sódico/misoprostol, propoxifeno n-pap, asa/oxicodona/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, clorhidrato de tramadol, etodolac, clorhidrato de propoxifeno, clorhidrato de amitriptilina, carisoprodol/fosfato de codeína/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina y temazepam.

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la SLE (Lupus) con los cuales se puede combinar un compuesto dado a conocer en este documento incluyen los siguientes: NSAID, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; Inhibidores de la COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; antipalúdicos, como hidroxiclороquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto dado a conocer en este documento también se puede combinar con agentes como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, la producción o la acción de citocinas proinflamatorias como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasas como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β y IL-1ra. Un compuesto dado a conocer en este documento también se puede usar con inhibidores de la señalización de los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas; o moléculas dirigidas a moléculas de activación de linfocitos T, por ejemplo, anticuerpos de la familia CTLA-4-IgG o anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto dado a conocer en este documento se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citocinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpos anti-IFNγ), o anticuerpos anti-receptores contra el receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de superficie de linfocitos B. Un compuesto dado a conocer en este documento también se puede usar con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan los linfocitos B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), linfoestat-B (anticuerpos anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFRlgG (ENBREL™) y p55TNFRlgG (LENERCEPT™).

En esta invención, aplican las definiciones siguientes:

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto dado a conocer en este documento o una combinación de dos o más de dichos compuestos, que inhibe, total o parcialmente, el avance de la afección o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la misma. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que sea profilácticamente eficaz. La cantidad terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y el género del paciente, de la afección a ser tratada, de la gravedad de la misma y del resultado buscado. Para un

determinado paciente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada por métodos conocidos por los expertos.

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

10 El compuesto de la invención puede existir como una sal con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos.

15 Ciertos compuestos dados a conocer en este documento y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y sus mezclas.

20 Ciertos compuestos dados a conocer en este documento y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y sus mezclas.

25 Ciertos compuestos dados a conocer en este documento contienen uno o más centros quirales, y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos dados a conocer en este documento contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye ambos enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, como las mezclas racémicas. Los enantiómeros se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral como sílice con un ligando quiral unido, o en presencia de un solvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos antes, se necesita otro paso para liberar el enantiómero deseado. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

35 Cuando un compuesto dado a conocer en este documento contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisómeros se pueden separar por métodos conocidos por los expertos, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales de cada par se pueden separar como se describió antes. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos dados a conocer en este documento y sus mezclas.

40 Ciertos compuestos dados a conocer en este documento pueden existir en diferentes formas tautoméricas como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos dados a conocer en este documento y sus mezclas.

45 Ciertos compuestos dados a conocer en este documento pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que se pueden separar. La asimetría torsional debida la rotación alrededor de un enlace asimétrico simple, por ejemplo debido a impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos dados a conocer en este documento y sus mezclas.

50 Ciertos compuestos dados a conocer en este documento existen en formas zwitteriónicas y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos dados a conocer en este documento y sus mezclas.

55 Según se usa en este documento el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco generador *in vivo* por algún proceso químico fisiológico (por ej., un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte en el fármaco deseado). Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco generador. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el generador no lo está. El profármaco también puede tener mayor solubilidad en las composiciones farmacológicas con respecto al fármaco generador. Un ejemplo de un profármaco sería un compuesto dado a conocer en este documento que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular donde la solubilidad acuosa no es beneficiosa, pero después es hidrolizado metabólicamente al ácido carboxílico una vez dentro de la célula donde la solubilidad acuosa es beneficiosa.

65

Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que el fármaco final, facilitando de esa manera la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco también puede tener un nivel mayor de biodisponibilidad oral que el fármaco final. Luego de la administración, el profármaco se escinde enzimática o químicamente para liberar el fármaco final en la sangre o el tejido.

Los ejemplos de profármacos que luego de la escisión liberan el ácido libre correspondiente, y dichos residuos que forman ésteres hidrolizables de los compuestos dados a conocer en este documento incluyen, pero no exclusivamente, sustituyentes de ácidos carboxílicos en los que el hidrógeno libre es reemplazado por (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₁₂)alcanoiloximetilo, (C₄-C₉)1-(alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo con 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo con 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo con 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo con 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo con 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquilo (como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-(C₁-C₂)alquilo, N,N-di(C₁-C₂)-alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquilo y piperidino-, pirrolidino- o morfolino(C₂-C₃)alquilo.

Otros profármacos de ejemplo liberan un alcohol de fórmula (I) o fórmula (II) en el que el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo (por ej., el grupo R contiene hidroxilo) es reemplazado por (C₁-C₆)alcanoiloximetilo, 1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etilo, (C₁-C₁₂)alcoxicarboniloximetilo, N-(C₁-C₆)alcoxicarbonilaminometilo, succinoilo, (C₁-C₆)alcanoilo, α-amino(C₁-C₄)alcanoilo, arilactilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo donde dichas porciones α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos naturales que se encuentra en las proteínas, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquil)₂ o glucosilo (el radical resultante del desprendimiento del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

Según se usa en este documento, la expresión "grupo (C₅-C₁₂)cicloalquilo unido por puente" significa un grupo hidrocarburo, bicíclico o policíclico unido por puente, saturado o insaturado, que tiene dos o tres anillos C₃-C₁₀cicloalquilo. Se excluyen los cicloalquilos que no están unidos por puente. Los hidrocarburos cíclicos unidos por puente pueden incluir, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[3.3.1]nonilo, bornilo, bornenilo, norbornilo, norbornenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, triciclobutilo y adamantilo.

Según se usa en este documento la expresión "(C₂-C₁₀)heterociclilo unido por puente" significa grupos hidrocarburo bicíclicos o policíclicos unidos por puente aza que pueden incluir azanorborno, quinuclidinilo, isoquinuclidinilo, tropanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.2.2]nonanilo, azabiciclo[3.3.0]nonanilo y azabiciclo[3.3.1]nonanilo.

Los términos "heterocíclico", "heterociclilo" o "heterociclileno", según se usan en este documento, incluyen sistemas de anillo no aromáticos, por ejemplo, pero no exclusivamente, anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y espirocíclicos, que pueden estar completamente saturados o contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático) y tener de 5 a 12 átomos incluido al menos un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno o azufre. A efectos de ejemplificación, que no debe ser interpretada como limitante del alcance de la invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidino, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

Los términos "heteroarilo" o "heteroarileno" según se usan en este documento, incluyen sistemas de anillo aromáticos, por ejemplo, pero no exclusivamente, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y que tienen de 5 a 12 átomos incluido al menos un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno o azufre. A efectos de ejemplificación, que no debe ser interpretada como limitante del alcance de esta invención. azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo o tienilo.

Un grupo "heterocicloalquilo", según se usa en este documento, es un grupo heterocíclico que está unido a un compuesto mediante un grupo alifático que tiene de uno a alrededor de ocho átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo es un grupo morfolinometilo.

Según se usa en este documento, "alquilo", "alquileno" o notaciones como "(C₁-C₈)" incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificada completamente saturados. Los ejemplos de alquilos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros. Según se usan en este documento, "alquenilo", "alquenileno", "alquinileno" y "alquinilo" significan C₂-C₈ e incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más dobles enlaces para alquenilo y uno o más triples enlaces para alquinilo.

Según se usa en este documento, grupos "aromáticos" (o grupos "arilo" o "arileno") incluyen sistemas de anillo carbocíclicos aromáticos (por ej., fenilo) y sistemas de anillo policíclicos aromáticos fusionados (por ej., naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Según se usa en este documento, "cicloalquilo" o "cicloalquileno" significan hidrocarburos C₃-C₁₂ monocíclicos o multicíclicos (por ej., bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados o tienen uno o más enlaces insaturados pero no la cantidad de un grupo aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Según se usa en este documento, muchas fracciones o sustituyentes se denominan "sustituídos" u "opcionalmente sustituídos". Cuando una fracción es modificada por uno de esos términos, a menos que se indique lo contrario, quiere decir que cualquier porción de la fracción conocida por un experto como disponible para sustitución puede estar sustituida, lo que incluye uno o más sustituyentes, donde si es más de un sustituyente entonces cada sustituyente se elige independientemente. Dichos medios para la sustitución son bien conocidos en el área y/o se muestran en la presente divulgación. A efectos de ejemplificación, que no debe ser interpretada como limitante del alcance de la invención, algunos ejemplos de los grupos que son sustituyentes son: grupos (C₁-C₈)alquilo, grupos (C₂-C₈)alqueno, grupos (C₂-C₈)alquino, grupos (C₃-C₁₀)cicloalquilo, halógenos (F, Cl, Br o I), grupos (C₁-C₈)alquilo halogenados (por ejemplo pero no exclusivamente -CF₃), grupos -O-(C₁-C₈)alquilo, -OH, grupos -S-(C₁-C₈)alquilo, -SH, grupos -NH(C₁-C₈)alquilo, -grupos N((C₁-C₈)alquilo)₂, -NH₂, -C(O)NH₂, grupos -C(O)NH(C₁-C₈)alquilo, -C(O)N((C₁-C₈)alquilo)₂, -NHC(O)H, grupos -NHC(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -NHC(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -N((C₁-C₈)alquilo)C(O)H, grupos -N((C₁-C₈)alquilo)C(O)(C₁-C₈)alquilo, -NHC(O)NH₂, grupos -NHC(O)NH(C₁-C₈)alquilo, -grupos N((C₁-C₈)alquilo)C(O)NH₂, grupos -NHC(O)N((C₁-C₈)alquilo)₂, grupos -N((C₁-C₈)alquilo)C(O)N((C₁-C₈)alquilo)₂, grupos -N((C₁-C₈)alquilo)C(O)NH((C₁-C₈)alquilo), -C(O)H, grupos -C(O)(C₁-C₈)alquilo, -CN, -NO₂, grupos -S(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂N((C₁-C₈)alquilo)₂, grupos -S(O)₂NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂NH(C₃-C₈)cicloalquilo, grupos -S(O)₂NH₂, grupos -NHS(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-C₈)alquilo)S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -(C₁-C₈)alquilo-O-(C₁-C₈)alquilo, grupos -O-(C₁-C₈)alquilo-O-(C₁-C₈)alquilo, -C(O)OH, grupos -C(O)O(C₁-C₈)alquilo, NHOH, grupos NHO(C₁-C₈)alquilo, grupos -O-halogenados (C₁-C₈)alquilo (por ejemplo pero no exclusivamente -OCF₃), grupos -S(O)₂-halogenados (C₁-C₈)alquilo (por ejemplo pero no exclusivamente -S(O)₂CF₃), grupos -S-halogenados (C₁-C₈)alquilo (por ejemplo pero no exclusivamente -SCF₃), -(C₁-C₆)heterociclo (por ejemplo pero no exclusivamente pirrolidina, tetrahydrofurano, pirano o morfolina), -(C₁-C₆)heteroarilo (por ejemplo pero no exclusivamente tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), -fenilo, grupos -NHC(O)O-(C₁-C₆)alquilo, grupos -N((C₁-C₆)alquilo)C(O)O-(C₁-C₆)alquilo, grupos -C(=NH)-(C₁-C₆)alquilo, grupos -C(=NOH)-(C₁-C₆)alquilo o grupos -C(=N-O-(C₁-C₆)alquilo)-(C₁-C₆)alquilo.

“”

en la fórmula (I) representa un anillo aromático.

Uno o más compuestos dados a conocer en este documento se pueden administrar a un paciente humano en sí mismos o en composiciones farmacéuticas en las que están mezclados con portadores o excipientes biológicamente adecuados, en dosis para tratar o mejorar una enfermedad o afección como las descritas aquí. Las mezclas de estos compuestos también se pueden administrar a un paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del compuesto o compuestos suficiente para dar como resultado la prevención o la atenuación de una enfermedad o afección como las descritas en este documento. Las técnicas para la formulación y la administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en la bibliografía bien conocida por los expertos, como "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, la administración oral, ocular en gotas, rectal, transmucosa, tópica o intestinal, la administración parenteral, que incluye la inyección intramuscular, subcutánea e intramedular, así como las inyecciones intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal o intraocular.

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

Además se puede administrar el fármaco en un sistema de administración dirigida del fármaco, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo endotelial específico de un tipo de célula.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de manera conocida en sí misma, por ej., mediante los procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, pulverización, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para usar de conformidad con la presente invención se pueden formular por lo tanto de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

5 Para la inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en soluciones amortiguadoras fisiológicamente compatibles como la solución de Hanks, la solución de Ringer o la solución amortiguadora fisiológica salina. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación, penetrantes adecuados para la barrera que se va a penetrar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en el área.

10 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los principios activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el área. Dichos portadores permiten que los compuestos dados a conocer en este documento sean formulados como comprimidos, píldoras, grajeas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones densas, suspensiones y análogos, para la ingestión oral por un paciente que va a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el principio activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de agregar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grajeas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar desintegrantes, como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una de sus sales como alginato de sodio.

20 Los núcleos de las grajeas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o las grajeas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de principios activos.

25 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras de dos piezas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras de dos piezas pueden contener los principios activos mezclados con un relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

35 Las composiciones para administración bucal pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de la manera convencional.

40 Para la administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, mediante el uso de un propelente apropiado, p. ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la forma farmacéutica puede ser determinada proveyendo una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos, por ejemplo de gelatina, para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular de modo que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como lactosa o almidón.

45 Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ej., inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de formulación como suspendentes, estabilizantes y/o dispersantes.

50 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los principios activos en forma soluble en agua. Además se pueden preparar suspensiones de los principios activos como suspensiones oleosas inyectables adecuadas. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas inyectables pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

60 Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril apirógena, antes de su uso.

65 Los compuestos también se pueden formular como composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases de supositorios convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas antes, los compuestos también se pueden formular como una preparación en depot. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente o por inyección intramuscular). Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados, por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Un ejemplo de un portador farmacéutico para los compuestos hidrófobos dados a conocer en este documento es un sistema cosolvente que contenga alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser el sistema cosolvente de VPD. VPD es una solución de 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del surfactante no polar polisorbato 80 y 65% p/v de polietilenglicol 300, llevado a volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con un 5% de dextrosa en solución acuosa. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y en sí mismo produce baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema cosolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, se pueden usar otros surfactantes no polares de baja toxicidad en lugar del polisorbato 80; se puede variar el tamaño de la fracción del polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ej., polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófobos. Ciertos solventes orgánicos como dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque habitualmente con el costo de una mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden administrar empleando sistema de liberación sostenida, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas horas o hasta durante varios días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear otras estrategias para la estabilización de las proteínas.

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

Muchos de los compuestos dados a conocer en este documento se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluidos pero no exclusivamente, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos que lo que son las correspondientes bases libres.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito buscado. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz para prevenir que se presenten los síntomas o para aliviar los síntomas existentes del sujeto en tratamiento. La determinación de una dosis eficaz forma parte de las habilidades de los expertos en el área.

Para cualquier compuesto utilizado en un método de la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluya la CI_{50} determinada en ensayos celulares (es decir la concentración del compuesto de prueba que logra la mitad de la inhibición máxima de una determinada actividad de proteína cinasa). En algunos casos es apropiado determinar la CI_{50} en presencia de 3 a 5% de seroalbúmina dado que dicha determinación se aproxima a los efectos de unión de la proteína plasmática sobre el compuesto. Dicha información se puede usar para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en humanos. Además, los compuestos que más se prefieren para la administración sistémica inhiben eficazmente la señalización de la proteína cinasa en células intactas a niveles que se pueden alcanzar de manera segura en el plasma.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a esa cantidad del compuesto que produce la mejoría de los síntomas en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ej., para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y la DE_{50} (dosis eficaz para el 50% de la respuesta máxima). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como el cociente entre DMT y DE_{50} . Se prefieren los compuestos que tienen índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de esos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosis para usar en

humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidas por el médico individual teniendo en cuenta la afección del paciente (véase, por ej. Fingl et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). En el tratamiento de las crisis, puede ser necesaria la administración de un bolo agudo o una infusión que se acerquen a la DMT para obtener una respuesta rápida.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos de modulación de la cinasa o la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de los datos *in vitro*; por ej. la concentración necesaria para obtener 50-90% de inhibición de la proteína cinasa utilizando los ensayos descritos en este documento. Las dosis necesarias para alcanzar la CME dependerán de las características del individuo y de la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar empleando el valor de CME. Los compuestos se deben administrar utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CME durante 10-90% del tiempo, preferentemente entre 30-90% y muy preferentemente entre 50-90% hasta que se logre la mejoría deseada de los síntomas. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad de la composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que está en tratamiento, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del juicio del médico que la prescribe.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas que contengan el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o plástica, como un envase tipo blíster. El envase o el dispositivo dispensador pueden ir acompañados de instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto dado a conocer en este documento formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un envase adecuado, y rotular para el tratamiento de una afección indicada.

El algunas formulaciones puede ser beneficioso utilizar los compuestos dados a conocer en este documento en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las obtenidas mediante molienda de energía fluida.

El uso de los compuestos dados a conocer en este documento en la fabricación de composiciones farmacéuticas se ilustra mediante la descripción siguiente. En esta descripción la expresión "principio activo" indica cualquier compuesto de la invención pero particularmente cualquier compuesto que sea el producto final de uno de los Ejemplos siguientes.

a) Cápsulas

En la preparación de cápsulas, se pueden desagregar y mezclar 10 partes en peso de principio activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla se puede colocar en cápsulas de gelatina dura, que contengan, cada una, una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria de principio activo.

b) Comprimidos

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

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

El principio activo, la lactosa y algo del almidón se pueden desagregar y mezclar, y la mezcla resultante se puede granular con una solución de la polivinilpirrolidona en etanol. El granulado seco se puede mezclar con el estearato de magnesio y el resto del almidón. Después la mezcla se comprime en una compresora para dar comprimidos que contengan, cada uno, una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria del principio activo.

c) Comprimidos entéricos recubiertos

Los comprimidos se pueden preparar por el método descrito en (b) precedentemente. Los comprimidos se pueden recubrir con recubrimiento entérico de manera convencional utilizando una solución de 20% de acetato ftalato de celulosa y 3% de ftalato de dietilo en etanol:diclorometano (1:1).

5 d) Supositorios

En la preparación de los supositorios se pueden incorporar, por ejemplo, 100 partes en peso de principio activo en 1300 partes en peso de base de triglicéridos para supositorio y dar forma a la mezcla como supositorios que contengan, cada uno, una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo.

10 En las composiciones de la presente invención el principio activo se puede asociar, si se desea, con otros principios activos farmacológicamente compatibles. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer en este documento se pueden administrar en combinación con otro agente terapéutico conocido para tratar una enfermedad o una afección descrita aquí. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiban o prevengan la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenúen las respuestas intracelulares al VEGF o las angiopoyetinas, bloqueen la transducción de la señal intracelular, inhiban la hiperpermeabilidad vascular, reduzcan la inflamación, o inhiban o prevengan la formación de edema o la neovascularización. Los compuestos dados a conocer en este documento se pueden administrar antes, a continuación, o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cualquiera sea el modo de administración apropiado. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no exclusivamente, esteroides antiinflamatorios, NSAID, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistaminas, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de la NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de la cinasa PI3, inhibidores de la calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos dados a conocer en este documento y los agentes farmacéuticos adicionales actúan aditiva o sinérgicamente. Por lo tanto, la administración de dicha combinación de sustancias que inhibe la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular y/o inhibe la formación de edema puede proporcionar un mayor alivio del efecto pernicioso de un trastorno hiperproliferativo, la angiogenesis, la hiperpermeabilidad vascular o el edema, que la administración de cualquiera de las sustancias sola. En el tratamiento de trastornos malignos las combinaciones con quimioterapias antiproliferativas o citotóxicas o con radiación están incluidas en el alcance de la presente invención.

30 La presente invención también comprende un compuesto dado a conocer en este documento para utilizar como un medicamento.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto dado a conocer en este documento para usar en el tratamiento de la hiperpermeabilidad vascular, los trastornos dependientes de la angiogenesis, las enfermedades proliferativas y/o los trastornos del sistema inmunitario en mamíferos, particularmente en seres humanos.

40 La presente invención también proporciona un compuesto dado a conocer en este documento para usar en un método destinado al tratamiento de la hiperpermeabilidad vascular, la inadecuada neovascularización, las enfermedades proliferativas y/o los trastornos del sistema inmunitario, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a un mamífero que lo necesita, particularmente a un ser humano.

45 Abreviaturas

45	aa	Aminoácidos
	Ac ₂ O	Anhídrido acético
	AcOH	Ácido acético glacial
	ATP	Trifosfato de adenosina
50	p.eb.	Punto de ebullición
	BarF	tetrakis-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato
	Bn	Bencilo
	Boc	t-butoxicarbonilo
	BOP-Cl	Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico
55	BSA	Seroalbúmina bovina
	BuOH	Butanol
	CAN	Nitrato cérico amónico
	Cbz	Carboxibencilo
	CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
60	COD	1,5-Ciclooctadieno
	Concd	Concentrado
	CT	Tomografía computada
	cym	p-cimeno (4-isopropiltolueno)
	CyPFt-Bu	1-Diciclohexilfosfino-2-di-tert-butilfosfinoetilferroceno
65	d	Doblete
	DAST	Tricloruro de dietilaminoazufre

	dba	Dibencilidenacetona
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	DCE	Dicloroetano
5	DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
	dd	Doblete de dobles
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
	DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
10	DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMA	Dimetilacetamida
	DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
	DME	1,2-Dimetoxietano
	DMEM:	Medio Eagle modificado de Dulbecco
15	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMS	Dimetilsulfóxido
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DNP-HSA	Dinitrofenil-seroalbúmina humana
	DPPA	Fosforazidato de difenilo
20	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	dr	Relación diastereoisomérica
	DTT	Ditiotreitol
	EDC•HCl	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
25	EGTA	Ácido etilenglicoltetraacético
	equiv	Equivalente(s)
	er	Relación enantiomérica
	Et ₂ NH	Dietilamina
	EtOAc	Acetato de etilo
30	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol
	FBS	Suero fetal bovino
	FLAG	secuencia peptídica DYKDDDDK
	g	Gramo(s)
35	GST	Glutación S-transferasa
	h	Hora(s)
	H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HEPES	Ácido <i>N</i> -2-hidroxiethylpiperazina- <i>N'</i> -2-etanosulfónico
40	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hertzios
	IBCF	Cloroformiato de isobutilo
	i.d.	Intradérmica
45	IFA	Adyuvante de Freund's incompleto
	IPA	Alcohol isopropílico
	KHMDS	Hexametildisilazano potásico
	LAH	Hidruro de litio y aluminio
	LC	Cromatografía líquida
50	LDA	Diisopropilamida de litio
	LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	LiBH ₄	Borohidruro de litio
	LiOH	Hidróxido de litio
	m	Multiplete
55	M	Molar
	<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Alcohol metílico
	min	Minuto(s)
60	mL	Mililitro(s)
	mmHg	Milímetros de mercurio
	mmol	Milimol
	MOPS	Ácido 3-(<i>N</i> -morfolino)-propanosulfónico
	MOPSO	Ácido 3-(<i>N</i> -morfolino)-2-hidroxi-propanosulfónico
65	MS	Espectrometría de masas
	MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter

	<i>n</i> -	Normal (no ramificado)
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
	N	Normal
	NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
5	NaOAc	Acetato de sodio
	Na(OAc) ₃ BH	Triacetoxiborohidruro de sodio
	NaO <i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butóxido de sodio
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
10	ND	No determinada
	NH ₄ Oac	Acetato de amonio
	NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
	NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
	NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidinona
15	RMN	Resonancia magnética nuclear
	OD	Densidad óptica
	or	Rotación óptica
	OVA	Ovoalbúmina
	<i>p</i> -	Para
20	PBS	Solución salina amortiguada con fosfato
	PFPAA	Anhídrido 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoico
	pH	-log[H ⁺]
	PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
	pNAG	Nitrofenil- <i>N</i> -acetil-β-D-glucosaminida
25	P(<i>n</i> -Bu) ₃	<i>tri-n</i> -Butilfosfina
	POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
	PPh ₃	Trifenilfosfina
	ppm	Partes por millón
	PrOH	Propanol
30	psi	Libras por pulgada cuadrada
	rcf	Fuerza centrífuga relativa
	RP-HPLC	Cromatografía líquida a alta presión en fase reversa
	R _t	Tiempo de retención
	rt	Temperatura ambiente
35	s	Singulete
	SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
	SEM-Cl	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	SLM	Litros estándar por minuto
40	t	Triplete
	<i>t</i> -	Terciario
	TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
	TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBAB	Bromuro de de tetra- <i>n</i> -butilamonio
45	TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAI	Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TEA	Trietilamina
	<i>tert</i> -	Terciario
	TFA	Ácido trifluoroacético
50	TFAA	Anhídrido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TIPS	Triisopropilsililo
	TLC	Cromatografía en capa delgada
	TMA	Trimetil aluminio
55	TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametilazodicarbonamida o 1,1'-azobis(<i>N,N</i> -dimetilformamida) o diamida [Sigma®]
	TMOF	Ortoformiato de trimetilo
	TMS	Trimetilsililo
	TPP	2,4,6-Tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisofinano 2,4,6-trióxido
	TsCl	Cloruro de <i>para</i> -toluenosulfonilo
60	TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
	USP	Farmacopea de los Estados Unidos
	UV	Ultravioleta
	% en peso	Porcentaje en peso
	<i>p/v</i>	Peso/volumen
65		

Ensayos

Actividad de la cinasa Jak1 *in vitro* medida por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (trFRET)

5 Se agregaron concentraciones variables del inhibidor a un pocillo de ensayo que contenía: Enzima Jak1 (aa 845-1142; expresada en células SF9 como una fusión GST y purificada por cromatografía de afinidad con glutatión; 4 nM), sustrato peptídico (biotina-TYR2, secuencia: Biotina-(Ahx)-AEEYFFLFA-amida; 2 μ M), MOPSO de pH 6.5 (50 mM), MgCl₂ (10 mM), MnCl₂ (2 mM), DTT (2.5 mM), BSA (0.01% p/v), Na₃VO₄ (0.1 mM) y ATP (0.001 mM). Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló por adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES de pH 7.0, 30 mM, 0.06% de BSA, 0.006% de Tween-20, KF 0.24 M, 80 ng/mL de PT66K (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio N° de cat 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y 3.12 μ g/mL de SAXL (aceptor estreptavidina-aloficocianina Phycolink, N° de cat PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción desarrollada se incubó en la oscuridad a aproximadamente 4 °C durante alrededor de 14 h o por alrededor de 60 min a temperatura ambiente, después se leyó mediante un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG) utilizando un láser de 337 nm para excitación y una longitud de onda de emisión de 665 nm. Dentro del intervalo lineal del ensayo, la señal observada a 665 nm está directamente relacionada con el producto fosforilado y se usó para calcular los valores de CI₅₀.

Actividad de la cinasa Jak3 *in vitro* medida por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (trFRET)

25 Se agregaron concentraciones variables del inhibidor a un pocillo de ensayo que contenía: Enzima Jak3 (aa 811-1103; expresada en células SF9 como una fusión GST y purificada por cromatografía de afinidad con glutatión; 3 nM), sustrato peptídico (biotina-TYR2, secuencia: Biotina-(Ahx)-AEEYFFLFA-amida; 2 μ M), MOPSO de pH 6.5 (50 mM), MgCl₂ (10 mM), MnCl₂ (2 mM), DTT (2.5 mM), BSA (0.01% p/v), Na₃VO₄ (0.1 mM) y ATP (0.001 mM). Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló por adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES de pH 7.0, 30 mM, 0.06% de BSA, 0.006% de Tween-20, KF 0.24 M, 80 ng/mL de PT66K (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio N° de cat 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y 0.8 μ g/mL de SAXL (aceptor estreptavidina-aloficocianina Phycolink, N° de cat PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción desarrollada se incubó en la oscuridad a aproximadamente 4 °C durante alrededor de 14 h o por alrededor de 60 min a temperatura ambiente, después se leyó mediante un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG) utilizando un láser de 337 nm para excitación y una longitud de onda de emisión de 665 nm. Dentro del intervalo lineal del ensayo, la señal observada a 665 nm está directamente relacionada con el producto fosforilado y se usó para calcular los valores de CI₅₀.

Actividad de la cinasa Syk *in vitro* medida por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (trFRET)

40 Se mezcló dominio catalítico de Syk 0.3 nM (aa356-635, purificado internamente en el centro de Abbott Bioresearch) con sustrato peptídico 0.1 μ M (biotina-TYR1, secuencia: Biotina-(Ahx)-GAEEIYAFFA-COOH) a concentraciones variables del inhibidor en tampón de reacción: MOPSO de pH 6.5, 50 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2.5 mM, 0.01% de BSA, Na₃VO₄ 0.1 mM y ATP 0.001 mM. Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló por adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES de pH 7.0, 30 mM, 0.06% de BSA, 0.006% de Tween-20, KF 0.24 M, 90 ng/mL de PT66K (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio N° de cat 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y 0.6 μ g/mL de SAXL (aceptor estreptavidina-aloficocianina Phycolink, N° de cat PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción desarrollada se incubó en la oscuridad a aproximadamente 4 °C durante alrededor de 14 h o por alrededor de 60 min a temperatura ambiente, después se leyó mediante un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG) utilizando un láser de 337 nm para excitación y una longitud de onda de emisión de 665 nm. Dentro del intervalo lineal del ensayo, la señal observada a 665 nm está directamente relacionada con el producto fosforilado y se usó para calcular los valores de CI₅₀.

Otros ensayos de cinasa *in vitro* medidos por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (trFRET)

60 Se realizaron otros ensayos de cinasa empleando un protocolo similar. Se expresaron enzimas adicionales purificadas Tyk2 (aa 880-1185 con una etiqueta de histidina N-terminal y una etiqueta FLAG C-terminal; purificada internamente por cromatografía de afinidad de ión metálico inmovilizado), RET (aa 711-1072 con una etiqueta de histidina N-terminal; purificada por cromatografía de afinidad de ion metálico inmovilizado), Syk (aa356-635 con una etiqueta de histidina C-terminal que, purificada por cromatografía de afinidad de ion metálico inmovilizado), y KDR (aa 792-1354 con una etiqueta de histidina N-terminal; purificada internamente por cromatografía de afinidad de ion metálico inmovilizado y de intercambio iónico) en células SF9 y se expresó Aurora 1/B (aa1-344 con una etiqueta de histidina N-terminal y purificada por cromatografía de afinidad de ion metálico inmovilizado) en *E. coli*. Otras enzimas utilizadas se obtuvieron de fuentes comerciales. Las enzimas se mezclaron con sustratos biotinilados a

5 concentraciones variables del inhibidor en diferentes tampones de reacción (véase, **Tabla A**). Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de EDTA y se desarrolló por adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES de pH 7.0, 30 mM, 0.06% de BSA, 0.006% de Tween-20, KF 0.24 M, cantidades variables de anticuerpos dadores marcados con europio y aceptor de alofocianina marcado con estreptavidina (SAXL)). Las reacciones desarrolladas se incubaron en la oscuridad a aproximadamente 4 °C durante alrededor de 14 h o por alrededor de 60 minutos a temperatura ambiente, después se leyeron en un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG Labtech) como se describió precedentemente.

10 **Tabla A. Las condiciones específicas (por cada 40 µL de reacción de enzima) para las diversas enzimas se detallan a continuación:**

Enzima	Constructo	Sustrato	Tampón de ensayo	Conc. de enzima(ng/pocillo)	Conc. de sustrato	Conc. de ATP (mM)	Conc.de DMSO (%)	Tiempo de reacción (min)	Condición de detección
Jak1	aa 845-1142	Biotina-TYR2	MOPSO	5	2 µM	0.001	5	60	8 ng/pocillo de PT66K, 0.39 µg/pocillo de SAXL
Jak2	Millipore N° de cat 14-640	Biotina-TYR1	MOPSO	2.5	2 µM	0.001	5	60	8 ng/pocillo de PT66K, 0.078 µg/pocillo de SAXL
Jak3	aa 811-1103	Biotina-TYR2	MOPSO	4.5	2 µM	0.001	5	60	8 ng/pocillo de PT66K, 0.078 µg/pocillo de SAXL
Tyk2	aa880-1185	Biotina-TYR1	MOPSO	9	2 µM	0.001	5	60	8 ng/pocillo de PT66K, 0.078 µg/pocillo de SAXL
Aurora 1/B	aa1-344	KinEAS E S2	MOPS	20	0.5 µM	0.1	5	60	15 ng/pocillo de Eu-STK-Ab, 0.34 µg/pocillo de SAXL
KDR	aa789-1354	Biotina-TYR2	HEPES	10	2 µM	0.1	5	60	8 ng/pocillo de PT66K, 0.078 µg/pocillo de SAXL
JNK1	Millipore N° de cat 14-327	Biotina-ATF2-pep	MOPS	10	1 µM	0.01	5	60	2.58 ng/pocillo de Anti-pATF2-Eu, 0.6 µg/pocillo de SAXL
JNK2	Millipore N° de cat 14-329	Biotina-ATF2-pep	MOPS	5	0.5 µM	0.01	5	60	2.58 ng/pocillo de Anti-pATF2-Eu, 0.6 µg/pocillo de SAXL

Enzima	Constructo	Sustrato	Tampón de ensayo	Conc. de enzima(ng/pocillo)	Conc. de sustrato	Conc. de ATP (mM)	Conc.de DMSO (%)	Tiempo de reacción (min)	Condición de detección
RET	aa711-1072	Biotina-poli GluTyr	HEPES	4	10 ng/well	0.01	5	60	8 ng/pocillo de PT66K, 0.078 µg/pocillo de SAXL
Cinasa P70 S6	Millipore N° de cat 14-486	KinEAS E S3	MOPS	0.5	0.25 µM	0.01	5	60	15 ng/pocillo de Eu-STK-Ab, 0.34 µg/pocillo de SAXL
PKN2	Invitrogen N° de cat PV3879	KinEAS E S3	MOPS	0.7	0.5 µM	0.001	5	60	15 ng/pocillo de Eu-STK-Ab, 0.34 µg/pocillo de SAXL
Syk	aa356-635	Biotina-TYR1	MOPSO	0.4	0.1 µM	0.001	5	60	6.8 ng/pocillo de PT66K, 0.045 µg/pocillo de SAXL
CDK2/ Ciclina A	Millipore N° de cat 14-448	Biotina-MBP	MOPS	50	2 µM	0.1	5	60	15 ng/pocillo de Anti-pMBP-Eu; 0.34 µg/pocillo de SAXL

Tampones de reacción:

5 El tampón MOPSO contiene: MOPSO de pH 6.5, 50 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2.5 mM, 0.01% de BSA y Na₃VO₄ 0.1 mM.

El tampón HEPES contiene: HEPES de pH 7.1, 50 mM, DTT 2.5 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, 0.01% de BSA y Na₃VO₄ 0.1 mM.

10 El tampón MOPS contiene: MOPS de pH 7.2, 20 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 5 mM, beta-fosfoglicerol 5 mM, Na₃VO₄ 1 mM, 0.01% de Triton-X-100 y DTT 1 mM

Sustratos:

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

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

15 Biotina-TYR2-secuencia peptídica: Biotina-(Ahx)-AEEYFFLFA-amida

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

El péptido biotina-poliGluTyr se compró a Cisbio (N° de cat 61GT0BLA, Bedford, MA)

Los péptidos KinEASE S2 y S3 se compraron a Cisbio (N° de cat 62ST0PEB, Bedford, MA)

20 **Reactivos de detección:**

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

Anti-pMBP-Eu fue marcado por encargo por Cisbio (Bedford, MA)

PT66K se compró a Cisbio (N° de cat 61T66KLB, Bedford, MA)

25 SAXL se compró a Prozyme (N° de cat PJ25S, San Leandro, CA)

Ensayo celular IL-2 pSTAT5 blastocitos T humanos

Materiales:

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

Para este ensayo se descongelaron las células en el medio de ensayo con la composición siguiente: medio RPMI 1640 (Gibco 11875093) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 µg/mL de Pen/Strep (Gibco 15140-122) y 10% de FBS inactivado por calor (Gibco 10438026). Otros materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pocillos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pocillos (blancas, ½ área, 96 pocillos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10µg)), kit Alphascreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y kit de proteína A Alphascreen (Perkin Elmer 6760617M)

Métodos:

Se descongelaron blastocitos T y se cultivaron durante alrededor de 24 h sin IL-2 antes del ensayo. Los compuestos de prueba o los controles se disolvieron y se diluyeron en serie en 100% de DMSO. Las soluciones madre de DMSO se diluyeron subsiguientemente 1:50 en medio de cultivo celular para crear las soluciones madre de compuestos 4x (que contenían 2% de DMSO). Utilizando una placa blanca de ½ área de 96 pocillos Corning, se sembraron las células a una concentración de $2 \times 10^5/10$ µl/pocillo en 10 µL de medio, seguido de la adición de 5 µL de compuesto de prueba 4x por duplicado. Las células se incubaron con compuesto durante alrededor de 0.5 h a aproximadamente 37 °C. A continuación, se agregaron 5 µL de la solución madre de IL-2 a una concentración final de 20 ng/mL. IL-2 se almacenó como una solución madre de 4 µg/mL, según las especificaciones del fabricante, a aproximadamente -20 °C en alícuotas, y se diluyó 1:50 con el medio del ensayo (hasta 80 ng/mL) justo antes de utilizarla. El contenido de los pocillos se mezcló golpeando con cuidado los lados de las placas varias veces seguido de la incubación a aproximadamente 37 °C durante alrededor de 15 min. El ensayo se terminó agregando 5 µL de tampón de lisis AlphaScreen 5x y agitando en un agitador orbital durante alrededor de 10 min a temperatura ambiente. Se reconstituyó la mezcla de perlasceptoras Alphascreen siguiendo el protocolo de Perkin Elmer. Se agregaron 30 µL/por pocillo de mezcla de perlasceptoras reconstituida Alphascreen, se cubrió con lámina de aluminio y después se agitó en un agitador orbital durante alrededor de 2 min a alta y después durante alrededor de 2 h a baja. La mezcla de perlas dadoras se reconstituyó siguiendo el protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer; se agregaron 12 µL/pocillo, se recubrió con lámina de aluminio y después se agitó durante alrededor de 2 min a alta, y alrededor de 2 h a baja. Las placas se leyeron en un lector EnVision siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

Ensayo celular TF-1 IL-6 pSTAT3**Materiales:**

Células TF-1 (ATCC N° CRL-2003). Medio de cultivo: medio DMEM (Gibco 11960-044) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 µg/mL de Pen/Strep (Gibco 15140-122), 1.5 g/L de bicarbonato de sodio (Gibco 25080-094), piruvato de sodio 1 mM (Gibco 11360-070), 10% de FBS inactivado por calor (Gibco 10437-028) y 2 ng/mL de GM-CSF (R&D 215-GM-010). Otros materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pocillos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pocillos (blancas, ½ área, 96 pocillos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-6 (R&D 206-IL/CF-050 (50 µg)), kit Alphascreen pSTAT3 (Perkin Elmer TGRS3S10K) y kit de proteína A Alphascreen (Perkin Elmer 6760617M)

Métodos:

Antes del ensayo, las células se cultivaron durante alrededor de 18 h en el medio del cultivo sin GM-CSF. Los compuestos de prueba o los controles se disolvieron y se diluyeron en serie en 100% de DMSO. Las soluciones madre de DMSO se diluyeron subsiguientemente 1:50 en medio de cultivo celular para crear las soluciones madre de compuestos 4x (que contenían 2% de DMSO). Utilizando una placa blanca de ½ área, de 96 pocillos Corning, se sembraron las células a una concentración de $2 \times 10^7/10$ µl/pocillo en 10 µL de medio, seguido de la adición de 5 µL de solución madre de compuesto de prueba 4x por duplicado. Las células se incubaron con compuesto durante alrededor de 0.5 h a aproximadamente 37 °C, seguido de la adición de 5 µL de IL-6 400 ng/mL. IL-6 se almacenó en alícuotas de 10 µg/mL empleando D-PBS exento de endotoxinas (0.1% de BSA) a aproximadamente -20 °C. Antes del ensayo se diluyó IL-6 hasta 400 ng/mL en medio de cultivo y se aplicó (5 µL/pocillo) a todos los pocillos, excepto los pocillos de control negativos en los que se agregaron 5 µL/pocillo de medio. El contenido de los pocillos se mezcló golpeando con cuidado el lado de la placa varias veces. Las placas se incubaron a aproximadamente 37 °C durante alrededor de 30 min. Las células se lisaron agregando 5 µL de tampón de lisis celular AlphaScreen 5X a todos los pocillos, agitando durante alrededor de 10 min a temperatura ambiente, y después se analizaron. Alternativamente, las placas del ensayo se pueden congelar a aproximadamente -80 °C y descongelar posteriormente a temperatura ambiente. Utilizando el kit del ensayo pSTAT3 SureFire (Perkin Elmer N° TGRS3S10K) se reconstituyó la mezcla de perlasceptoras siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer. Se agregaron 30 µL/por pocillo, después la placa se cubrió con lámina de aluminio y se agitó en un agitador orbital durante alrededor de 2 min a alta y después durante alrededor de 2 h a baja, a temperatura

ambiente. La mezcla de perlas dadoras se reconstituyó siguiendo las instrucciones del protocolo Alphascreen de Perkin Elmer. Se agregaron 12 μL por pocillo, después se cubrió con lámina de aluminio y se agitó en un agitador orbital durante alrededor de 2 min alta y después aproximadamente 2 h a baja, a aproximadamente 37 °C. Las placas se leyeron en un lector EnVision a temperatura ambiente siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

Ensayo celular UT7/EPO pSTAT5

Materiales:

Se subcultivaron células UT7/EPO con eritropoyetina (EPO), se separaron dos veces por semana y se descongeló medio de cultivo recién preparado que se agregó en el momento de la separación. Medio de cultivo: medio DMEM (Gibco 11960-044) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 U/mL de Pen/Strep (Gibco 15140-122), 10% de FBS inactivado por calor (Gibco 10437-028) y EPO (5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ = 7.1 μL de una solución madre de 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por ml de medio). Medio del ensayo: DMEM, L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, HEPES 10 mM. Otros materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pocillos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pocillos (blancas, $\frac{1}{2}$ área, 96 pocillos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10 μg)), kit Alphascreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y kit de proteína A Alphascreen (Perkin Elmer 6760617M)

Métodos:

Se cultivaron las células durante alrededor de 16 h sin EPO antes de realizar el ensayo. Los compuestos de prueba o los controles se disolvieron y se diluyeron en serie en 100% de DMSO. Las soluciones madre de DMSO se diluyeron subsiguientemente 1:50 en medio de cultivo celular para crear las soluciones madre de compuestos 4x (que contenían 2% de DMSO). Utilizando una placa blanca de $\frac{1}{2}$ área de 96 pocillos, se sembraron las células a una concentración de $2 \times 10^5/10$ $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ en 10 μL de medio, seguido de la adición de 5 μL de solución madre de compuesto de prueba 4x por duplicado. Las células se incubaron con compuesto durante alrededor de 0.5 h a aproximadamente 37 °C. Después de la incubación, se agregaron 5 μL de EPO para obtener una concentración final de EPO de 1 nM. El contenido de los pocillos se mezcló golpeando con cuidado los lados de la placa varias veces, seguido de la incubación a aproximadamente 37 °C durante alrededor de 20 min. Se agregaron 5 μL de tampón de lisis AlphaScreen 5x, seguido de agitación en un agitador orbital durante alrededor de 10 min a temperatura ambiente. Se agregaron 30 $\mu\text{L}/\text{por pocillo}$ de mezcla de perlasceptoras después de la reconstitución siguiendo el protocolo Alphascreen de Perkin Elmer, se cubrió con lámina de aluminio, y después se agitó en un agitador orbital durante alrededor de 2 min a alta y después durante alrededor de 2 h a baja. Las perlas dadoras se reconstituyeron siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer, seguido de la adición de 12 $\mu\text{L}/\text{pocillo}$, la cobertura con lámina de aluminio y la agitación en un agitador orbital durante alrededor de 2 min alta y alrededor de 2 h a baja. Las placas se leyeron en un lector EnVision siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

Desgranulación inducida por antígeno de células RBL-2H3:

Se mantuvieron células RBL-2H3 en matraces T75 a aproximadamente 37 °C y con 5% de CO_2 , y se hicieron subcultivos cada 3-4 días. Para recolectar las células, se usaron 20 mL de PBS para enjuagar el matraz una vez, y después se agregaron 3 mL de tripsina-EDTA y se incubó a aproximadamente 37 °C durante alrededor de 2 min. Las células se transfirieron a un tubo con 20 mL de medio, se centrifugaron a 1000 RPM a temperatura ambiente durante alrededor de 5 min y se resuspendieron a una concentración de 1×10^6 células/mL. Las células se sensibilizaron agregando IgE de ratón específica para DNP hasta una concentración final de 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Se agregaron 50 μL de células a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano (50×10^3 células/pocillo) que se incubó toda la noche a aproximadamente 37 °C en 5% de CO_2 . Al día siguiente, se prepararon los compuestos en 100% de DMSO a una concentración 10 mM. Cada compuesto se diluyó en serie 1:4 seis veces en 100% de DMSO. Cada dilución de compuesto se diluyó después 1:20 y después 1:25, ambas diluciones en tampón de Tyrode. El medio se aspiró desde las placas de células y las células se enjuagaron dos veces con 100 μL de tampón de Tyrode (precalentado hasta aproximadamente 37 °C). Se agregaron 50 μL de los compuestos diluidos en tampón de Tyrode a cada pocillo y las placas se incubaron durante alrededor de 15 min a aproximadamente 37 °C en 5% de CO_2 . Después se agregaron 50 μL de DNP-HSA 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en tampón de Tyrode a cada pocillo y las placas se incubaron durante alrededor de 30 min a aproximadamente 37 °C en 5% de CO_2 . La concentración final de los diversos componentes en la mezcla de incubación es de 0.002 - 10 μM para los compuestos, 0.1% para DMSO y 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de DNP-HSA. Como control, se agregó 0.2% de DMSO (sin compuesto) en tampón de Tyrode a un conjunto de pocillos para determinar la máxima liberación estimulada. Como un segundo control, se agregó tampón de Tyrode sin DNP-HSA a un conjunto de pocillos que contenían 0.2% de DMSO sin compuestos para determinar la liberación sin estimular. Cada condición (compuestos y controles) se llevó a cabo en pocillos por triplicado. Al final de los 30 min de incubación, se transfirieron 50 μL de sobrenadante a una nueva placa de 96 pocillos. El sobrenadante restante en las placas de células se aspiró y se reemplazó con 50 μL de Triton X-100 al 0.1% en tampón de Tyrode para lisar las células. Después se agregaron 50 μL de 4-nitrofenil N-acetil- β -D-glucosamina (pNAG) 1.8 mM a cada pocillo de sobrenadante y lisado de células, y se incubaron las placas durante alrededor de 60 min a

aproximadamente 37 °C en 5% de CO₂. Se agregaron 100 µL de solución de bicarbonato de sodio 7.5 mg/mL a cada pocillo para detener la reacción. Después se leyeron las placas a 405 nm en un lector de placas SpectraMax 250 de Molecular Devices.

5 Cálculo de los resultados

1) La OD₄₀₅ de fondo de la placa obtenida de los pocillos que contenían tampón de Tyrode y pNAG (sin sobrenadante ni lisado) se resta de la lectura de OD₄₀₅ para cada pocillo que contenía sobrenadante o lisado.

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

3) La respuesta máxima es la respuesta media de los pocillos que contenían DNP-HSA pero no contenían compuesto.

4) La respuesta mínima es la respuesta media de los pocillos que no contenían DNP-HSA ni compuesto.

5) La respuesta en cada pocillo de compuesto se calcula como un porcentaje de la respuesta máxima (expresado como porcentaje del control) donde la respuesta máxima es 100% y la respuesta mínima es 0%.

6) Se genera una curva dosis-respuesta para cada compuesto y la CI₅₀ de la curva se calcula usando el software Prism GraphPad y el análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineal.

La medición aguda *in vivo* de la inhibición de JAK por los compuestos se lleva a cabo utilizando la:

Producción de citocina inducida con Concanavalina A (Con A) en ratas Lewis

El compuesto de prueba se formuló en un vehículo inerte (por ejemplo, pero no exclusivamente, en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (Sigma, cat N° H3785)/ Tween 80 al 0.02% (Sigma, cat N° 4780) en agua) a la concentración deseada para lograr dosis en el intervalo de 0.01 - 100 mg/kg. Se dosificaron oralmente ratas Lewis macho de 6 semanas de vida (125 g-150 g) (Charles River Laboratories) con el compuesto, al tiempo cero (0 min). Después de alrededor de 30 min a las ratas se les inyectó por vía intravenosa (i.v.) 10 mg/kg de Concanavalina A (Con A, AmershamBioscience, cat N°17-0450-01) disuelta en PBS (Invitrogen, cat N° 14190). Alrededor de 4 h más tarde, se extrajo sangre cardíaca de las ratas y se analizó su plasma para determinar los niveles de IL-2 (ELISA kit: R&D Systems cat N° R2000) e IFN-γ (kits de ELISA: R&D Systems cat N° RIF00).

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

Modelo Arthus pasivo inverso

El día 0, se preparó OVA a una concentración de 17.5 mg/mL en PBS, mecindo suavemente hasta que se formó una solución. Después se le agregó una solución de azul de Evans al 2% (Sigma Aldrich, cat N° E2129) hasta duplicar el volumen para obtener una concentración final de 8.75 mg/mL de OVA y 1% de colorante azul de Evans. Se descongeló anticuerpo Anti-OVA (Abazyme), concentración de la solución madre 10 mg/mL, y se preparó una solución de 400 µg/100 µL en PBS. Los compuestos se prepararon agregando el vehículo, 0.5% de HPMC con Tween 80 al 0.02% y agitando en vórtex durante alrededor de 15 segundos, seguido de homogeneización por un mínimo de alrededor de 2 min a 28 000 rpm hasta que se obtuvo una suspensión de partículas finas sin grumos de compuesto. Se pesaron las ratas y se dosificaron con compuesto a una t-máx predeterminada basada en estudios farmacocinéticos. Después se administró a los animales anestesia general con una mezcla de isoflurano al 5% y oxígeno, y se los rasuró. Usando una jeringa de insulina de 1/2 mL se inyectaron por vía i.d. dos sitios, en 1 sitio 100 µl de 400 µg/100 µl de anticuerpo anti-OVA y en 1 sitio 100 µl de PBS estéril. En cada sitio se dibujó un círculo con marcador permanente para explantar más tarde. Enseguida después de las inyecciones i.d. a los animales se les inyectó por vía intravenosa 200 µL de la mezcla OVA (10 mg/kg)/azul de Evans utilizando una jeringa de insulina de 1/2 mL. Alrededor de cuatro horas después de la inyección, se sacrificaron los animales, se les extrajo sangre mediante una punción cardíaca y la sangre se recogió usando un tubo para separación de plasma. Las muestras de sangre se almacenaron en hielo hasta la centrifugación (en el entorno de las 2 horas siguientes a la extracción). Se extirpó cada sitio de inyección con un punzón para biopsia desechable (Acuderm Acu-Punch desechable de 12 mm), cada uno se cortó en cuatro trozos y se colocó en un tubo eppendorf de 2 mL rotulado previamente. Se agregó 1 mL de DMF a cada tubo de biopsia que se colocó en un bloque de calentamiento durante alrededor de 24 h a aproximadamente 50 °C. Alrededor de 24 h después de la incubación, se agregaron 100 µL de cada muestra a una placa de fondo plano de 96 pocillos. Las muestras se leyeron a 620 nm en un lector de placas usando el software Softmax para medir los niveles de colorante azul de Evans. Se eliminó el fondo restando la densidad óptica del sitio de inyección de PBS de la OD del sitio de inyección de anti-OVA para cada animal. Las muestras de plasma se centrifugaron en una microcentrífuga durante alrededor de 5 minutos a 16.1 rcf. Se colocaron 200 µL de plasma en un tubo eppendorf de 1.7 mL para medición del nivel de fármaco y los tubos se almacenaron a -80 °C hasta su evaluación.

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

Artritis inducida por adyuvante (AIA) en una rata Lewis

5 Se inmunizaron por vía intradérmica (i.d.) ratas Lewis hembra, (6 semanas de vida, 125 g-150 g de peso de Charles River Laboratories) en la almohadilla de la pata trasera derecha con 100 μ L de una suspensión de aceite mineral (Sigma, cat N° M5905) que contenía 200 μ g de *M. tuberculosis*, H37RA (Difco, cat N° 231141). La inflamación apareció en la pata trasera (izquierda) contralateral siete días después de la inmunización inicial. Siete días post inmunización, el compuesto se formuló en un vehículo inerte (por ejemplo, pero no exclusivamente, hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (Sigma, cat N° H3785)/Tween 80 al 0.02% (Sigma, cat N° 4780) en agua) y se administró por vía oral una o dos veces al día durante al menos 10 días. Se tomó el volumen inicial de la pata el día 0 con un pletismógrafo de desplazamiento de agua (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model N° 7140). Las ratas se anestesiaron ligeramente con un anestésico inhalatorio (isoflurano) y la pata trasera contralateral (izquierda) se sumergió en el pletismógrafo y se registró el volumen de la misma. Las ratas se puntuaron todos los días hasta el día 17 después de la inmunización. El día 17 después de la inmunización, todas las ratas se desangraron por punción cardíaca bajo anestesia con isoflurano, y se les extirpó la pata trasera izquierda para evaluar el impacto sobre la erosión ósea usando escaneos de micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model N° μ CT 40) a un tamaño de vóxel de 18 μ m, un umbral de 400, sigma-gauss 0.8, soporte-gauss 1.0. Se determinaron el volumen y la densidad óseos para un corte vertical de 360 μ m (tajada 200) que abarcaba la sección tarsiana de la pata. Se analizó el corte de 360 μ m desde la base de los metatarsianos hasta la parte superior de la tibia con el punto de referencia inferior fijado en la unión tibiotalar. Se determinó la exposición al fármaco en el plasma utilizando LC/MS o la:

Artritis inducida por colágeno (CIA) en una rata Lewis

25 El día 1 se pesó colágeno tipo II (CII) soluble, de septo nasal bovino (Elastin Products, Cat N° CN276) para una dosis de 600 μ g/rata; se agregaron ácido acético 0.01M (150 μ L HOAc calidad USP. J.T.Baker, orden N° 9522-03, y 250 mL de agua Milli Q) para una concentración de 4 mg/mL. El vial se cubrió con una lámina de aluminio y se colocó toda la noche en un balancín a aproximadamente 4 °C. El día 0 se diluyó la solución madre de colágeno 1:1 con adyuvante incompleto de Freund (IFA) (Difco labs, cat N° 263910) usando una jeringa de vidrio con cierre Luer, Hamilton (SGE Syringe Perfection VWR cat N° 007230), concentración final 2 mg/mL. Se anestesiaron ratas Lewis hembra (Charles River Laboratories) aclimatadas durante 7 días que en el momento de la inmunización pesaban aproximadamente 150 g, en una cámara de anestesia con isoflurano (5%) y oxígeno. Una vez que las ratas estuvieron completamente anestesiadas, se pasaron a un cono de nariz para mantener la anestesia durante las inyecciones. Se rasuró la base de la cola de las ratas, se inyectaron en la grupa de la rata por vía i.d. 300 μ L de colágeno, n = 9 por grupo, 100 μ L en tres sitios, con una jeringa con cierre Luer de 500 μ l y una aguja de 27 g. Las ratas de control con IFA recibieron inyecciones de la misma manera (n = 6). IFA es una emulsión 1:1 con ácido acético 0.01 M. Se hizo un refuerzo el día 6 del estudio. Ese día no se rasuraron y las inyecciones se hicieron de la misma manera que en la inmunización. La inflamación apareció en ambas patas traseras 10 días después de la inmunización inicial. 10 días post inmunización, el compuesto se formuló en un vehículo inerte (por ejemplo, pero no exclusivamente hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (Sigma, cat N° H3785)/Tween 80 al 0.02% (Sigma, cat N° 4780) en agua) y se administró por vía oral una o dos veces al día durante al menos 9 días. Se tomó el volumen inicial de la pata el día 7 usando un pletismógrafo de desplazamiento de agua (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, modelo N° 7140). Las ratas se anestesiaron ligeramente con un anestésico inhalatorio (isoflurano) y ambas patas se sumergieron en el pletismógrafo y se registró el volumen de las mismas. Las ratas se puntuaron 2 a 3 veces por semana hasta el día 18 después de la inmunización. El día 18 después de la inmunización, todas las ratas se desangraron por punción cardíaca bajo anestesia con isoflurano, y se les extirparon las patas traseras para evaluar el impacto sobre la erosión ósea usando escaneos de micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, modelo N° μ CT 40) a un tamaño de vóxel de 18 μ m, un umbral de 400, sigma-gauss 0.8, soporte-gauss 1.0. Se determinaron el volumen y la densidad óseos para un corte vertical de 360 μ m (tajada 200) que abarcaba la sección tarsiana de la pata. El corte de 360 μ m se analizó desde la base de los metatarsianos hasta la parte superior de la tibia, con el punto de referencia inferior fijado en la unión tibiotalar. Se determinó la exposición al fármaco del plasma usando LC/MS.

55 Se midieron los efectos crónicos *in vivo* de los compuestos sobre el modelo de asma usando el:

Modelo de asma en ratas inducido por OVA

60 Se sensibilizaron ratas Norway marrones hembra (7-9 semanas de vida) el día 0 y el día 7 con 40 μ g de ovoalbúmina (OVA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en una solución de 20 mg/ml de Alum Imject (Pierce, Rockford, IL). Posteriormente las ratas se desafiaron intratraquealmente el día 19 y 20 con 1.5 μ g de OVA en 50 μ L de PBS. La dosificación del inhibidor comenzó el día 18 y continuó hasta el día 22. El día 22, 48 h después del segundo desafío, las ratas se anestesiaron y se les realizó una prueba de función pulmonar restrictiva. Se evaluó la hipersensibilidad de las vías aéreas (AHR) usando pletismografía de todo el cuerpo. En resumen, se indujo un plano quirúrgico de anestesia con una inyección intraperitoneal de 60 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilazina (Henry Schein, Inc., Melville, NY). Se introdujo quirúrgicamente una cánula traqueal entre el 3er y el 4º anillos traqueales.

Se evitó la respiración espontánea por inyección en la vena yugular de 0.12 mg/kg de bromuro de pancuronio (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Los animales se colocaron en un pletismógrafo de cuerpo entero (Buxco Electronics, Inc., Wilmington, NC) y se ventilaron mecánicamente con 0.2 mL de aire ambiente a 150 respiraciones por minuto con un respirador de volumen controlado (Harvard Apparatus, Framingham, MA). La presión en el pulmón y el flujo dentro del pletismógrafo se midieron empleando transductores y la resistencia pulmonar se calculó como presión/flujo con el software Biosystem Xa (Buxco Electronics). La resistencia de las vías aéreas se midió al inicio y luego del desafío con 3, 10 y 30 mg/mL de metacolina (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) administrada en un nebulizador ultrasónico en línea. Una vez completada la prueba de función pulmonar, los pulmones se lavaron 3 veces con 1 mL de PBS estéril. El volumen del primer lavado se centrifugó a 2000 rpm durante 5 min y el sobrenadante se almacenó para análisis posteriores. El volumen de los lavados 2 a 3 se agregó al sedimento derivado del primer lavado y a continuación se procesó para la evaluación del infiltrado celular por citometría de flujo. Se obtuvo el plasma de la sangre extraída de la vena cava y se usó para la evaluación de la concentración de fármaco.

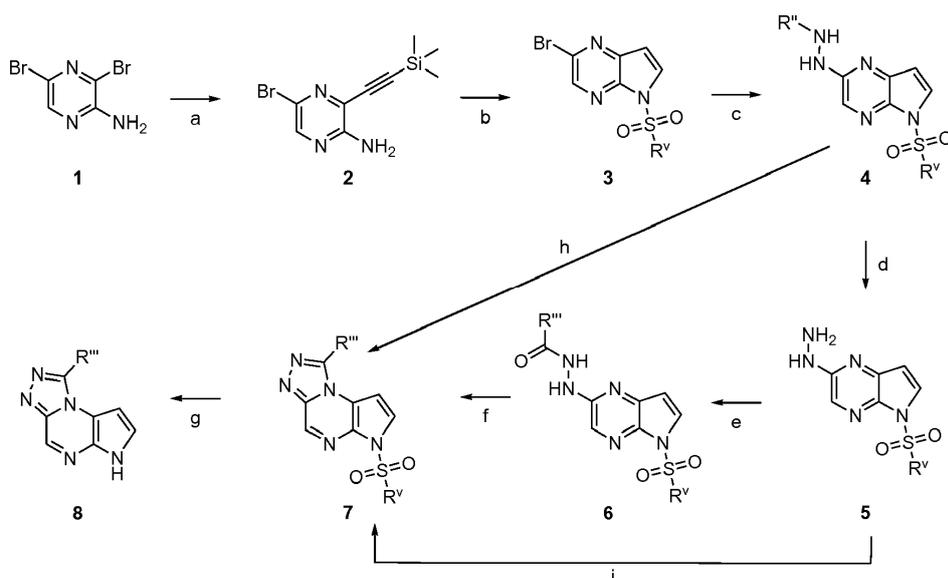
El compuesto del ejemplo AA.1.160, Tabla AA.1, es el compuesto de la reivindicación 1. Los ejemplos restantes son ejemplos de referencia.

Esquemas generales de síntesis

Los compuestos dados a conocer en este documento se pueden preparar utilizando las transformaciones de síntesis ilustradas en los Esquemas I-XXVIII. Los materiales de partida están disponibles en el comercio, se pueden preparar por procedimientos descritos en este documento, por procedimientos bibliográficos o por procedimientos bien conocidos por los expertos en el área de la química orgánica. Los métodos para preparar los compuestos pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema I. En el Esquema I, paso a, se hace reaccionar 3,5-dibromopirazin-2-amina **1** comercial con un (trimetilsilil)acetileno a través del acoplamiento cruzado de Sonogashira utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo Ejemplo N° 1 o WO2006058120A1) para dar el alquino **2**. El alquino **2** se puede ciclar (Esquema I, paso b) para obtener la pirrolo[2,3-b]pirazina **3** protegida utilizando métodos conocidos en el área (por ejemplo Ejemplo N° 1 o WO2006058120A1). En el Esquema I, paso c, se introduce una hidrazina sustituida por reacción con las pirrolopirazinas **3** bajo las condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig (por ejemplo Ejemplo N° 1 o Advanced Synthesis & Catalysis 2004, 346, 1599-1626) para dar las pirrolopirazinas **4**. Si R" es tal que las pirrolopirazinas **4** contienen una hidrazida (R" = -C(O)R"), el material se puede ciclar directamente a las pirrolotriazolopirazinas **7** (Esquema I, paso h) empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **B** o **ZZZZ** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334). Si R" es un grupo protector, la desprotección de los compuestos **4** (Esquema I, paso d) para obtener las hidrazinilpirrolopirazinas **5** se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y** o **BB**; o en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo *t*-butoxicarbonilo (Boc) puede ser eliminado utilizando condiciones ácidas como las descritas en el Ejemplo N° 1, Procedimientos generales **E** y **E.1**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH or Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes). La formación de las hidrazidas **6** a partir de las hidrazinilpirrolopirazinas **5** (Esquema I, paso e) se puede llevar a cabo por diversos métodos conocidos por los expertos que incluyen condiciones *in situ* como las descritas en el Ejemplo N° 1, Procedimiento general **A**, o por métodos de acoplamiento estándar de péptidos como los que se encuentran en Larock, R.C. citado antes. Las hidrazidas **6** se pueden ciclar a las pirrolotriazolopirazinas **7** utilizando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 1, Procedimientos generales **B**, **OO**, **OO.1** o **ZZZZ**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-34). Además la funcionalización de las hidrazidas **6** o las pirrolotriazolopirazinas **7** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas se puede llevar a cabo a partir de las pirrolotriazolopirazinas **7** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEEE**). Asimismo, la desprotección de las hidrazidas **6** o las pirrolotriazolopirazinas **7** que contienen una amina primaria o secundaria protegida se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1** o **BB**. Por ejemplo, para R" que contenga un grupo protector como un grupo benciloxycarbonilo (Cbz), el grupo protector se puede eliminar para obtener una amina desprotegida (por ejemplo Procedimientos generales **F**, **F.1** y **DDDDD**) y los compuestos desprotegidos **7** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes. En algunos casos, también se pueden producir reacciones adicionales sin el aislamiento de las pirrolotriazolopirazinas **7** iniciales, como se ve en el Procedimiento general **C**. Alternativamente, las hidrazinilpirrolopirazinas **5** se pueden ciclar directamente a las pirrolotriazolopirazinas **7** (Esquema I, paso i) empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **BBBBB**. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **7** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 1, Procedimientos generales **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo los libros de Larock, R.C. O Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las pirrolotriazolopirazinas **8** (Esquema I, paso g). Además la funcionalización del grupo R" en las

5 pirrolotriazolopirazinas **8** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas a partir de las pirrolotriazolopirazinas **8** con un R^{'''} que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo los Ejemplos N° 8-9 o los Procedimientos generales **G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ** seguido de **AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT o EEEEE**). Asimismo, la desprotección del grupo R^{'''} en las pirrolotriazolopirazinas **8** para obtener un compuesto desprotegido se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E, E.1, F, F.1, Y o BB**. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo benciloxycarbonilo (Cbz) puede ser eliminado de una amina protegida para obtener la amina desprotegida (por ejemplo Procedimientos generales **F, F.1 y DDDDD**) y los compuestos desprotegidos **8** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes.

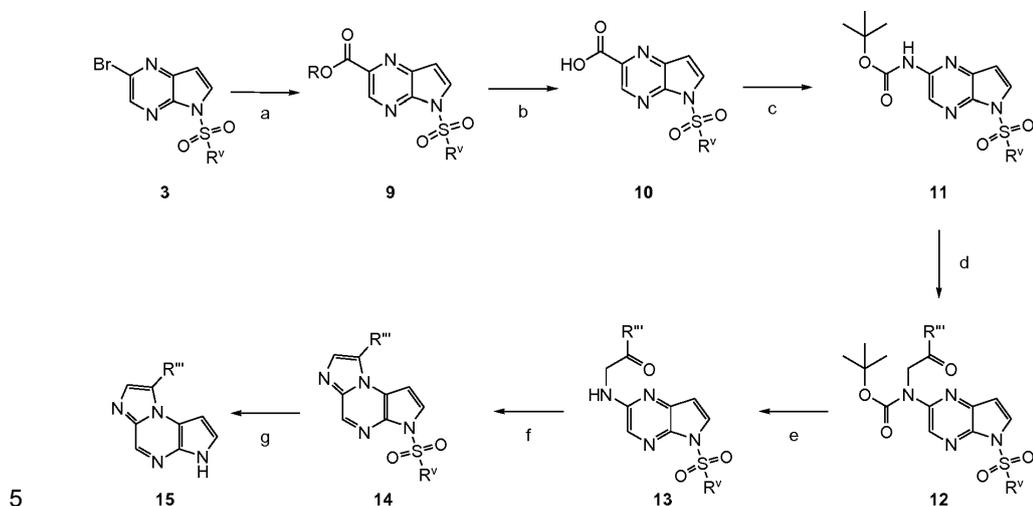
Esquema I



15 Los métodos para preparar los compuestos imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema II. En el paso a, la carbonilación mediada por Pd de las pirrolopirazinas **3** da los ésteres **9** empleando métodos conocidos por los expertos como los descritos en el Ejemplo N° 3; la publicación de la solicitud de patente Estados Unidos, US 2007293509; o la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos, US 2008248537. La hidrólisis de los ésteres **9** da los ácidos **10** (Esquema II, paso b) empleando condiciones bien conocidas como las descritas en el Ejemplo N° 3 o el Procedimiento general **Z**. Se utiliza un rearrreglo de Curtius para preparar los carbamatos **11** como se muestra en el Esquema II, paso c, utilizando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 3 o en la referencia Li, J.J. "Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 2ª edición", 2003, Springer: Nueva York. La alquilación de los pirrolopirazina-2-ilcarbamatos **11** con 2-halometilcetonas adecuadamente sustituidas (que se pueden preparar a través de procedimientos como los descritos en los Procedimientos generales **R y LLLL**; Tetrahedron Letters, 1992, (33), 309-312) por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo los Procedimientos generales **S o S.1**; Tetrahedron Letters, 2006, 47(34), 6113-6115; o Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(14), 4535-4546) produce las pirrolopirazinas **12** (Esquema II, paso d). La desprotección de las pirrolopirazinas **12** a las pirrolopirazinas **13** (Esquema II, paso e) se lleva a cabo empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **E y E.1**, o en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes. Como se muestra en el Esquema II, paso f, la ciclación de las pirrolopirazinas **13** a las imidazopirrolopirazinas **14** se puede llevar a cabo por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los Procedimientos generales **T o KKKK**; Ejemplo N° 3, European Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 36(3), 255-264; o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(5), 1233-1237). Además la funcionalización del grupo R^{'''} en las imidazopirrolopirazinas **14** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas a partir de las imidazopirrolopirazinas **14** con un grupo R^{'''} que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplo N° 3, Ejemplo N° 7 o los Procedimientos generales **G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ** seguido de **AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT o EEEEE**). Asimismo, la desprotección del grupo R^{'''} en las imidazopirrolopirazinas **14** para obtener los compuestos desprotegidos **14** se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E, E.1, F, F.1, Y o BB** y los compuestos desprotegidos **14** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las imidazopirrolopirazinas **14** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 3, Procedimientos generales **D, XXX, AAAA, BBBB o CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo

los libros de Larock, R.C. O Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las imidazopirrolpirazinas **15** (Esquema II, paso g).

Esquema II

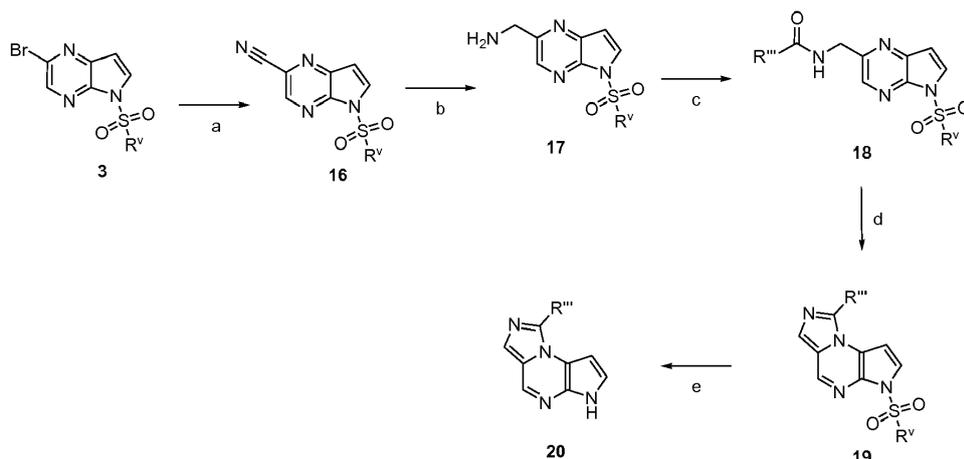


5

Los métodos para preparar los compuestos imidazo[1,5- α]pirrolo[2,3- e]pirazinas dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema III. En el paso a, la cianuración de los bromuros **3** mediada por Pd da los nitrilos **16** correspondientes (por ejemplo, el Ejemplo N° 5 o Tetrahedron Letters 1999, 40(47), 8193-8195). La reducción subsiguiente de los nitrilos **16** da las aminas **17** (Esquema III, paso b) utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo Ejemplo N° 5 o Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46(4), 461-473). El acoplamiento de las aminas **17** con ácidos proporciona las amidas **18** (Esquema III, paso c) empleando condiciones bien conocidas como las indicadas en el Ejemplo N° 5 o en el Procedimiento general **H**. Como se muestra en el Esquema III, paso d, la ciclación de las amidas **18** se puede llevar a cabo por conversión a la tioamida, seguido del tratamiento con un agente activante (como una sal de mercurio, una sal de plata o una sal de cobre) proporcionando las imidazo[1,5- α]pirrolo[2,3- e]pirazinas **19** (por ejemplo el Ejemplo N° 5 o el Procedimiento general **Q**). Alternativamente, si R^{'''} contiene un nitrógeno de modo que los compuestos **18** son ureas en vez de amidas, entonces la ciclación de las imidazo[1,5- α]pirrolo[2,3- e]pirazinas **19** se puede llevar a cabo utilizando POC₃ como se describe en el Procedimiento general **OO** o **OO.1**. La desprotección de los compuestos sulfonamida **19** para dar las imidazo[1,5- α]pirrolo[2,3- e]pirazinas **20** (Esquema III, paso e) se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience, los Procedimientos generales **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC**, o el Ejemplo N° 5. Además la funcionalización del grupo R^{'''} en las imidazo[1,5- α]pirrolo[2,3- e]pirazinas **19** o las imidazo[1,5- α]pirrolo[2,3- e]pirazinas **20** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas se puede llevar a cabo a partir de los compuestos **19** o **20** con un grupo R^{'''} que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo, el Ejemplo N° 6 o los Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEEE**). Asimismo, la desprotección del grupo R^{'''} en los compuestos **19** o **20** para obtener un compuesto desprotegido se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar después como se describió antes.

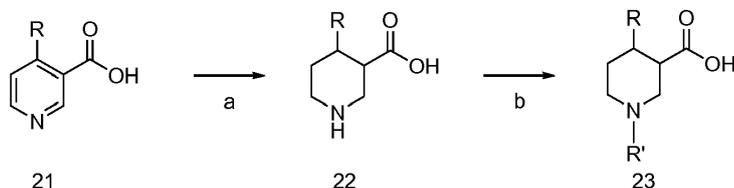
30

Esquema III



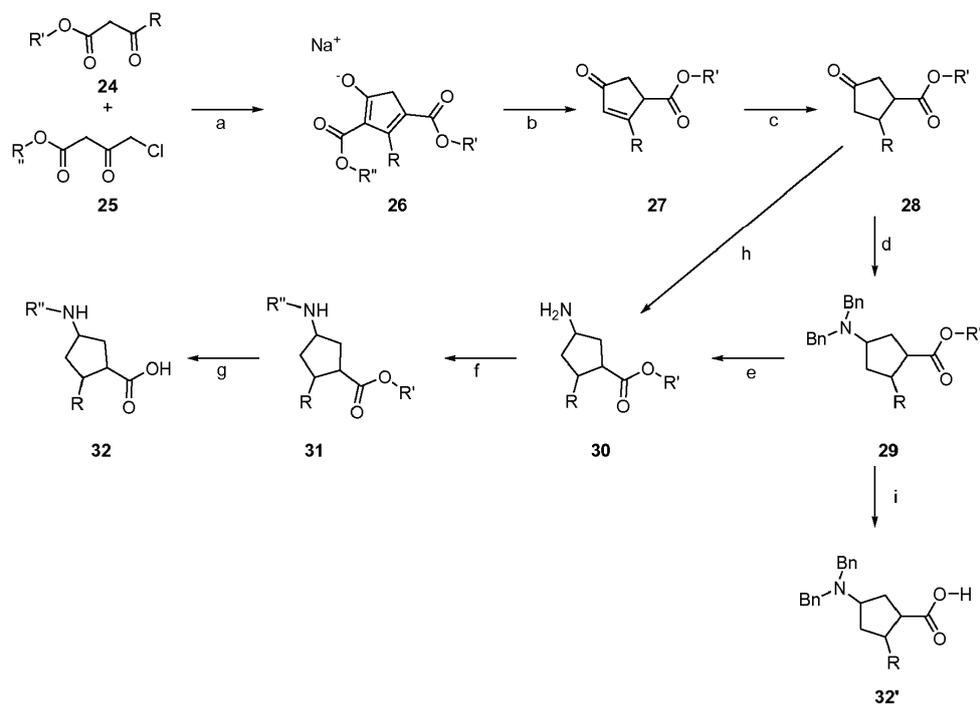
Los métodos para preparar los compuestos de ácido piperidina-3-carboxílico 4-sustituidos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema IV. En el paso a, los ácidos nicotínicos 4-sustituidos **21** se pueden saturar completamente empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Procedimiento general **O** o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(17), 4453-4459). Las piperidinas resultantes **22** se pueden proteger con un grupo protector amina adecuado (Esquema IV, paso b) como los descritos en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH o los Procedimientos generales **M**, **M.1** o **N** para dar las piperidinas protegidas **23**.

Esquema IV



Los métodos para preparar los ácidos ciclopentilcarboxílicos amino-sustituidos **32** para utilizar en la preparación de los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema V. En el paso a, se pueden condensar los β -cetoésteres **24** con un 4-cloroacetato de alquilo **25** para dar las sales de enolato de β -cetoéster cíclico **26** (por ejemplo, el Procedimiento general **U**). La descarboxilación de los compuestos **26** para dar las cetonas α,β -insaturadas **27** (Esquema V, paso b) se lleva a cabo por métodos estándar conocidos por los expertos (por ejemplo, el Procedimiento general **V**). Como se muestra en el paso c, la hidrogenación de las cetonas α,β -insaturadas **27** proporciona las cetonas saturadas **28** (por ejemplo, los Procedimientos generales **W** o **W.1**). La aminación reductora de las cetonas **28** con dibencilamina da los compuestos **29** (Esquema V, paso d) empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **X** o **X.1**. La desbencilación de los compuestos **29** se puede llevar a cabo a través de la hidrogenación como se describe en el Procedimiento general **Y** para dar las aminas **30** (Esquema V, paso e). Se pueden usar condiciones alternativas para acceder a las aminas **30** a partir de las cetonas **28**, por ejemplo, como se describe en Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH (Esquema V, paso h). Las aminas **30** se pueden someter a una funcionalización posterior utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas a partir de las aminas **30** (por ejemplo los Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEEE**) para dar los compuestos **31**. El éster de los compuestos **31** se puede hidrolizar en condiciones acuosas básicas o ácidas para dar los ácidos carboxílicos deseados **32** (Esquema V, paso g) utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **Z** o **TT** o en Larock, R.C. citado antes). Alternativamente, el éster de los compuestos **29** se puede hidrolizar para dar ácidos carboxílicos intermedios **32'** como los que se muestran en el Esquema V, paso i, utilizando condiciones acuosas básicas o ácidas (por ejemplo, la Preparación N° **TT.1**).

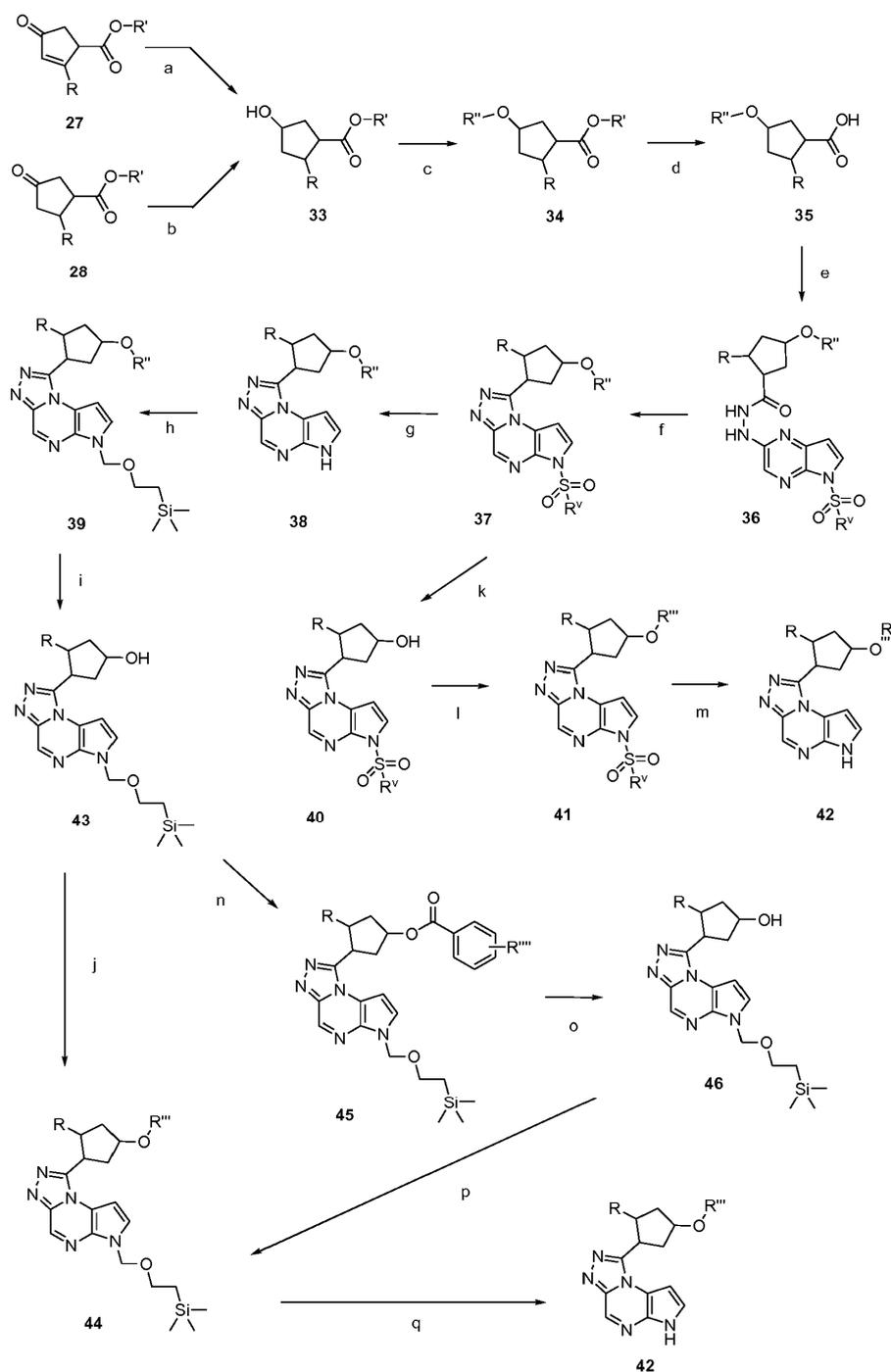
Esquema V



Los métodos para preparar los compuestos 1-ciclopentil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sustituidos con éter, dados a conocer en este documento, se ilustran en el Esquema VI. Como se muestra en el paso a, la reducción de las cetonas α,β -insaturadas **27** con la reducción concomitante de las cetonas proporciona los alcoholes saturados **33** (por ejemplo, las condiciones de reducción quiral descritas en el Ejemplo N° 4). Se pueden usar condiciones alternativas para acceder a los alcoholes **33** a partir de las cetonas **28** a través de la reducción (Esquema VI, paso b) como se describe en el Procedimiento general **P** o en Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH. Los alcoholes **33** se pueden hacer reaccionar para dar los ésteres **34** (Esquema VI, paso c) empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **EE** (que puede requerir preparar primero el 2,2,2-tricloroimidato como se describe en el Procedimiento general **UU**), **II**, **JJ** o **VV** seguido del Procedimiento general **FFF** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Tet. Lett. 1983, 24(48), 5363 o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience). El éster de los compuestos **34** se puede hidrolizar en condiciones acuosas básicas o ácidas para dar los ácidos carboxílicos deseados **35** (Esquema VI, paso d), utilizando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **Z** o **TT** o en Larock, R.C. citado antes). La formación de las hidrazidas **36** a partir de las hidrazinilpirrolopirazinas **5** y los ácidos carboxílicos **35** (Esquema VI, paso e) se puede llevar a cabo por diversos métodos conocidos por los expertos como los descritos en el Procedimiento general **A**, o por métodos estándar de acoplamiento de péptidos como los que se encuentran en Larock, R.C. citado antes. Las hidrazidas **36** se pueden ciclar a las pirrolotriazolopirazinas **37** (Esquema VI, paso f) utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **B** o **ZZZZ**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334). La eliminación del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **37** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las pirrolotriazolopirazinas **38** como productos finales o intermedios (Esquema VI, paso g). Las pirrolotriazolopirazinas **38** se pueden proteger con SEM (Esquema VI, paso h) empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **KK**, o como se describe en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes. Si el grupo R" en las pirrolotriazolopirazinas **37** o **39** es un grupo protector, puede ser eliminado para obtener los alcoholes **40** (Esquema VI, paso k) o **43** (Esquema VI, paso i), respectivamente, empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo *p*-metoxibencilo (PMB) se puede eliminar de un PMB-éter para dar un alcohol desprotegido (por ejemplo el Procedimiento general **FF**) y los compuestos desprotegidos **40** o **43** se pueden después hacer reaccionar. La reacción de Mitsunobu de los alcoholes **40** o **43** se puede usar para preparar los éteres o ésteres **41** (Esquema VI, paso l), **44** (Esquema VI, paso j), o **45** (Esquema VI, paso n) con inversión en el centro de reacción, empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **II** o por métodos conocidos por los expertos como los que se encuentran en Larock, R. C. citado antes. Además, los éteres **44** se pueden preparar a partir de los alcoholes **43** a través de alquilación empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **HHHH**. Alternativamente, los alcoholes **40** o **43** se pueden convertir en carbamatos **41** o **44** empleando condiciones bien conocidas como las descritas en los Procedimientos generales **OOO**, **WWW** y **PPPP**. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **41** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos

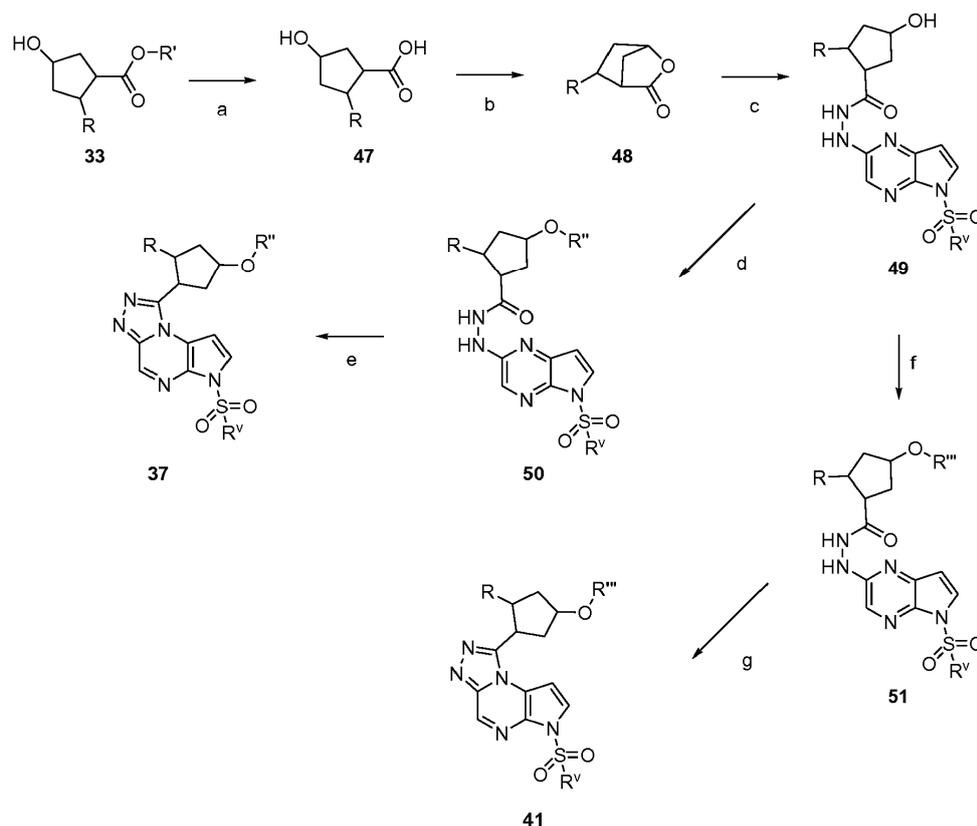
- generales **D**, **AAAA**, **BBBB**, **CCCC** o **PPPP**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las pirrolotriazolopirazinas **42** (Esquema VI, paso m). El grupo éster de los ésteres **45** se puede escindir para dar los alcoholes desprotegidos **46** (Esquema VI, paso o) empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **SS**. Los alcoholes **46** se pueden hacer reaccionar después para formar los éteres **44** (Esquema VI, paso p) a través de la química de Mitsunobu (de la manera como se describe para el Esquema VI, paso j) o mediante condiciones como las descritas en el Procedimiento general **EE** (que puede requerir primero preparar el 2,2,2-tricloroimidato como se describe en el Procedimiento general **UU**) o **JJ** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el libro de Larock, R.C. citado antes). El grupo protector SEM de las pirrolotriazolopirazinas **44** se puede eliminar por métodos como los descritos en los Procedimientos generales **LL** y **LL.1**, o empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes, para dar las pirrolotriazolopirazinas **42** (Esquema VI, paso q).

Esquema VI



Un método alternativo para preparar los compuestos 1-ciclopentil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina sustituidos con éter, dados a conocer en este documento, se ilustran en el Esquema VII. Como se muestra en el paso a, el éster de los compuestos **33** se puede hidrolizar en condiciones acuosas básicas o ácidas para dar los ácidos carboxílicos deseados **47**, utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **Z** o **TT** o en Larock, R.C. citado antes). La formación de las lactonas **48** a partir de los ácidos carboxílicos **47** (Esquema VII, paso b) se puede llevar a cabo por métodos como los descritos en el Ejemplo N° 4, el Procedimiento general **GG**, o por métodos conocidos por los expertos como los que se encuentran en Larock, R.C. citado antes. La formación de las hidrazidas **49** a partir de las hidrazinilpirrolopirazinas **5** y las lactonas **48** (Esquema VII, paso c) se puede llevar a cabo por diversos métodos conocidos por los expertos como los descritos en el Ejemplo N° 4 o el Procedimiento general **HH**. Los alcoholes **49** se pueden hacer reaccionar para formar los éteres **50** (Esquema VII, paso d) empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **VV** (que puede requerir primero la preparación del 2,2,2-tricloroimidato como se describe en el Procedimiento general **UU**) o **JJ**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Tet. Lett. 1983, 24(48), 5363). La reacción de Mitsunobu de los alcoholes **49** se puede usar para preparar los éteres **51** (Esquema VII, paso f) con inversión en el centro de reacción, empleando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 4, el Procedimiento general **II** o por métodos conocidos por los expertos como los que se encuentran en Larock, R. C. citado antes. Las hidrazidas **50** o **51** se pueden ciclar a las pirrolotriazolopirazinas **37** (Esquema VII, paso e) o **41** (Esquema VII, paso g) utilizando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 4, los Procedimientos generales **B** o **ZZZZ**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334). La elaboración posterior de **37** o **41** se puede realizar como se describe en el Esquema VI.

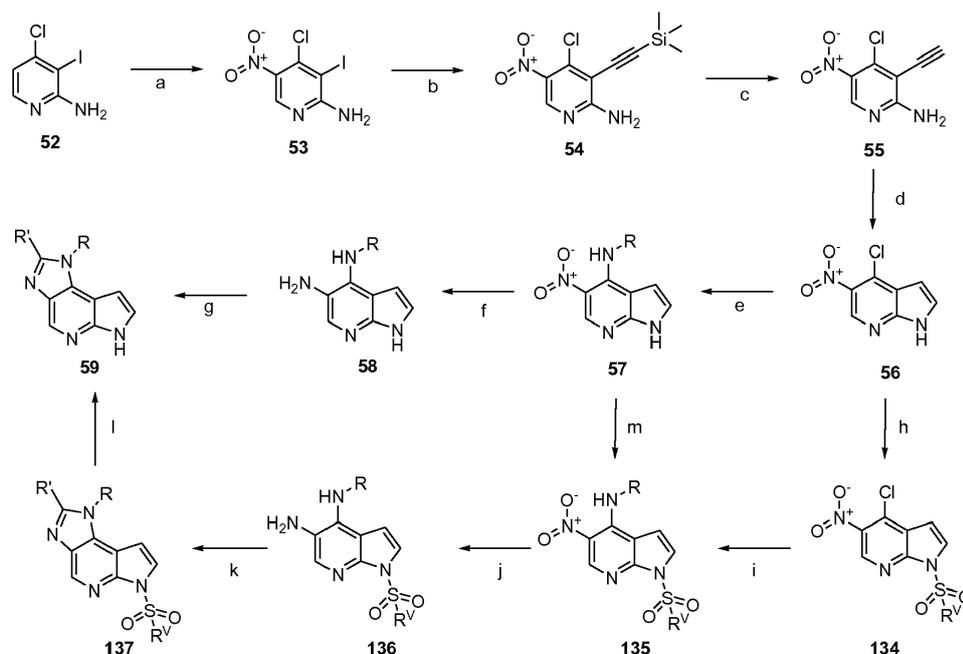
Esquema VII



Los métodos para preparar los compuestos 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema VIII. Como se muestra en el paso a, la 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina **52** se puede nitrar para dar la 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina **53** como se describe en el Ejemplo N° 21 o en Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH. La 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina **53** se hace reaccionar con un (trimetilsilil)acetileno a través del acoplamiento cruzado de Sonogashira empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo N° 21 o WO2006058120A1) para dar la 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina **54** (Esquema VIII, paso b). Como se muestra en el paso c, la 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina **54** se desprotege para dar la 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina **55** como se describe en el Ejemplo N° 21 o usando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los libros de Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience o Larock, R.C. citados antes). La 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina **55** se cicla, como se muestra en el paso d, para dar la 4-cloro-5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina **56** como se describe en el Ejemplo

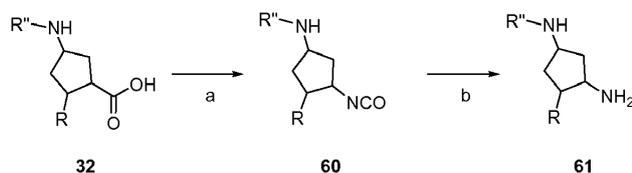
Nº 21, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, como se describe en WO2008004117). Como se muestra en el paso e, las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina sustituidas con amino **57** se preparan usando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo Nº 21 o Larock, R.C. citado antes). Las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas sustituidas con diamino **58** (Esquema VIII, paso f) se preparan a partir de la reducción de las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas que contienen nitro **57**, usando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo Nº 21, el Procedimiento general **BBB**, o Larock, R.C. citado antes). Como se muestra en el paso g, las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas sustituidas con diamino **58** se pueden ciclar como se describe en el Ejemplo Nº 21 o el Procedimiento general **DDD** para dar las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **59**. La funcionalización posterior del grupo R en las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **59** se puede realizar, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminos sustituidos, escuaramidas o guanidinas a partir de las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **59** con un grupo R que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo, los Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEE**). Asimismo, la eliminación del grupo R en las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **59** para obtener un compuesto desprotegido se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y** o **BB**. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) puede ser eliminado de una amina protegida para obtener la amina desprotegida (por ejemplo los Procedimientos generales **F**, **F.1** o **Y**) y los compuestos desprotegidos **59** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes. Alternativamente, los compuestos intermedios **56** o **57** se pueden proteger con sulfonamida empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o el Procedimiento general **K.1**) para dar las sulfonamidas **134** y **135**, respectivamente (Esquema VII, pasos h y m). Como se muestra en el paso i, las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas sustituidas con amino **135** también se pueden preparar a partir de las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas sustituidas con cloro **134** usando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo Nº 23 o Larock, R.C. citado antes). Las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas sustituidas con diamino **136** se preparan a partir de la reducción de las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas que contienen nitro **135**, usando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo Nº 23, el Procedimiento general **BBB**, o Larock, R.C. citado antes). Como se muestra en el paso k, las 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas sustituidas con diamino **136** se pueden ciclar como se describe en el Ejemplo Nº 23 o en el Procedimiento general **DDD** para dar las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas protegidas con sulfonamida **137**. La eliminación de la sulfonamida de los compuestos **137** para dar las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **59** (Esquema VIII, paso 1) se puede realizar usando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience, los Procedimientos generales **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o el Ejemplo Nº 23.

35 Esquema VIII



Los métodos para preparar las ciclopentilaminas sustituidas **61** para utilizar en la preparación de los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema IX. En el paso a, los ácidos carboxílicos **32** se someten a un rearrreglo de Curtius como se describe en el Procedimiento general **NNN** para formar los isocianatos **60**. La hidrólisis de los isocianatos **60** produce las aminas **61** (por ejemplo, el Procedimiento general **OOO**).

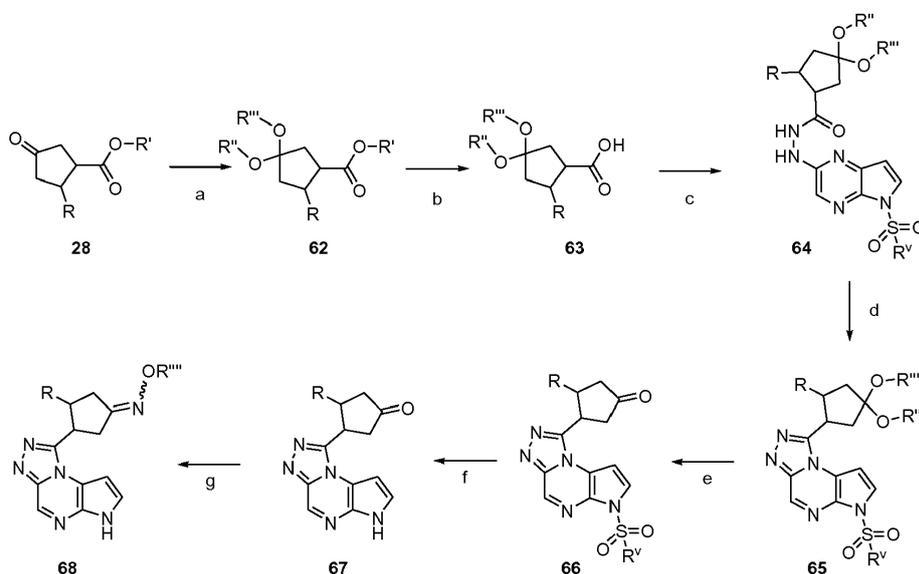
Esquema IX



5 Los métodos para preparar 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazin-1-il)ciclo-pentanona y sus derivados como los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema X. En el paso a, las cetonas **28** se protegen como los cetales **62** usando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **WW** o como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes. El éster de los compuestos **62** se puede hidrolizar en condiciones acuosas básicas para dar los ácidos carboxílicos deseados **63** (Esquema X, paso b), utilizando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **Z** o en Larock, R.C. citado antes). La formación de las hidrazidas **64** a partir de las hidrazinilpirrolopirazinas **5** y los ácidos carboxílicos **63** (Esquema X, paso c) se puede llevar a cabo por diversos métodos conocidos por los expertos como los descritos en el Procedimiento general **A**, o por métodos estándar de acoplamiento de péptidos como los que se encuentran en Larock, R.C. citado antes. Las hidrazidas **64** se pueden ciclar a las pirrolotriazolopirazinas **65** (Esquema X, paso d) utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **B** o **ZZZZ**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334). Los cetales **65** se pueden desproteger para dar las cetonas **66** como se describe en la Preparación N° 25 o en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **66** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las pirrolotriazolopirazinas **67** como productos finales o intermedios (Esquema X, paso f). Por ejemplo, el paso g ilustra la formación de los éteres de oxima **68** a partir de las cetonas **67** que se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **PPP** o en Larock, R.C. citado antes.

25

Esquema X

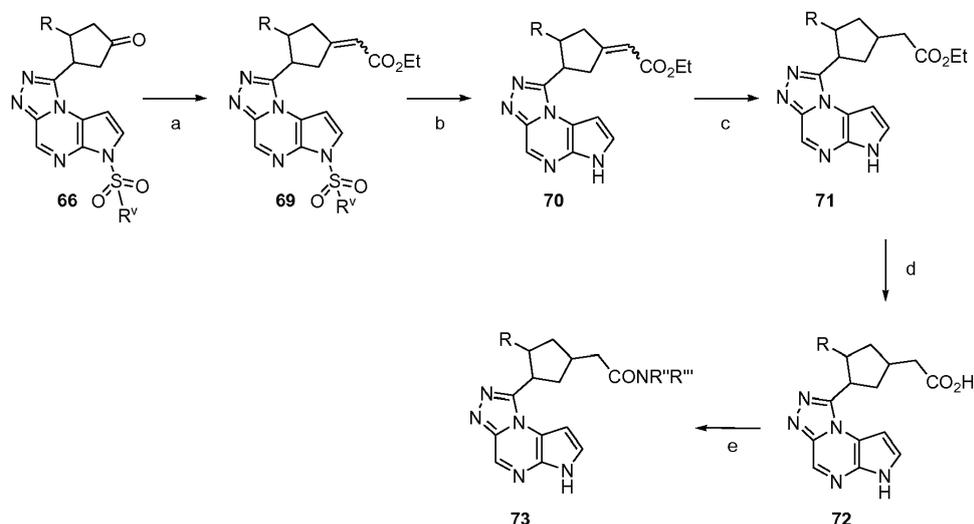


30 Los métodos para preparar los derivados de ácido acético y acetamida de 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazin-1-il)ciclo-pentanonas como los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XI. Como se muestra en el paso a, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de las cetonas **66** para dar los alquenos **69** se puede llevar a cabo empleando procedimientos conocidos por los expertos como los descritos en el Procedimiento general **III**. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **69** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las pirrolotriazolopirazinas **70** (Esquema XI, paso b). La hidrogenación de los alquenos **70** como se describe en los Procedimientos generales **W** o **W.1** produce las pirrolotriazolopirazinas **71** (Esquema XI, paso c). La hidrólisis de los ésteres **71** da los ácidos **72** (Esquema XI, paso d) empleando condiciones bien conocidas como las descritas en el

35

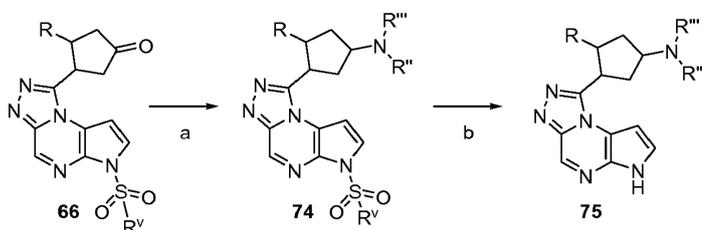
Procedimiento general **Z**. Los ácidos **72** se pueden hacer reaccionar posteriormente para dar las amidas **73** como se muestra en el paso e empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **H**.

Esquema XI



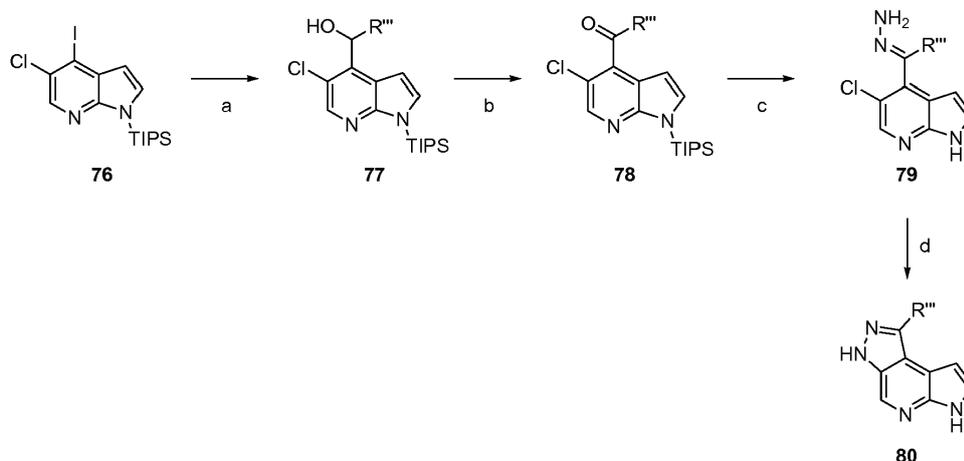
Los métodos para preparar 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazin-1-il)ciclopentilaminas como los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XII. Como se muestra en el paso a, una aminación reductora de las cetonas **66** para dar las aminas **74** se puede llevar a cabo usando condiciones bien conocidas como las descritas en los Procedimientos generales **X** o **X.1**. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **74** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las pirrolotriazolopirazinas **75** (Esquema XII, paso b).

Esquema XII



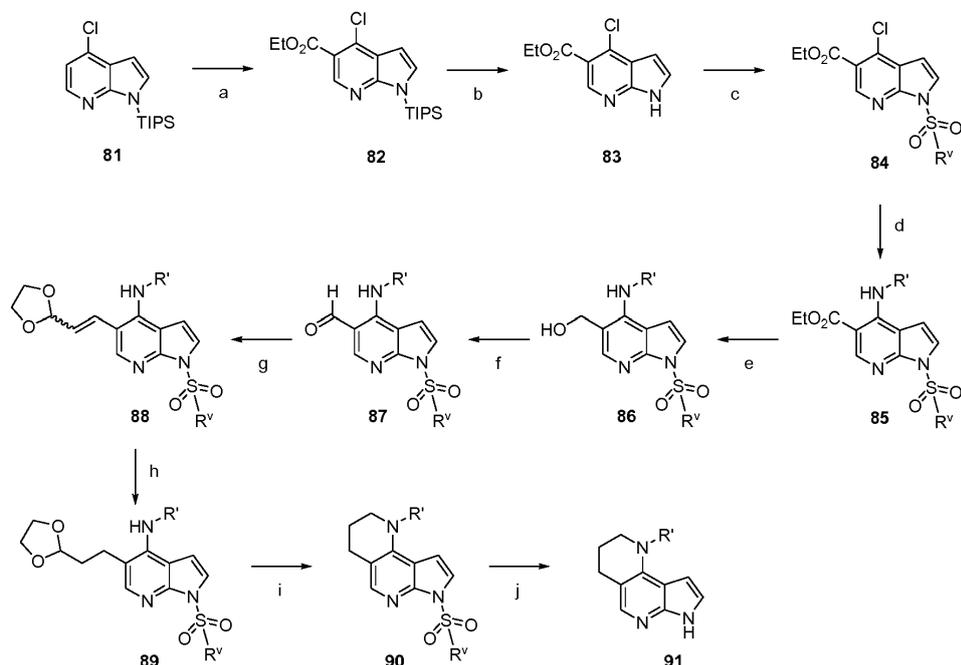
Los métodos para preparar los compuestos dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XIII. En el paso a, la reacción de la 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina **76** con un aldehído sustituido proporciona los alcoholes **77** empleando procedimientos como los descritos en el Ejemplo N° 29, el Ejemplo N° 30 o en WO2009152133. La preparación de las cetonas **78** (paso b) se puede llevar a cabo por tratamiento de los alcoholes **77** con un oxidante por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo N° 29, el Ejemplo N° 30 o Larock, R.C. citado antes). Las cetonas **78** se pueden convertir después en hidrazonas **79** con la pérdida del grupo protector TIPS a través de la reacción con hidracina, empleando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 29, el Ejemplo N° 30 o el Procedimiento general **XXXX**. La ciclación de las hidrazonas **79** para proporcionar las dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **80** se puede llevar a cabo a través de la ciclación intramolecular de Buchwald-Hartwig (por ejemplo, el Procedimiento general **XX** u Organic Letters, 2008, 10(18), 4109-4112). La funcionalización posterior del grupo R'' en las dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **80** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas a partir de las dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **80** con un grupo R'' que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo, los Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEEE**). Asimismo, la eliminación del grupo R'' en las dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **80** para dar los compuestos desprotegidos **80** se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y** o **BB** y los compuestos desprotegidos **80** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes.

Esquema XIII



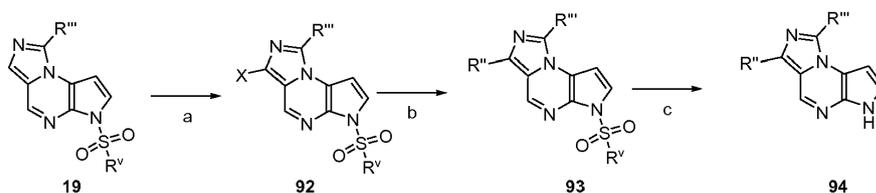
Los métodos para preparar los compuestos 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XIV. En el paso a, la o-litificación de la 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **81** seguida del atrapamiento del anión con cloroformiato de etilo produce el 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo **82** empleando las condiciones descritas en el Ejemplo N° 28. La eliminación del grupo TIPS de **82** se puede llevar a cabo como se muestra en el paso b para dar el 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo **83** empleando condiciones conocidas en la bibliografía (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o el Ejemplo N° 28). En el paso c, los compuestos protegidos con sulfonamida **84** se preparan usando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o el Ejemplo N° 28). Como se muestra en el paso d, las 1H-pirrol[2,3-b]piridinas sustituidas con amino **85** se preparan usando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo N° 28 o Larock, R.C. citado antes). La reducción de los ésteres **85** a los alcoholes **86** (Esquema XIV, paso e) se puede llevar a cabo empleando condiciones bien conocidas en la bibliografía (por ejemplo, el Ejemplo N° 28 o Larock, R.C. citado antes). En el paso f, los alcoholes **86** se oxidan a los aldehídos **87** empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Ejemplo N° 28 o Larock, R.C. citado antes). La reacción de Wittig de los aldehídos **87** con bromuro de ((1,3-dioxolan-2-il)metil)trifenilfosfonio (Esquema XIV, paso g) produce los alquenos **88** empleando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 28. La reducción de los alquenos **88** se puede llevar a cabo usando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 28 o en los Procedimientos generales **W** o **W.1** (Esquema XIV, paso h). La ciclación de los aminoacetales **89** para dar las 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridinas protegidas **90** se lleva a cabo utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo N° 28 (Esquema XIV, paso i). La eliminación del grupo protector sulfonamida de las 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridinas **90** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridinas **91** (Esquema XIV, paso j). La funcionalización posterior del grupo R' en las 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridinas **91** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas a partir de las 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridinas **91** con un grupo R' que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo, los Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEEE**). Asimismo, la desprotección del grupo R' en las 2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridinas **91** para dar los compuestos desprotegidos **91** se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y** o **BB** y los compuestos desprotegidos **91** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes.

Esquema XIV



- 5 Los métodos para preparar los compuestos imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina sustituidos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XV. Como se muestra en el paso a, las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **19** se pueden halogenar empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **MM** para dar las 3-halo-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **92**. Las 3-halo-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **92** se pueden someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, la cianuración como se describe en el Procedimiento general **HHH** (Esquema XVI, paso c) o reacciones de acoplamiento de Suzuki como las descritas en los Procedimientos generales **UUU** o **VVV** (Esquema XV, paso b). La eliminación del grupo protector sulfonamida de las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **93** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **UUU**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **94** (Esquema XV, paso c).

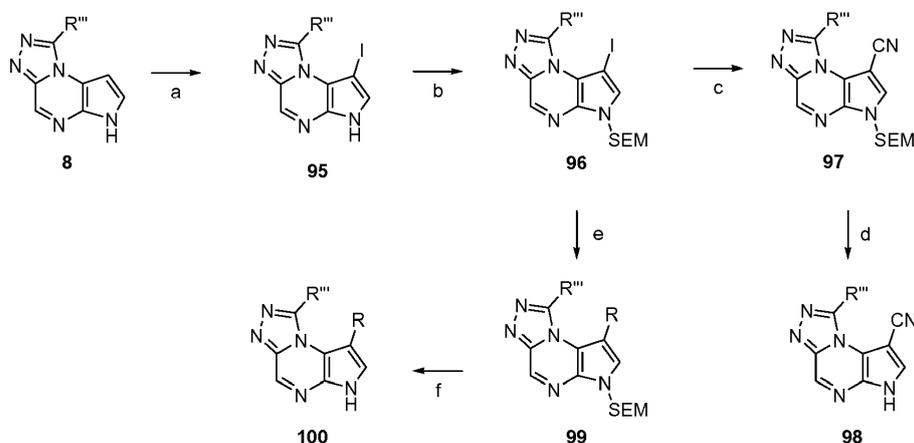
Esquema XV



- 20 Los métodos para preparar los compuestos pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XVI. Las pirrolotriazolopirazinas **8** se pueden halogenar empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **GGG** o **GGG.1** para dar las 8-halopirrolotriazolopirazinas **95** (Esquema XVI, paso a). En el paso b, las 8-halopirrolotriazolopirazinas **95** se pueden proteger con un grupo SEM empleando condiciones conocidas en la bibliografía como las que se encuentran en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o como en el Procedimiento general **KK**. Las 8-halopirrolotriazolopirazinas protegidas con SEM **96** se pueden someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, la cianuración como se describe en el Procedimiento general **HHH** (Esquema XVI, paso c), las reacciones de acoplamiento de Suzuki como se describe en la Preparación N° 23, la formación de un éster carboxílico como se describe en el Procedimiento general **AAAAA**, o las reacciones de acoplamiento de Stille como se describe en el Procedimiento general **CCCCC** (Esquema XVI, paso e). Los productos resultantes **97** o **99** se pueden desproteger empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **LL**, **LL.1**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas **98** o **100** (Esquema XV, pasos d y f, respectivamente). Además, los compuestos **99** y **100** pueden ser sometidos a una funcionalización posterior, si se desea, utilizando

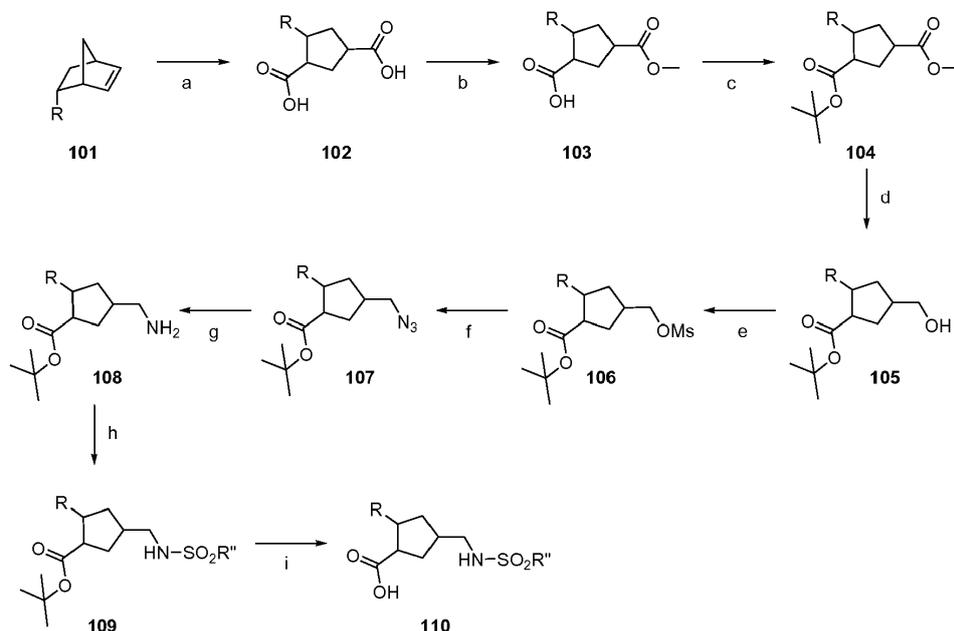
reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, para R = CO₂Et, el compuesto se puede hidrolizar utilizando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **D** y después ser sometido a la formación del enlace amida como se describe en el Procedimiento general **H**.

5 Esquema XVI



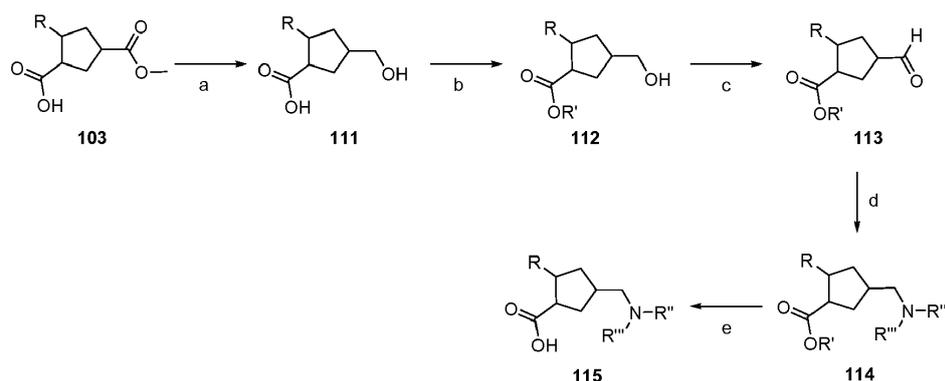
Los métodos para preparar los ácidos 4-(sulfonamidometil)ciclopentanocarboxílicos sustituidos **110** para utilizar en la preparación de los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XVII. En el paso a, los biciclo[2.2.1]hept-2-enos sustituidos en la posición 5 **101** se oxidan a los ácidos dicarboxílicos **102** empleando condiciones conocidas como las descritas en la Preparación N° 11, en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15, 7581, o en *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58, 4745. La formación de los monoésteres **103** se logra a través del anhídrido cíclico como se describe en la Preparación N° 11 (Esquema XVII, paso b). Los *t*-butil ésteres **104** se preparan en el paso c empleando condiciones estándar como las descritas en la Preparación N° 11 o en Larock, R.C. citado antes. La reducción del éster metílico de los compuestos **104** a los alcoholes **105** se logra usando condiciones bien conocidas como las que se encuentran en la Preparación N° 21 (Esquema XVII, paso d). Los mesilatos **106** se preparan como se describe en la Preparación 21 o por métodos conocidos por los expertos (Esquema XVII, paso e). Como se muestra en el paso f, los mesilatos **106** se pueden utilizar para formar las azidas **107** empleando condiciones bien conocidas como las descritas en la Preparación N° 21 o en Larock, R.C. citado antes (Esquema XVII, paso f). La reducción de las azidas **107** a las aminas **108** es una transformación estándar que se puede llevar a cabo como se describe en la Preparación N° 21 utilizando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **TTT** o en Larock, R.C. citado antes (Esquema XVII, paso g). El paso h muestra la formación de las sulfonamidas **109** a partir de las aminas **108** que se logra como se describe en los Procedimientos generales **K** o **K.1** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes). La escisión ácida de los *t*-butil-ésteres **109** para dar los ácidos 4-(sulfonamidometil)ciclopentanocarboxílicos **110** (Esquema XVII, paso i) se puede hacer con las condiciones descritas en el Procedimiento general **QQQ** o con métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. O Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes).

Esquema XVII



Los métodos para preparar los ácidos 4-((dibencilamino)metil)-2-sustituidos-ciclopentanocarboxílicos **115** para utilizar en la preparación de los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XVIII. La reducción del éster metílico de los compuestos **103** a los alcoholes **111** se logra usando condiciones bien conocidas como las que se encuentran en la Preparación N° 22 o Larock, R.C. citado antes (Esquema XVIII, paso a). El paso b ilustra la formación de los ésteres **112** que se logra como se describe en la Preparación N° 22 o en Larock, R.C. citado antes. En el paso c, los alcoholes **112** se oxidan a los aldehídos **113** empleando condiciones conocidas como las descritas en la Preparación N° 22 o en Larock, R.C. citado antes. La aminación reductora de los aldehídos **113** empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **X** o **X.1** da las aminas **114** (Esquema XVIII, paso d). En el paso e, los ésteres **114** se hidrolizan para dar los ácidos 4-((dibencilamino)metil)-2-sustituidos-ciclopentanocarboxílicos **115** empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **Z** o **TT** o conocidos por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes).

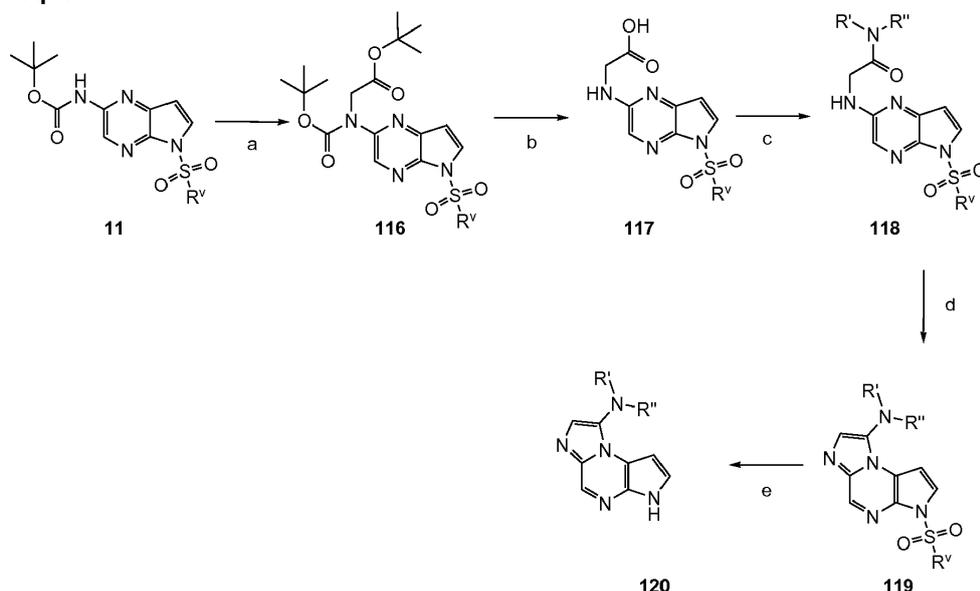
Esquema XVIII



Los métodos para preparar los compuestos 3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-amina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XIX. La alquilación de los pirrolopirazin-2-ilcarbamatos **11** con 2-bromoacetato de *t*-butilo, por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los Procedimientos generales **S** o **S.1**), da las pirrolopirazinas **116** (Esquema XIX, paso a). La doble desprotección de las pirrolopirazinas **116** para dar los ácidos aminoacéticos **117** se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **E**, **E.1** o **QQQ** (Esquema XIX, paso b). El acoplamiento de los ácidos **117** con aminas proporciona las amidas **118** (Esquema XIX, paso c) empleando condiciones bien conocidas como las descritas en el Procedimiento general **H** o Larock, R.C. citado antes. Como se muestra en el paso d, la ciclación de las amidas **118** a las imidazopirrolopirazin-8-aminas **119** se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **OO** o **OO.1**. La funcionalización posterior del grupo R' o R'' en las imidazopirrolopirazin-8-

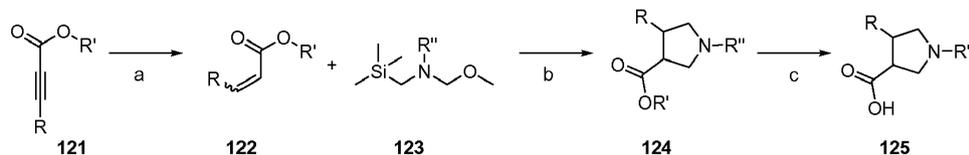
aminas **119** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas a partir de las imidazopirrolpirazina-8-aminas **119** con un grupo R' o R'' que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo, los Procedimientos generales **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** seguido de **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT** o **EEEE**). Asimismo, la desprotección del grupo R' o R'' en las imidazopirrolpirazina-8-aminas **119** para dar los compuestos desprotegidos **119** se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y** o **BB** y los compuestos desprotegidos **119** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes. La eliminación del grupo protector sulfonamida de las imidazopirrolpirazina-8-aminas **119** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las imidazopirrolpirazina-8-aminas **120** (Esquema XIX, paso e).

15 Esquema XIX



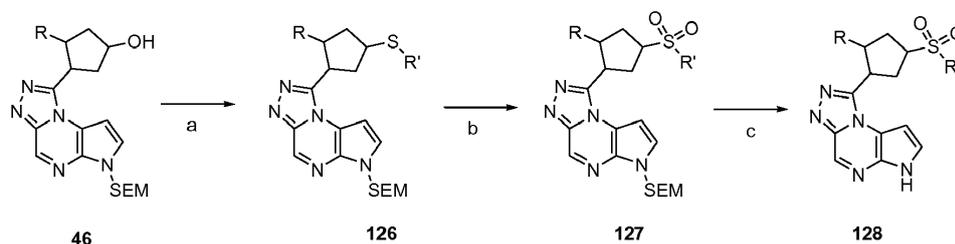
Los métodos para preparar los ácidos pirrolidina-3-carboxílicos **125** para utilizar en la preparación de los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XX. En el paso a, los alquinos **121** se reducen a los alquenos **122** como se describe en el Procedimiento general **RRR** o empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). La cicloadición 1,3-dipolar de los alquenos **122** y la N-sustituida-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina **123** para dar las pirrolidinas **124** (Esquema XX, paso b) se puede llevar a cabo por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, el Procedimiento general **SSS** o Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(24), 7946-7949). El éster de los compuestos **124** se puede hidrolizar en condiciones acuosas básicas o ácidas para dar los ácidos carboxílicos **125** (Esquema XX, paso c) utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **Z** o **TT** o en Larock, R.C. citado antes).

Esquema XX



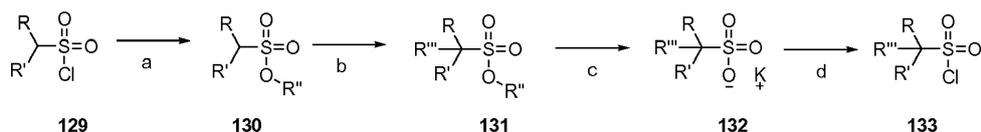
Los métodos para preparar los compuestos 1-ciclopentil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sustituidos con sulfona dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXI. Como se muestra en el paso a, la reacción de Mitsunobu de los alcoholes **46** con los tioles adecuados da los sulfuros **126** empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **MMM** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). La oxidación de los sulfuros **126** a las sulfonas **127** (Esquema XXI, paso b) se lleva a cabo como se describe en el Procedimiento general **LLL** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). El grupo protector SEM de las pirrolotriazolpirazinas **127** se puede eliminar por métodos como los descritos en los Procedimientos generales **LL** y **LL.1**, o empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes para dar las pirrolotriazolpirazinas **128** (Esquema XXI, paso c).

Esquema XXI



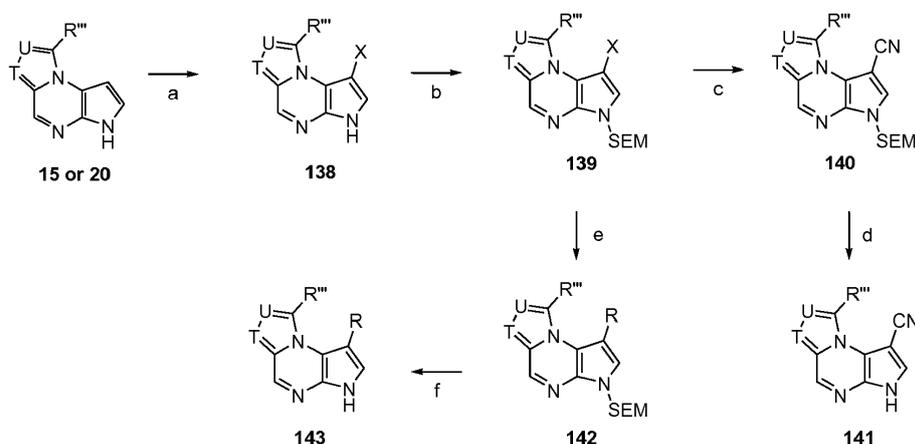
5 Los métodos para preparar los cloruros de sulfonilo **133** para utilizar en la preparación de los compuestos dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXII. En el paso a, los sulfonatos **130** se preparan a partir de los cloruros de sulfonilo **129** empleando condiciones de reacción conocidas como las descritas en la Preparación N° 6 paso A, en WO2007014011 o WO2009018238. Se agrega un sustituyente adicional a los sulfonatos **130** para dar los sulfonatos **131** a través de la alquilación, como se describe en el Procedimiento general **KKK**, en WO2007014011 o WO2009018238 (Esquema XXII, paso b). En el paso c, los sulfonatos de potasio **132** se preparan a partir de los sulfonatos **131** con cianato de potasio acuoso empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **JJJ**, en WO2007014011 o WO2009018238. Los sulfonatos de potasio **132** se convierten en los cloruros de sulfonilo **133** (Esquema XXII, paso d) utilizando cloruro de tionilo como se describe en el Procedimiento general **EEE**, en WO2007014011 o WO2009018238.

15 Esquema XXII



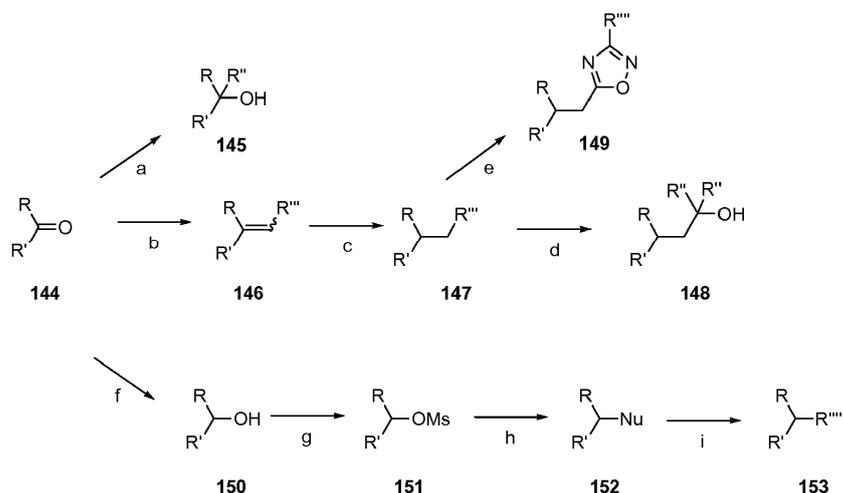
20 Los métodos para preparar los compuestos imidazopirrol[2,3-e]pirazina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXIII. Las imidazopirrolpirazinas **15** [T = N, U = CH] o **20** [T = CH, U = N] se pueden halogenar utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **GGG** o **GGG.1** para dar las 8-haloimidazopirrolpirazinas **138** (Esquema XXIII, paso a). En el paso b, las 8-haloimidazopirrolpirazinas **138** se pueden proteger con un grupo SEM empleando condiciones conocidas en la bibliografía como las que se encuentran en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o como en el Procedimiento general **KK**. Las 8-haloimidazopirrolpirazinas protegidas con SEM resultantes **139**, se pueden someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, la cianuración como se describe en el Procedimiento general **HHH** (Esquema XXIII, paso c), o las reacciones de acoplamiento de Suzuki como se describe en el Procedimiento general **VVV**, o las reacciones de acoplamiento de Stille como se describe en el Procedimiento general **CCCC** (Esquema XXIII, paso e). Los productos resultantes **140** o **142** se pueden desproteger empleando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **LL** y **LL.1**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes) para dar las imidazopirrol[2,3-e]pirazinas **141** o **143** (Esquema XXIII, pasos d y f, respectivamente).

Esquema XXIII



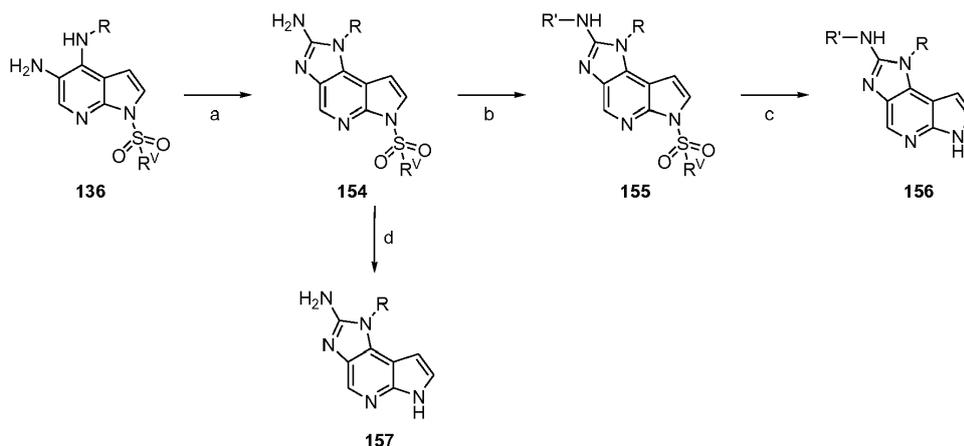
Los métodos para preparar los compuestos dados a conocer en este documento a partir de una cetona intermedia común, se ilustran en el Esquema XXIV. Como se muestra en el Esquema XXIV, paso a, las cetonas **144** se pueden hacer reaccionar con un alquil litio o un reactivo de Grignard para dar los alcoholes **145** empleando condiciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes o el Procedimiento general **ZZZ**). Alternativamente, las cetonas **144** se pueden someter a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con un reactivo como 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo ($R''' = \text{CO}_2\text{Et}$) o cianometilfosfonato de dietilo ($R''' = \text{CN}$) como se describe en el Procedimiento general **III** para dar los alquenos **146** (Esquema XXIV, paso b). Los alquenos **146** se pueden hidrogenar a los alcanos **147** empleando condiciones conocidas como las descritas en los Procedimientos generales **W** y **W.1** (Esquema XXIV, paso c). El grupo R''' se puede funcionalizar posteriormente utilizando una diversidad de reacciones como las descritas en Larock, R.C. citado antes. Por ejemplo, para $R''' = \text{CO}_2\text{Et}$, los alcoholes **148** se pueden preparar como se describe en el Procedimiento general **ZZZ** (Esquema XXIV, paso d) o los oxadiazoles **149** se pueden preparar como se describe en el Procedimiento general **DDDD** (Esquema XXIV, paso e). Como se muestra en el Esquema XXIV, paso f, las cetonas **144** también se pueden reducir a los alcoholes **150** como se describe en el Procedimiento general **P** o en Larock, R.C. citado antes. Los mesilatos **151** se forman a partir de los alcoholes **150** empleando condiciones conocidas por los expertos como las descritas en el Procedimiento general **IIII** (Esquema XXIV, paso g) y se pueden hacer reaccionar con diversos nucleófilos (Nu) como se describe en el Procedimiento general **JJJJ** (Esquema XXIV, paso h) para dar los compuestos **152**. Dependiendo del nucleófilo utilizado, se puede hacer una funcionalización posterior para dar los compuestos **153** (Esquema XXIV, paso i). Estas funcionalizaciones se pueden llevar a cabo utilizando métodos como los descritos en Larock, R.C. citado antes o en los Procedimientos generales **QQQQ** o **UUUU**.

Esquema XXIV



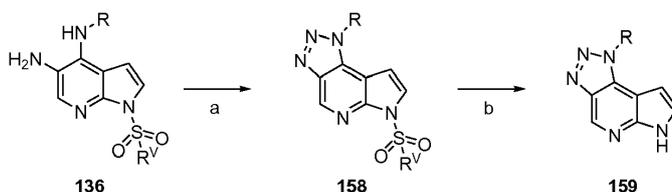
Los métodos para preparar los compuestos 1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2-amina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXV. Las diaminas **136** (Esquema XVIII) se pueden hacer reaccionar con bromuro de cianógeno como se describe en el Procedimiento general **RRRR** (Esquema XXV, paso a). Las 1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2-aminas resultantes **154** se pueden funcionalizar posteriormente, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (véase, por ejemplo, Larock, R.C. precedentemente) para dar 1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2-aminas **155** (Esquema XXV, paso b). La eliminación del grupo protector sulfonamida de las 1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2-aminas **155** o **154** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las 1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2-aminas **156** o **157**, respectivamente (Esquema XXV, pasos c y d).

Esquema XXV



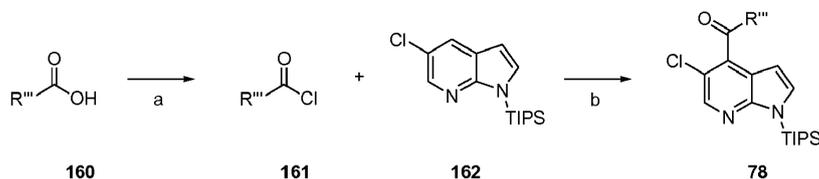
Los métodos para preparar los compuestos 1,6-dihidropirrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXV. Las diaminas **136** (Esquema XVIII) se pueden hacer reaccionar con nitrito de sodio como se describe en el Procedimiento general **SSSS** para dar las 1,6-dihidropirrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridinas **158** (Esquema XXVI, paso a). La eliminación del grupo protector sulfonamida de las 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-aminas **158** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en los Procedimientos generales **D**, **AAAA**, **BBBB** o **CCCC** o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar las 1,6-dihidropirrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridinas **159** (Esquema XXV, paso b).

Esquema XXVI



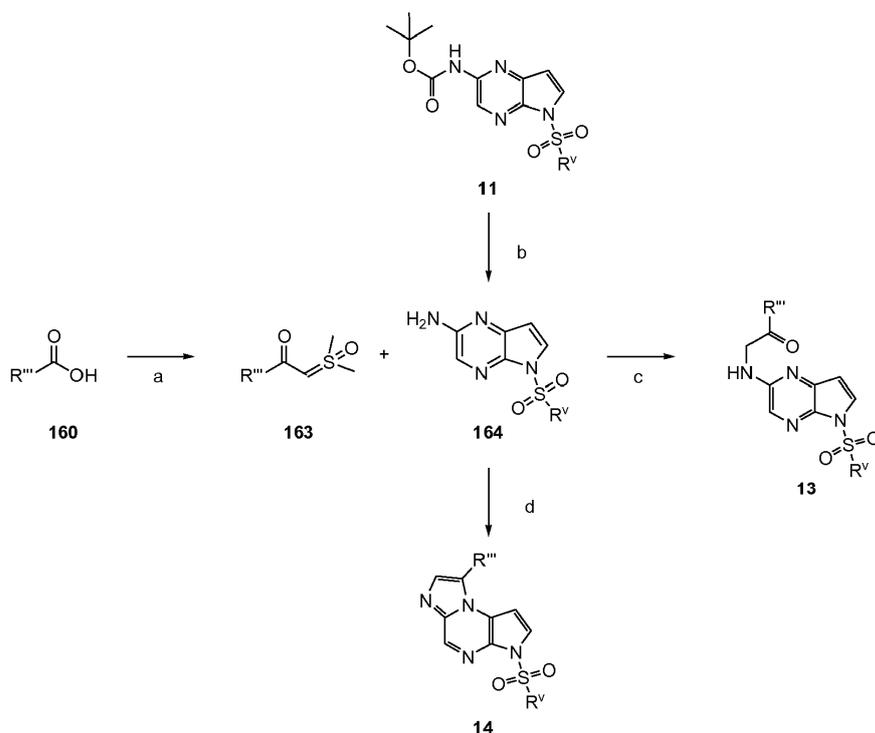
Los métodos alternativos para preparar la cetona intermedia utilizada para preparar los compuestos dihidropirazol[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXVII. En el paso a, los ácidos carboxílicos **160** se convierten en los correspondientes cloruros de ácido **161** empleando condiciones ampliamente conocidas por los expertos como las descritas en el Procedimiento general **WWWWW**. Los cloruros de ácido **161** se hacen reaccionar con la 5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina **162** como se describe en el Procedimiento general **VVVV** (Esquema XXVII, paso b) para dar las cetonas **78** que se pueden hacer reaccionar después como se describe en el Esquema XIII.

Esquema XXVII



Los métodos alternativos para preparar los compuestos imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina dados a conocer en este documento se ilustran en el Esquema XXVIII. En el paso a, los ácidos carboxílicos **160** se convierten en los iluros de sulfoxonio **163** empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **FFFFF** o en J. Org. Chem. 2004, 69, 1629. Las pirrolopirazin-2-aminas **164** se pueden preparar a partir de los pirrolopirazin-2-ilcarbamatos **11** (Esquema II) empleando condiciones conocidas por los expertos como las descritas en el Procedimiento general **E** o en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes (Esquema XXVIII, paso b). Los iluros de sulfoxonio **163** se hacen reaccionar con las pirrolopirazin-2-aminas **164** empleando condiciones como las descritas en el Procedimiento general **GGGGG** o en Org. Lett. 2009, 11, 3566 para dar las pirrolopirazinas **13** que después se pueden hacer reaccionar como se describe en el Esquema II (Esquema XXVIII, paso c). Alternativamente, como se muestra en el paso d, las pirrolopirazin-2-aminas **164** se pueden hacer reaccionar con un α -haloaldehído empleando condiciones como las indicadas en el Procedimiento general **YYYY** para dar las imidazopirrolopirazinas **14** que se pueden hacer reaccionar después como se describe en el Esquema II.

Esquema XXVIII

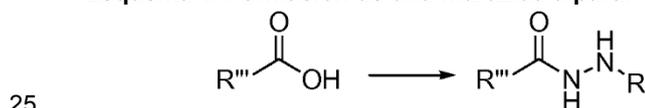


- 5 Si se desea, la separación quiral de cualquiera de los compuestos quirales en los Esquemas I-XXVIII se puede realizar empleando métodos conocidos por los expertos como HPLC preparativa quiral o SFC quiral (por ejemplo, el Procedimiento general **AA**) o la cristalización de sales diastereoisoméricas como se describe en el Ejemplo N° 5. La funcionalización posterior de cualquiera de los grupos R citados antes (por ej. R, R'', R''', R'''' y R''''') se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por
- 10 ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas, sulfonilureas, aminas sustituidas, escuaramidas o guanidinas se puede llevar a cabo con un grupo R que contenga una amina primaria o secundaria (por ejemplo los Procedimientos generales **G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ** seguido de **AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT** o **EEEEE**). Asimismo, la eliminación de un grupo R para dar los compuestos desprotegidos se puede realizar empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts,
- 15 P.G.M. citado antes o en los Procedimientos generales **E, E.1, F, F.1, Y** o **BB** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar después como se describió antes.

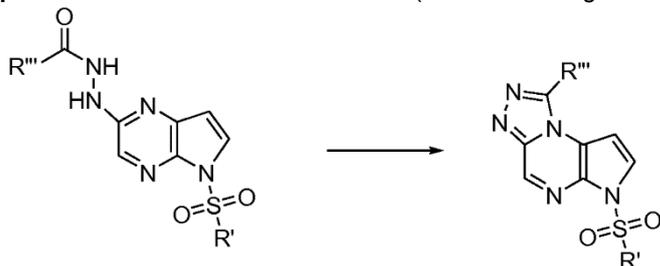
Procedimientos generales y Ejemplos

- 20 Los esquemas generales de síntesis que se utilizaron para preparar la mayoría de los compuestos dados a conocer en este documento se describen a continuación en los Esquemas 1-111. Estos esquemas se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

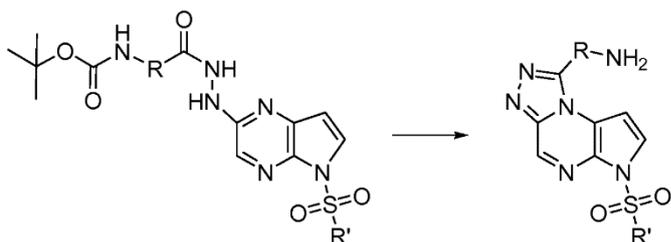
Esquema 1. Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico (Procedimiento general A)



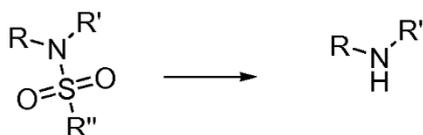
Esquema 2. Ciclación de una hidrazida (Procedimiento general B)



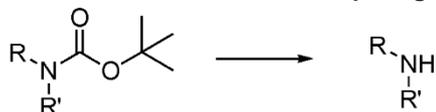
Esquema 3. Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc (Procedimiento general C)



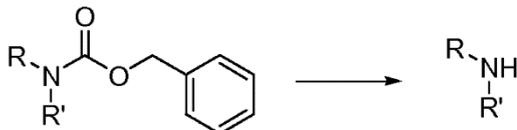
5 Esquema 4. Hidrólisis de una sulfonamida (Procedimiento general D)



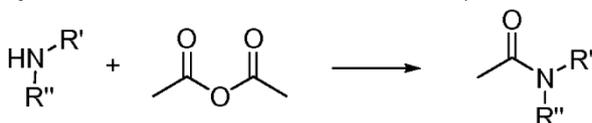
Esquema 5. Escisión ácida de una amina protegida con Boc (Procedimientos generales E y E.1)



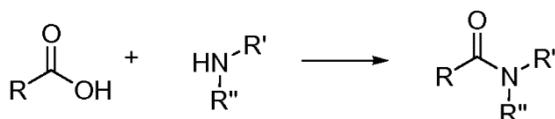
10 Esquema 6. Desprotección de una amina protegida con Cbz utilizando HBr en AcOH (Procedimientos generales F y F.1)



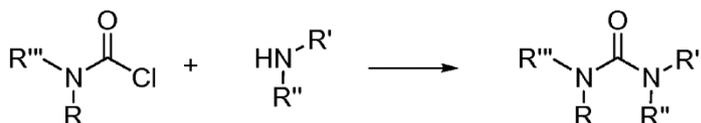
15 Esquema 7. Formación de una acetamida (Procedimiento general G)



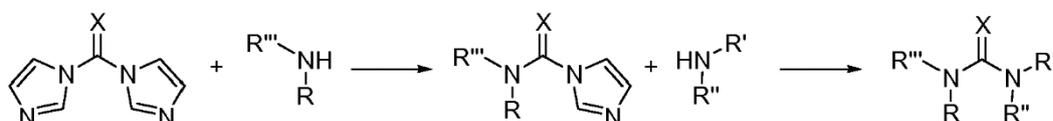
Esquema 8. Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina (Procedimiento general H)



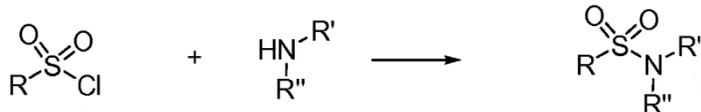
20 Esquema 9. Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo (Procedimiento general I)



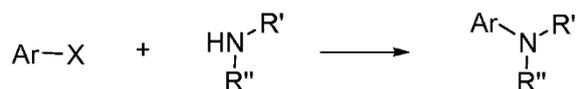
25 Esquema 10. Formación de una urea (X = O) o tiourea (X = S) utilizando CDI o tiocarbonil diimidazol, respectivamente (Procedimientos generales J y J.1)



Esquema 11. Formación de una sulfonamida a partir de una amina (Procedimientos generales **K** y **K.1**)



5 **Esquema 12. Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina** (Procedimiento general **L**)

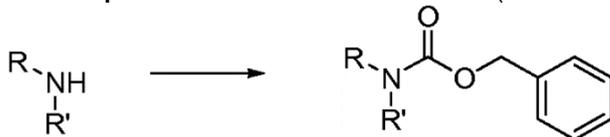


Esquema 13. Protección con Boc de una amina (Procedimientos generales **M** y **M.1**)

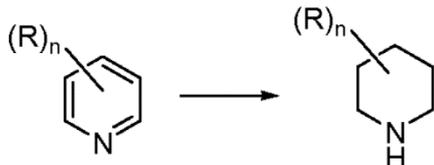


10

Esquema 14. protección de una amina con Cbz (Procedimiento general **N**)



Esquema 15. Reducción de una piridina (Procedimiento general **O**)



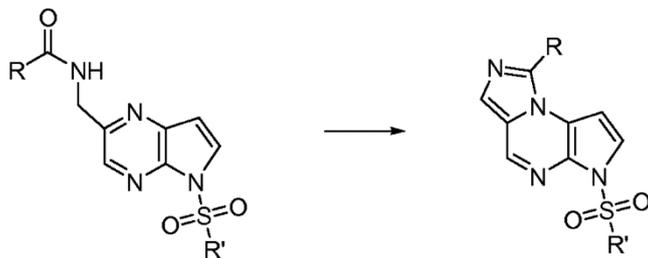
15

Esquema 16. Reducción de un carbonilo a un alcohol (Procedimiento general **P**)

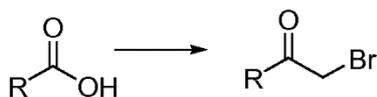


20

Esquema 17. Ciclación de una amida utilizando un reactivo ditiafosfetano (Procedimiento general **Q**)

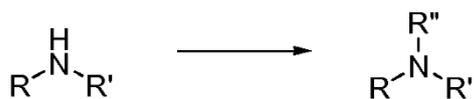


Esquema 18. Formación de una bromometilcetona a partir de un ácido (Procedimiento general **R**)

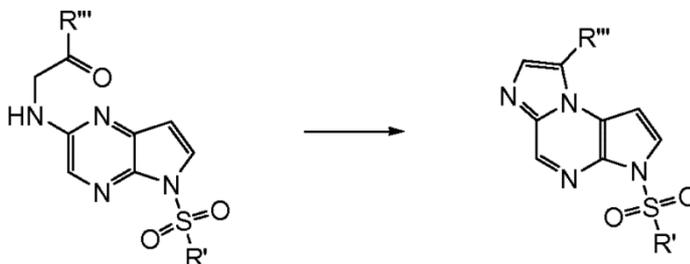


25

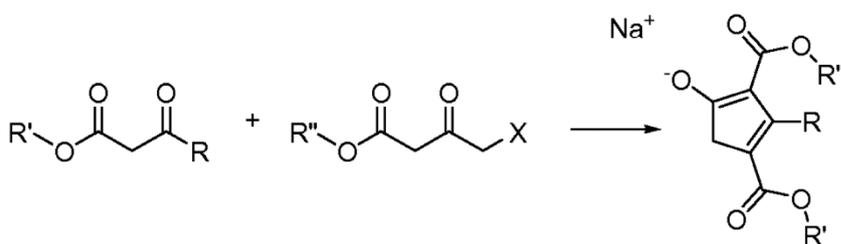
Esquema 19. N-alkilación utilizando un haluro de alquilo, una α -halocetona o una α -haloamida (Procedimientos generales **S** y **S.1**)



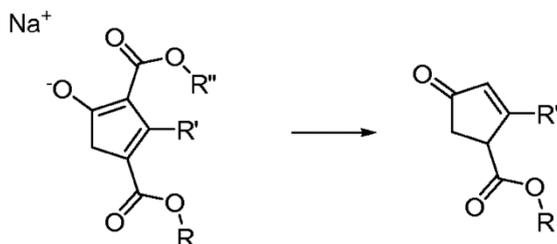
Esquema 20. Ciclación de una cetona utilizando un reactivo ditiafosfetano (Procedimiento general T)



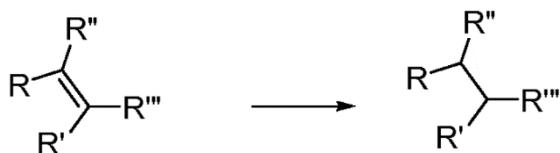
5 Esquema 21. Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido (Procedimiento general U)



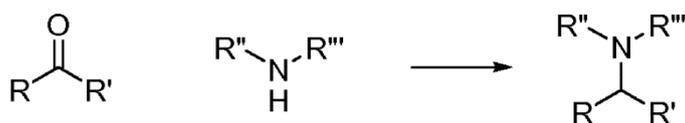
10 Esquema 22. Descarboxilación de un enolato de β -cetoéster (Procedimiento general V)



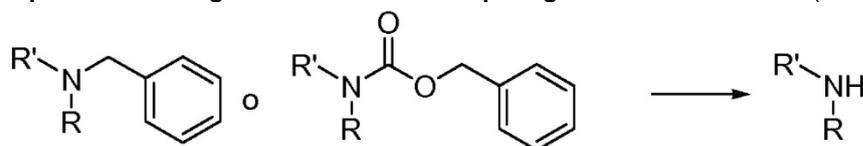
Esquema 23. Hidrogenación de un alqueno (Procedimientos generales W y W.1)



15 Esquema 24. Aminación reductora de una cetona o un aldehído ($\text{R}' = \text{H}$) (Procedimientos generales X y X.1)



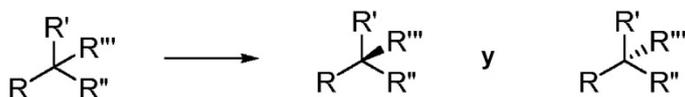
Esquema 25. Hidrogenación de una amina protegida con bencilo o Cbz (Procedimiento general Y)



20 Esquema 26. Hidrólisis básica de un éster a un ácido carboxílico (Procedimiento general Z)

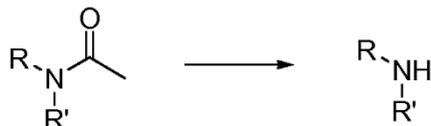


Esquema 27. Separación de estereoisómeros por HPLC preparativa quiral (Procedimiento general AA)

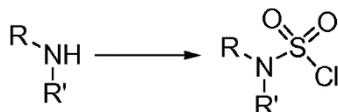


5

Esquema 28. Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo (Procedimiento general BB)

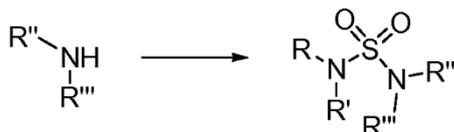


Esquema 29. Formación de un cloruro de sulfamoilo (Procedimiento general CC)



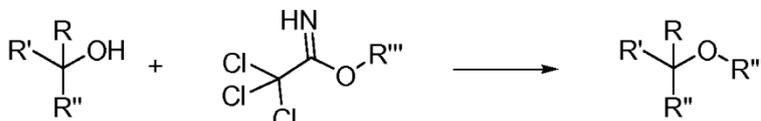
10

Esquema 30. Formación de una sulfonilurea (Procedimiento general DD)

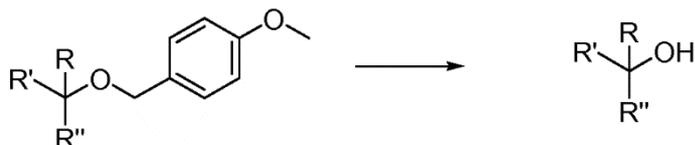


15

Esquema 31. Formación de éter a partir de un derivado de tricloroacetimidato (Procedimiento general EE)

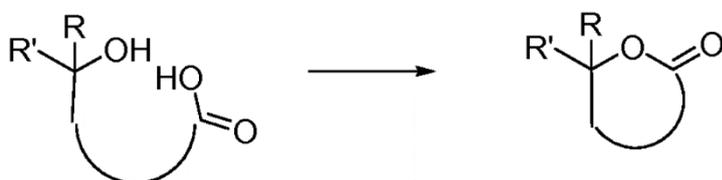


Esquema 32. Desprotección de un alcohol protegido con PMB (Procedimiento general FF)

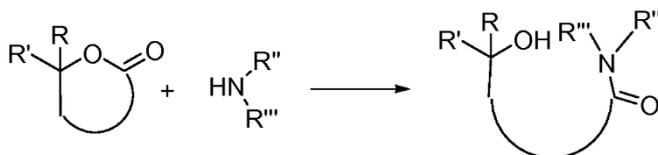


20

Esquema 33. Formación de una lactona (Procedimiento general GG)

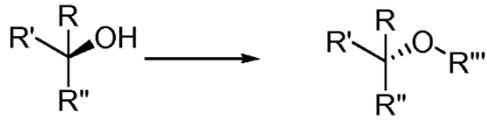


Esquema 34. Apertura de una lactona con una amina o una hidrazina (Procedimiento general HH)

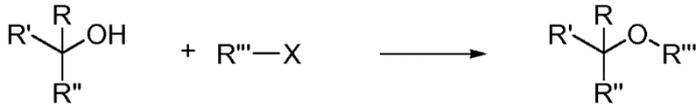


25

Esquema 35. Reacción de Mitsunobu de un alcohol (Procedimiento general II)

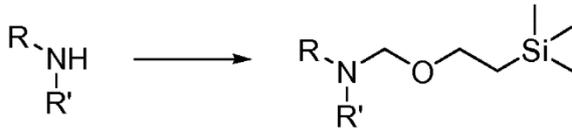


Esquema 36. Desplazamiento de un haluro con un alcohol (Procedimiento general JJ)

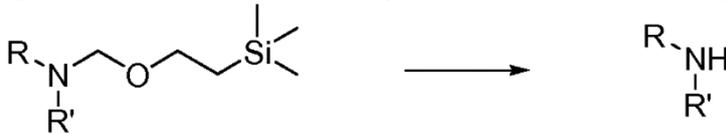


5

Esquema 37. Protección de un nitrógeno con SEM (Procedimiento general KK)

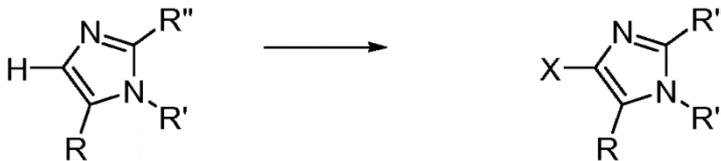


Esquema 38. Eliminación de un grupo protector SEM de un nitrógeno (Procedimientos generales LL y LL.1)



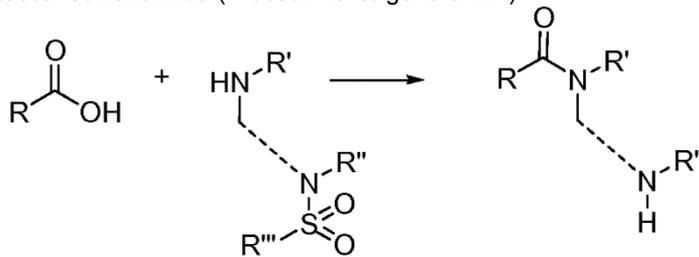
10

Esquema 39. Halogenación de un imidazol (Procedimiento general MM)

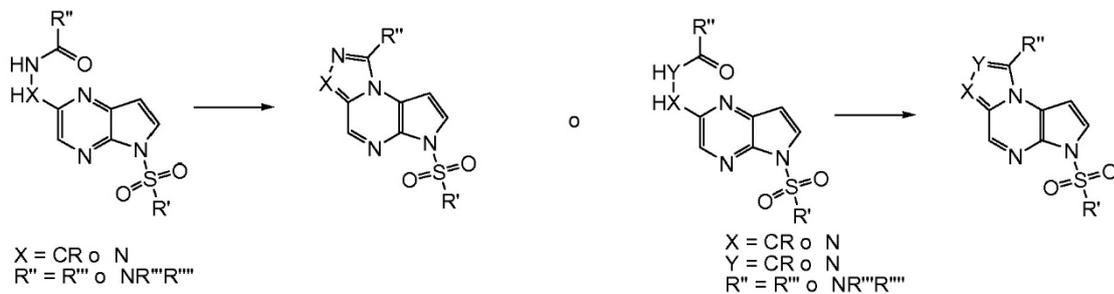


15

Esquema 40. Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina con pérdida de un grupo protector sulfonamida (Procedimiento general NN)

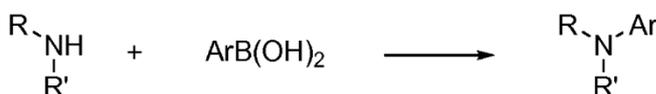


Esquema 41. Ciclación con POCl₃ (Procedimientos generales OO y OO.1)

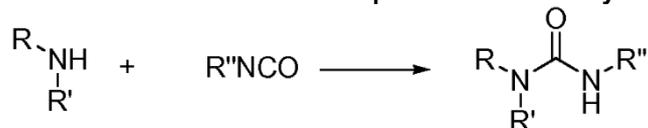


20

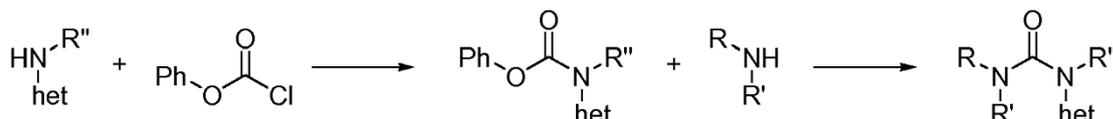
Esquema 42. Reacción de una amina con un ácido arilborónico (Procedimiento general PP)



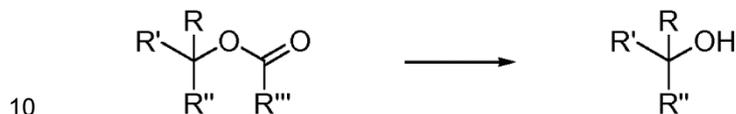
Esquema 43. Formación de una urea a partir de una amina y un isocianato (Procedimiento general QQ)



5 **Esquema 44. Formación de una urea a partir de una amina, una heteroarilamina y cloroformiato de fenilo (Procedimiento general RR)**

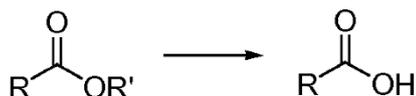


Esquema 45. Hidrólisis de un éster a un alcohol (Procedimiento general SS)

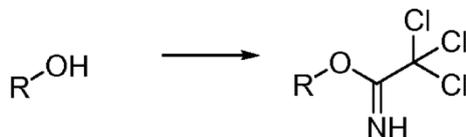


10

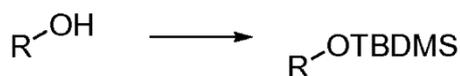
Esquema 46. Conversión mediada por ácido de un éster en un ácido carboxílico (Procedimiento general TT)



15 **Esquema 47. Formación de un 2,2,2-tricloroacetimidato (Procedimiento general UU)**

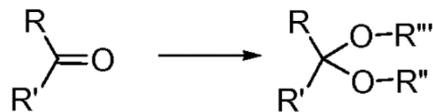


Esquema 48. Formación de un alcohol protegido con TBDMS (Procedimiento general VV)

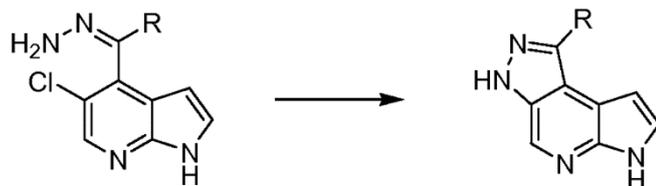


20

Esquema 49. Formación de un cetal (Procedimiento general WW)

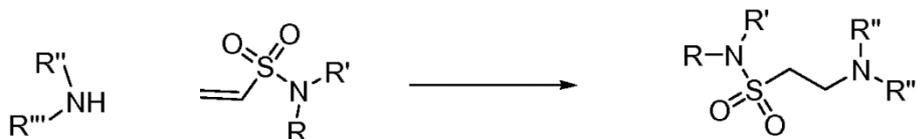


Esquema 50. Acoplamiento de una hidrazona catalizado con paladio (Procedimiento general XX)

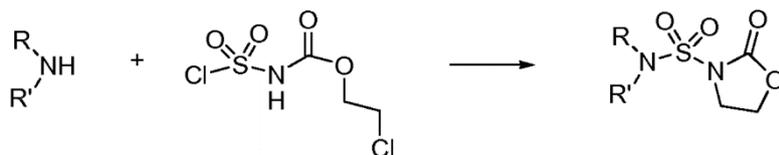


25

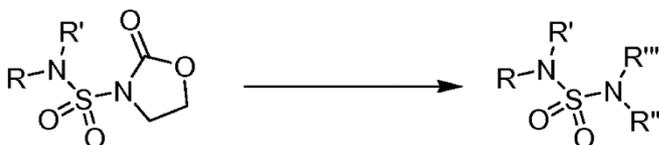
Esquema 51. Adición de Michael de una amina a una sulfonamida α,β -insaturada (Procedimiento general YY)



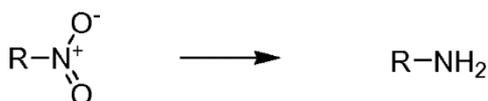
Esquema 52. Formación de una oxazolidinona sulfonourea (Procedimiento general ZZ)



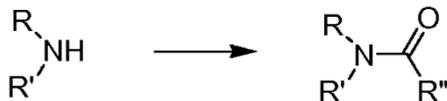
5 Esquema 53. Formación de una sulfonilurea a partir de una oxazolidinona sulfonourea (Procedimiento general AAA)



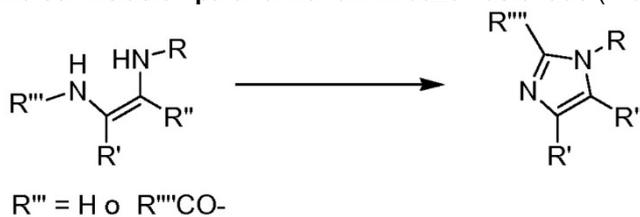
10 Esquema 54. Reducción de un grupo nitro (Procedimiento general BBB)



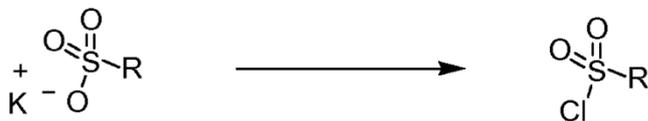
Esquema 55. Formación de una amida (Procedimiento general CCC)



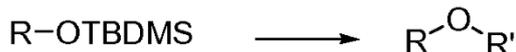
15 Esquema 56. Ciclación para formar un imidazol fusionado (Procedimiento general DDD)



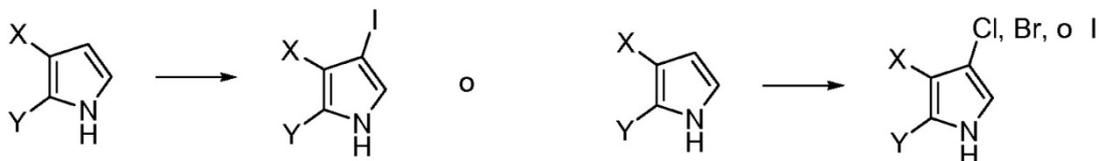
Esquema 57. Formación de un cloruro de sulfonilo (Procedimiento general EEE)



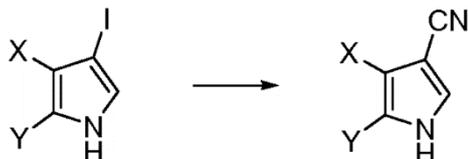
20 Esquema 58. Generación de un éter en condiciones reductoras (Procedimiento general FFF)



25 Esquema 59. Yodación, cloración o bromación de un heterociclo o halogenación de un heterociclo (Procedimientos generales GGG y GGG.1)

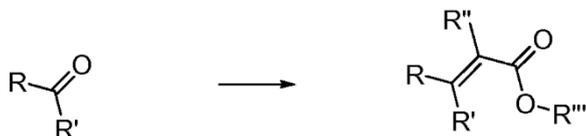


Esquema 60. Cianuración de un heterociclo (Procedimiento general HHH)

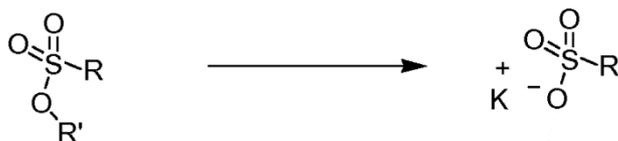


5

Esquema 61. Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de una cetona (Procedimiento general III)

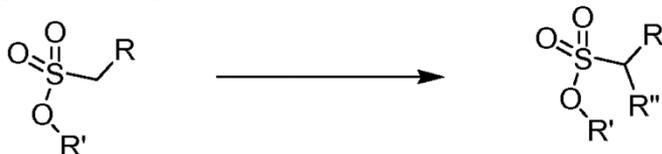


Esquema 62. Formación de un sulfonato de potasio (Procedimiento general JJJ)



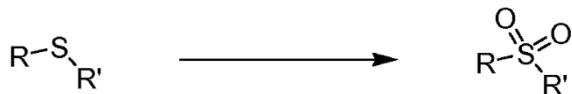
10

Esquema 63. Alquilación de un sulfonato (Procedimiento general KKK)



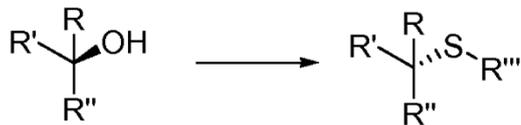
15

Esquema 64. Oxidación de un tioéter a una sulfona (Procedimiento general LLL)

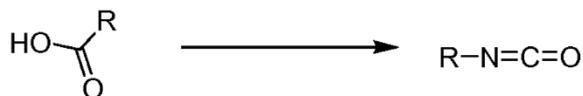


20

Esquema 65. Reacción de Mitsunobu utilizando un tiol (Procedimiento general MMM)



Esquema 66. Reacción de Curtius para formar un isocianato (Procedimiento general NNN)



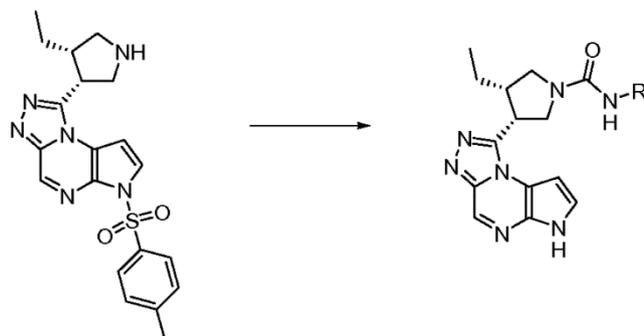
25

Esquema 67. Hidrólisis de un isocianato (Procedimiento general OOO)



Esquema 68. Formación de un éter de oxima a partir de una cetona (Procedimiento general PPP)

Esquema 76. Formación de urea con pérdida del grupo protector (Procedimiento general XXX)



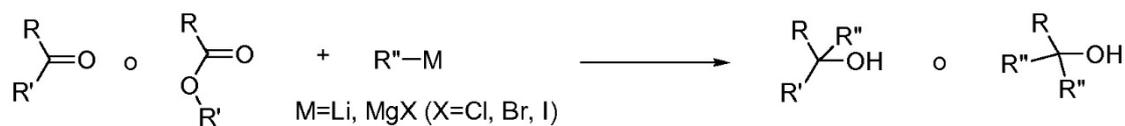
Esquema 77. Adición de Michael (Procedimiento general YYY)



X = NH, O

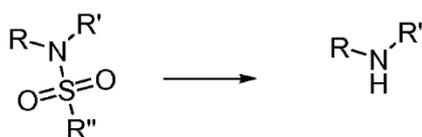
5

Esquema 78. Adición de un reactivo de Grignard o un alquil-litio a un compuesto que contiene carbonilo (Procedimiento general ZZZ)

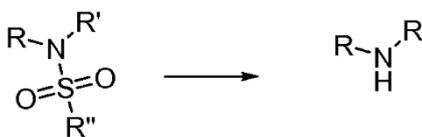


10

Esquema 79. Eliminación de un grupo protector sulfonamida con DBU (Procedimiento general AAAA)

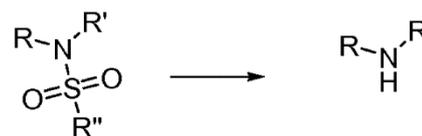


Esquema 80. Eliminación de un grupo protector sulfonamida con TBAF (Procedimiento general BBBB)



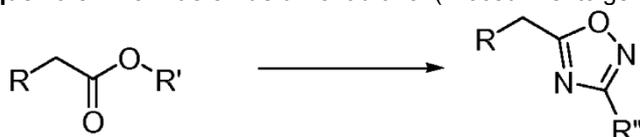
15

Esquema 81. Eliminación de un grupo protector sulfonamida con KCN (Procedimiento general CCCC)

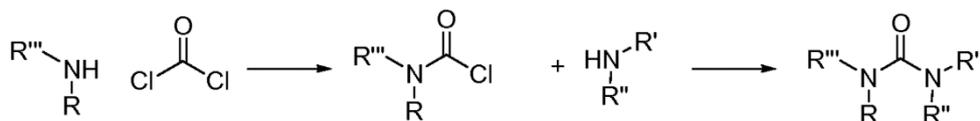


20

Esquema 82. Formación de un oxadiazol (Procedimiento general DDDD)



Esquema 83. Formación de una urea utilizando fósgeno (Procedimiento general EEEE)

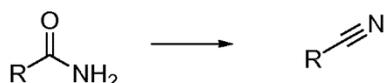


Esquema 84. Formación de una amida a partir de un éster (Procedimiento general FFFF)

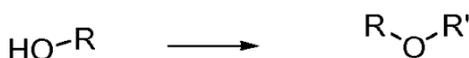


5

Esquema 85. Formación de un nitrilo a partir de una amida primaria (Procedimiento general GGGG)

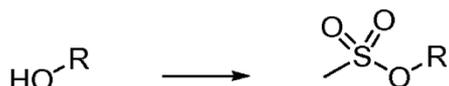


Esquema 86. O-alkilación con KOH o NaOH y TBAB (Procedimiento general HHHH)



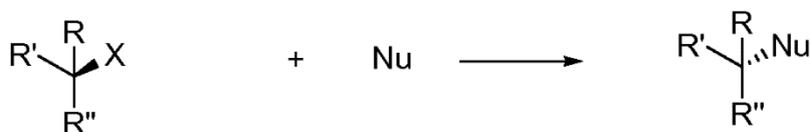
10

Esquema 87. Formación de un mesilato (Procedimiento general IIII)

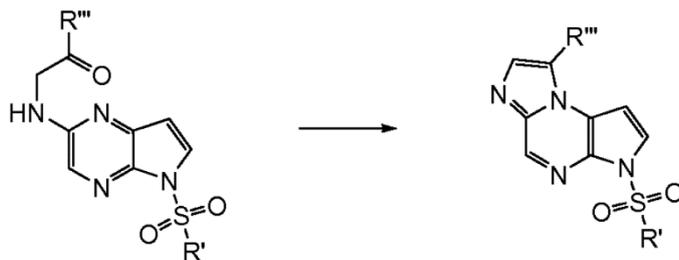


15

Esquema 88. Desplazamiento de un mesilato, tosilato o haluro de alquilo con un nucleófilo (Procedimiento general JJJJ)

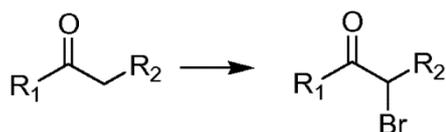


Esquema 89. Ciclación de una cetona utilizando TFAA o PFPA (Procedimiento general KKKK)

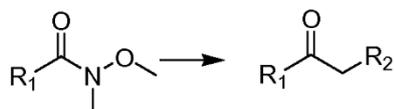


20

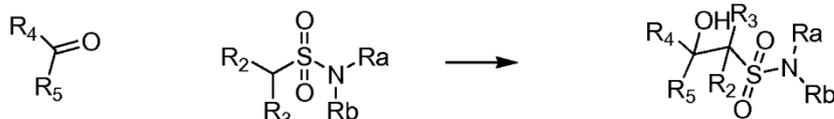
Esquema 90. Formación de una bromocetona (Procedimiento general LLLL)



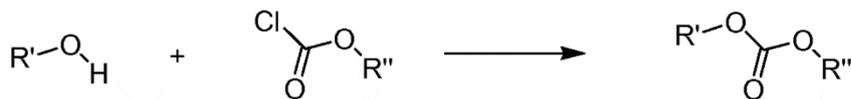
Esquema 91. Formación de una cetona a partir de una amida de Weinreb (Procedimiento general MMMM)



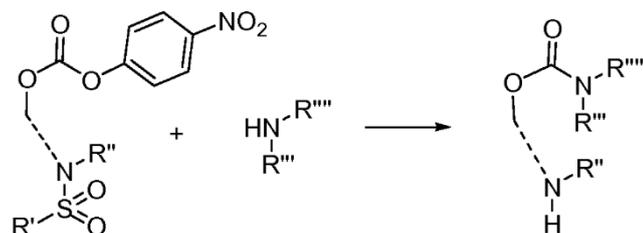
Esquema 92. Formación de una β-hidroxisulfonamida a partir de una cetona (Procedimiento general NNNN)



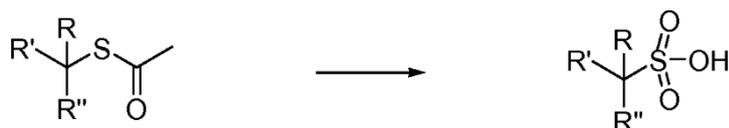
Esquema 93. Formación de un carbonato de fenilo (Procedimiento general OOOO)



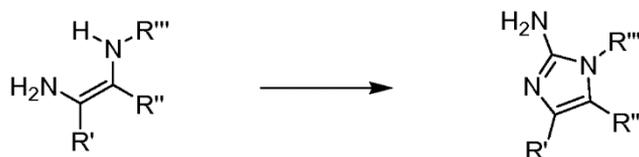
5 Esquema 94. Formación de un carbamato seguido de hidrólisis de sulfonamida (Procedimiento general PPPP)



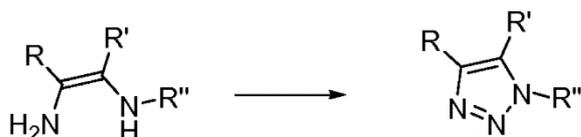
Esquema 95. Oxidación de un tioacetato de alquilo a un ácido alquilsulfónico (Procedimiento general QQQQ)



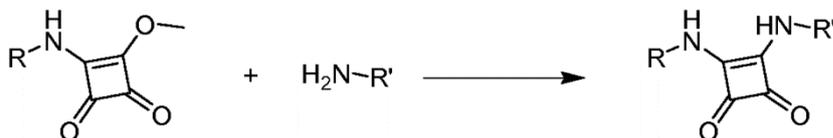
10 Esquema 96. Ciclación de una diamina con bromuro de cianógeno (Procedimiento general RRRR)



15 Esquema 97. Ciclación de una diamina con NaNO₂ (Procedimiento general SSSS)



Esquema 98. Formación de una escuaramida (Procedimiento general TTTT)



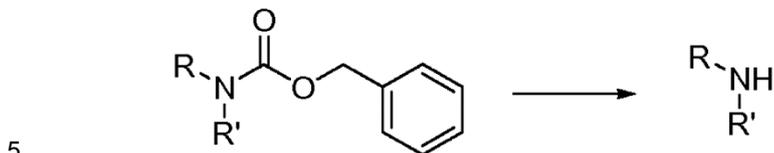
20 Esquema 99. Reducción de una azida a una amina (Procedimiento general UUUU)



Esquema 100. Formación de una cetona a partir de un haluro de heteroarilo (Procedimiento general VVVV)



Esquema 108. Desprotección de una amina protegida con Cbz utilizando trietilsilano (Procedimiento general DDDDD)



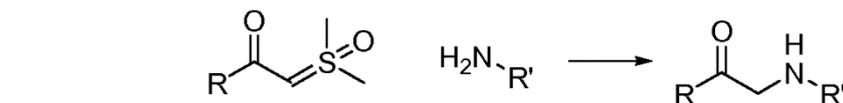
Esquema 109. Formación de una guanidina (Procedimiento general EEEEE)



Esquema 110. Formación de un iluro de sulfoxonio (Procedimiento general FFFFF)



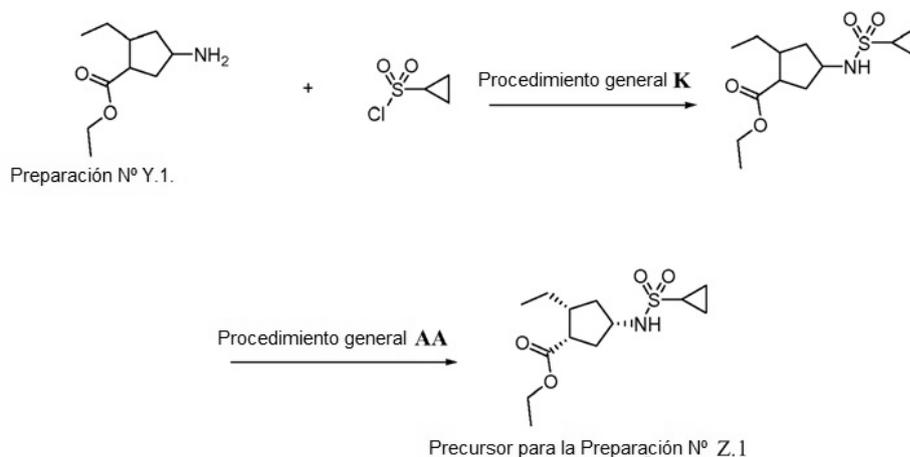
Esquema 111. Reacción de un iluro de sulfoxonio con una amina (Procedimiento general GGGGG)



Lista de los Procedimientos generales

Procedimiento general A:	Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico
Procedimiento general B:	Ciclación de una hidrazida
Procedimiento general C:	Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc
20 Procedimiento general D:	Hidrólisis de una sulfonamida
Procedimiento general E:	Escisión ácida de una amina protegida con Boc
Procedimiento general E.1:	Escisión ácida de una amina protegida con Boc
Procedimiento general F:	Desprotección de una amina protegida con Cbz utilizando HBr en AcOH
Procedimiento general G:	Formación de una acetamida
25 Procedimiento general H:	Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina
Procedimiento general I:	Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo
Procedimiento general J:	Formación de una urea o tiourea utilizando CDI o tiocarbonildiimidazol, respectivamente
Procedimiento general K:	Formación de una sulfonamida a partir de una amina
30 Procedimiento general K.1:	Formación de una sulfonamida a partir de una amina o un heterociclo que contiene nitrógeno
Procedimiento general L:	Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina
Procedimiento general M:	Protección de una amina con Boc
Procedimiento general M.1:	Protección con Boc de un compuesto que contiene nitrógeno
35 Procedimiento general N:	Protección de una amina con Cbz
Procedimiento general O:	Reducción de una piridina
Procedimiento general P:	Reducción de carbonilo a un alcohol
Procedimiento general Q:	Ciclación de una amida usando un reactivo ditiafosfetano
Procedimiento general R:	Formación de una bromometilcetona a partir de un ácido
40 Procedimiento general S:	N-alquilación utilizando un haluro de alquilo o una α-halocetona
Procedimiento general T:	Ciclación de una cetona usando un reactivo ditiafosfetano
Procedimiento general U:	Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido
Procedimiento general V:	Descarboxilación de un enolato de β-cetoéster
45 Procedimiento general W:	Hidrogenación de un alqueno
Procedimiento general W.1:	Hidrogenación de un alqueno
Procedimiento general X:	Aminación reductora de una cetona o un aldehído
Procedimiento general X.1:	Aminación reductora de una cetona o un aldehído
Procedimiento general Y:	Hidrogenación de una amina protegida con bencilo o Cbz
50 Procedimiento general Z:	Hidrólisis básica de un éster a un ácido carboxílico

	Procedimiento general AA:	Separación de estereoisómeros por HPLC preparativa quirál
	Procedimiento general BB:	Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo
	Procedimiento general CC:	Formación de un cloruro de sulfamoilo
	Procedimiento general DD:	Formación de una sulfonilurea
5	Procedimiento general EE:	Formación de un éter a partir de un derivado tricloroacetimidato
	Procedimiento general FF:	Desprotección de un alcohol protegido con PMB
	Procedimiento general GG:	Formación de una lactona
	Procedimiento general HH:	Apertura de una lactona con una amina o hidrazina
	Procedimiento general II:	Reacción de Mitsunobu de un alcohol
10	Procedimiento general JJ:	Desplazamiento de un haluro con un alcohol
	Procedimiento general KK:	Protección de un nitrógeno con SEM
	Procedimiento general LL:	Eliminación de SEM de un nitrógeno
	Procedimiento general MM:	Halogenación de un imidazol
	Procedimiento general NN:	Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina con pérdida de un grupo protector sulfonamida
15	Procedimiento general OO:	Ciclación con POCl ₃
	Procedimiento general OO.1:	Ciclación con POCl ₃
	Procedimiento general PP:	Reacción de una amina con un ácido arilborónico
	Procedimiento general QQ:	Formación de una urea a partir de una amina y un isocianato
20	Procedimiento general RR:	Formación de una urea a partir de una amina, una heteroarilamina y cloroformiato de fenilo
	Procedimiento general SS:	Hidrólisis de un éster a un alcohol
	Procedimiento general TT:	Conversión mediada por ácido de un éster en un ácido carboxílico
	Procedimiento general UU:	Formación de un 2,2,2-tricloroacetimidato
25	Procedimiento general W:	Formación de un alcohol protegido con TBDMS
	Procedimiento general WW:	Formación de un cetál
	Procedimiento general XX:	Acoplamiento de una hidrazona catalizado con paladio
	Procedimiento general YY:	Adición de Michael de una amina a una sulfonamida α,β -insaturada
	Procedimiento general ZZ:	Formación de una oxazolidinona sulfonourea
30	Procedimiento general AAA:	Formación de una sulfonilurea a partir de una oxazolidinona sulfonourea
	Procedimiento general BBB:	Reducción de un grupo nitro
	Procedimiento general CCC:	Formación de una amida
	Procedimiento general DDD:	Ciclación para formar un imidazol fusionado
	Procedimiento general EEE:	Formación de un cloruro de sulfonilo
35	Procedimiento general FFF:	Generación de un éter en condiciones reductoras
	Procedimiento general GGG:	Yodación, cloración o bromación de un heterociclo o halogenación de un heterociclo
	Procedimiento general GGG.1:	Yodación de un heterociclo o halogenación de un heterociclo
	Procedimiento general HHH:	Cianuración de un heterociclo
40	Procedimiento general III:	Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de una cetona
	Procedimiento general JJJ:	Formación de un sulfonato de potasio
	Procedimiento general KKK:	Alquilación de un sulfonato
	Procedimiento general LLL:	Oxidación de un tioéter a una sulfona
	Procedimiento general MMM:	Reacción de Mitsunobu utilizando un tiol
45	Procedimiento general NNN:	Reacción de Curtius para formar un isocianato
	Procedimiento general OOO:	Hidrólisis de un isocianato
	Procedimiento general PPP:	Formación de un éster de oxima a partir de una cetona
	Procedimiento general QQQ:	Conversión mediada por TFA de un <i>t</i> -butil éster en un ácido carboxílico
	Procedimiento general RRR:	Reducción de un alquino a un alqueno
50	Procedimiento general SSS:	Cicloadición 1,3-dipolar para formar una pirrolidina
	Procedimiento general TTT:	Hidrogenación de una azida a una amina
	Procedimiento general UUU:	Reacción de un haluro de arilo o heteroarilo con un ácido borónico o éster de boronato seguido de eliminación del tosilo protector
55	Procedimiento general VW:	Reacción de un haluro de arilo o heteroarilo con un ácido borónico o éster de boronato
	Procedimiento general WWW:	Formación de un carbamato
	Procedimiento general XXX:	Formación de urea con pérdida del grupo protector
	Procedimiento general YYY:	Adición de Michael
	Procedimiento general ZZZ:	Adición de reactivo de Grignard o alquilítico a un compuesto que contiene carbonilo
60	Procedimiento general AAAA:	Eliminación de una sulfonamida con DBU
	Procedimiento general BBBB:	Eliminación de una sulfonamida con TBAF
	Procedimiento general CCCC:	Eliminación de una sulfonamida con KCN
	Procedimiento general DDDD:	Formación de un oxadiazol
65	Procedimiento general EEEE:	Formación de una urea utilizando fósgeno
	Procedimiento general FFFF:	Formación de una amida a partir de un éster

Esquema B**Métodos analíticos**

5 Los datos analíticos se incluyeron en los procedimientos siguientes, en las ilustraciones de los procedimientos generales, o en las tablas de ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todos los datos de ¹H RMN se obtuvieron en un instrumento Varian Mercury Plus 400 MHz o un Varian Inova 600 MHz y los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm). Los datos de LC/MS y HPLC se refieren a la tabla de condiciones de LC/MS y HPLC utilizando la letra del método en minúsculas provista en la Tabla 1.

Tabla 1. Métodos de LC/MS y HPLC

Método	Condiciones
a	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 1.5 min después 60-95% de B hasta 2.5 min con una retención a 95% de B durante 1.2 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
b	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 1.5 min después 60-95% de B hasta 2.5 min con una retención a 95% de B durante 1.2 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C8 de 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
c	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 0.75 min después 60-95% de B hasta 1.15 min con una retención a 95% de B durante 0.75 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C8 de 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
d	HPLC: El gradiente fue 5-100% de B en 40 min, retención a 100% durante 5 min, 2 min nuevamente a 5% de B, retención a 5% de B durante 4 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.
e	HPLC: El gradiente fue 1-5% de B en 3 min después 5-55 % de B en 6 min con una retención a 55% de B durante 0.10 min después 55-95% de B en 1.5 min (velocidad de flujo 22.5 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 µm), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
f	HPLC: El gradiente fue 10-75% de B en 9 min con una retención a 75% durante 0.10 min después 75%-100% de B en 1.5 min (velocidad de flujo 22.5 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue

ES 2 637 588 T3

Método	Condiciones
	una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 µm), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
g	HPLC: El gradiente fue 10% de B en 2.5 min después 10-15% de B en 0.50 min después 15-75% de B en 3 min después 75-85% de B en 3.10 min después 85%-100% de B en 1.5 min (velocidad de flujo 22.5 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 µm), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD Waters 2996 y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
h	HPLC: El gradiente fue 10-85% de B en 9.00 min después 85-95% de B en 0.10 min con una retención a 95% de B durante 1.50 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 µm), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD Waters 2996 y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
i	HPLC: El gradiente fue 10-35% de B en 45 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas 8 µm). El método de detección fue UV.
j	HPLC: El gradiente fue 5-75% de B en 25 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.
k	HPLC: El gradiente fue 20-40% de B en 30 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.
l	HPLC: El gradiente fue 0-100% de B en 30 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.
m	HPLC: El gradiente fue 5% de B, retención durante 5 min, 5-100% de B durante 40 min, retención a 100% durante 5 min, 2 min nuevamente a 5% de B, retención a 5% de B durante 4 min, (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.
n	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 0.60 min después 60-95% de B hasta 1.0 min con una retención a 95% de B durante 0.30 min (velocidad de flujo 1.25 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna T3 de 2.1 x 30 mm Acquity UPLC HSS (partículas de 1.8 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
o	LC/MS: El gradiente fue 60-95 % de B en 1.15 min con una retención a 95% de B durante 3 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C8 de 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
p	LC/MS: El gradiente fue 5% de B, retención durante 0.2 min, 5-95% de B en 1.7 min, retención a 95% durante 1.3 min, nuevamente a 5% de B en 0.01 min, (velocidad de flujo 2.3 mL/min). La fase móvil A fue agua (0.05% de TFA) y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC (0.05% de TFA). La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 4.6 x 50 mm XBridge (partículas de 3.5 µm). Temperatura de 50 °C. El método de detección fue UV.
q	HPLC: El gradiente fue 10-75% de B en 10 min (velocidad de flujo 22.5 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 µm), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
r	LC/MS: El gradiente fue 80-65% de B en 1.80 min después 65-40% de B hasta 2.80 min con una

Método	Condiciones
	retención a 40% durante otros 1.20 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 x 50 mm XBridge Hilic (partículas de 3.5 µm). La fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue acetonitrilo calidad para HPLC. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
s	HPLC: El gradiente fue 0-100% de B en 15 min, retención a 100% durante 15 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.
t	HPLC: El gradiente fue 24% de B en 2 min después 24-55% de B en 7.6 min, después 55-98% de B en 1 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 µm), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD Waters 2996 y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
u	LC/MS: El gradiente fue 0-0.1 min 10% de A, 0.1-1.1 min 10-100% de A, 1.1-1.3 min 100% de A, después 1.3-1.4 min 100-10% de A. La velocidad de flujo fue 1 mL/min. La fase móvil A fue acetonitrilo calidad para HPLC y la fase móvil B fue 0.1% de ácido trifluoroacético en agua. La columna utilizada fue una columna C8 Waters BEH, 1.7 µm (2.1 mm x 30 mm) a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización APCI positiva.
v	El gradiente fue 0-0.1 min 10% de A, 0.1-2.6 min 10-100% de A, 2.6-2.9 min 100% de A, 2.9-3.0 min 100-10% de A después 0.5 min de retraso post corrida. La velocidad de flujo fue de 2 mL/min. La fase móvil A fue acetonitrilo calidad para HPLC y la fase móvil B fue 0.1 % de ácido trifluoroacético en agua. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C8 (2) 5 µm 100 Å (2.1 mm x 50 mm) Phenomenex Luna Combi-HTS a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización APCI positiva.
w	HPLC: El gradiente fue 15% de B en 3.5 min después 15-46% de B en 6.1 min, después 46-98% de B en 1.2 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 de 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD (partículas de 5 micrómetros), los métodos de detección fueron arreglo de fotodiodos DAD Waters 2996 y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
x	HPLC: El gradiente fue 0-80% de B en 5 min, retención a 80% durante 4 min, 0.1 min a 90% de B, después 90 a 0% de B durante 2.9 min, retención a 0% de B durante 2 min (velocidad de flujo 1 mL). La fase móvil A fue 0.1% de H ₃ PO ₄ en agua y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Ascentis Express column 4.6 x 150 mm (partículas de 2.8 µm). El método de detección fue UV.
y	HPLC: El gradiente fue 0-50% de B en 45 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc (pH 4.5) 50 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C18 HS de 21.2 x 250 mm Hypersil (partículas de 8 µm). El método de detección fue UV.

Tabla 2. Métodos HPLC quirales

Método	Condiciones
1	Isocrático 50% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
2	Isocrático 100% EtOH (prueba de 200) durante 13 min (velocidad de flujo 10 mL/min). La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
3	Isocrático 20% de A durante 10-23 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como

ES 2 637 588 T3

Método	Condiciones
	rotación óptica.
4	Isocrático 70% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
5	Isocrático 50% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
6	Isocrático 25% de A durante 18 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
7	Isocrático 30% de A durante 18 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
8	El gradiente fue 15-54% de A en 16 min después paso hasta 90% de A en 0.5 min, con una retención a 90% durante 4.3 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
9	El gradiente fue 10-70% de A en 16 min después se reequilibró a 10% de A durante 9 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron UV, λ = 315 nm.
10	El gradiente fue 10-50% de A en 19 min con una retención a 50% durante 2 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
11	Isocrático 60% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron UV, λ = 300 nm.
12	Isocrático 30% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
13	Isocrático 20% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
14	Isocrático 100% de EtOH (prueba de 200) durante 20 min (velocidad de flujo 13 mL/min). La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
15	Isocrático 50% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La

Método	Condiciones
	columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
16	Isocrático 30% de A durante 18 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
17	El gradiente fue 10-50% de A en 19 min con una retención a 50% durante 2 min después se reequilibró a 10% de A durante 11 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
18	El gradiente fue 10-50% de A en 19 min con una retención a 50% durante 1.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de
	detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
19	El gradiente fue 10-50% de A en 19 min después se reequilibró a 10% de A durante 6 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
20	Isocrático 40% de A durante 16 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
21	Isocrático 40% de A durante 15-25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
22	El gradiente fue 10-40% de A en 19 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
23	El gradiente fue 15-70% de A en 19 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
24	Isocrático 15% de A durante 14 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
25	Isocrático 30% de A durante 10 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina
	agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
26	Isocrático 40% de A durante 5 min después gradiente de 40 a 95% de A en 2 min, con una retención a

ES 2 637 588 T3

Método	Condiciones
	95% durante 11 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
27	El gradiente fue 10-50% de A en 19 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0,1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
28	Isocrático 15% de A durante 35 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
29	El gradiente fue 10-50% de A en 19 min con una retención a 50% durante 3 min después se reequilibró a 10% de A durante 13 min (velocidad de flujo 1 mL/min). La fase móvil A fue IPA, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 4.6 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
30	Isocrático 20% de A durante 20 min (velocidad de flujo 1 mL/min). La fase móvil A fue IPA, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 4.6 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron UV, λ = 230 nm así como ionización por electronebulización positiva.
31	Isocrático 20% de A durante 10 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
32	El gradiente fue 10-70% de A en 19 min después se reequilibró a 10% de A durante 11 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron ELSD y rotación óptica.
33	Isocrático 30% de A durante 20-30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
34	Isocrático 40% de A durante 10-30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
35	Isocrático 15% de A durante 22.5 min después paso hasta 60% de A y retención durante 5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV, λ = 325 nm.
36	Isocrático 40% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
37	El gradiente fue 10-70% de A en 19 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5

ES 2 637 588 T3

Método	Condiciones
	µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
38	Isocrático 35% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm
	(partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
39	Isocrático 70% de A durante 7 min después gradiente 70-95% de A en 3 min y retención a 95% de A durante 12 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
40	Isocrático 25% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV, $\lambda = 325$ nm.
41	Isocrático 10% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV, $\lambda = 320$ nm.
42	Isocrático 20% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
43	Isocrático 15% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
44	Isocrático 25% de A durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
45	El gradiente fue 10-60% de A en 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20
	x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
46	El gradiente fue 10-50% de A en 13 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
47	El gradiente fue 10-50% de A en 17 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
48	El gradiente fue 15-60% de A en 17 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1 % de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como

ES 2 637 588 T3

Método	Condiciones
	rotación óptica.
49	Isocrático 25% de A durante 17 min después paso hasta 60% de A y retención durante 10 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV, λ = 340 nm.
50	Isocrático 20% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.1% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
51	Isocrático 10% de A durante 60 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
52	Isocrático 50% de A durante 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
53	El gradiente fue 30-70% de A en 18 min con una retención a 70% durante 4 min después se reequilibró a 30% de A durante 13 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como rotación óptica.
54	Isocrático 30% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
55	Isocrático 30% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna (R,R) Whelk-O1, de 21 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
56	Isocrático 35% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
57	Isocrático 30% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH calidad para HPLC y EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
58	Isocrático 15% de A durante 11 min después paso hasta 50% de A en 0.5 min y retención durante 4.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol calidad para HPLC (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
59	El gradiente fue 10-95% de A en 17 min con una retención a 95% durante 2 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.

Método	Condiciones
60	Isocrático 20% de A durante 10 min después paso hasta 60% de A en 0.5 min y retención a 60% durante 5.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
61	El gradiente fue 10-20% de A en 28 min, retención a 20% durante 2 min después 20-70% de A en 5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
62	Isocrático 22% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
63	Isocrático 25% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
64	Isocrático 65% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna (R,R) Whelk-O1, de 21 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
65	Isocrático 65% de A durante 6 min después paso hasta 90% de A en 0.5 min y retención a 90% durante 6.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna (R,R) Whelk-O1, de 21 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
66	Isocrático 30% de A durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
67	Isocrático 55% de A durante 8 min después paso hasta 90% de A en 1 min y retención a 90 durante 7 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
68	El gradiente fue 60-90% de A en 4 min con una retención a 90% durante 6 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
69	Isocrático 20% de A durante 12 min después paso hasta 50% de A en 0.5 min y retención a 50% durante 3.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue EtOH (prueba de 200), la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.
70	El gradiente fue 20-50% de B en 10 min (velocidad de flujo 0.6 mL/min). La fase móvil A fue tampón de KH ₂ PO ₄ (pH = 6.9) 10 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad para

Método	Condiciones
	HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Chiralpak AS-RH, Daicel de 4.6 x 150 mm. El método de detección fue UV.
71	El gradiente fue 15-85% de A en 37 min con una retención a 85% de A durante 0.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue IPA calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano calidad para HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y/o UV (longitud de onda variable) así como rotación óptica.

Métodos de purificación

5 Para los procedimientos generales, los compuestos intermedios y finales se pueden purificar por cualquier técnica o combinación de técnicas conocidas por los expertos. Algunos ejemplos que no son limitantes incluyen cromatografía por desorción súbita con una fase sólida (por ej., gel de sílice, alúmina, etc.) y un solvente (o una combinación de solventes) que eluya los compuestos deseados (por ej. heptano, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, agua, etc.); TLC preparatoria con una fase sólida (por ej., gel de sílice, alúmina, etc.) y un solvente (o una combinación de solventes) que eluya los compuestos deseados (por ej. heptano, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, agua, etc.); HPLC en fase reversa (véase Tabla 1 por algunas condiciones no limitantes); recristalización de un solvente o combinación de solventes apropiada (por ej. MeOH, EtOH, IPA, EtOAc, tolueno, etc.) o una combinación de solventes (por ej. EtOAc/heptano, EtOAc/MeOH, etc.); LC quiral con una fase sólida y un solvente apropiado (véase Tabla 2 por algunas condiciones no limitantes) para eluir el compuesto deseado; SFC quiral con una fase sólida y CO₂ con un modificador apropiado (por ej. MeOH, EtOH, IPA con o sin modificador adicional como dietilamina, TFA, etc.); precipitación de una combinación de solventes (por ej. DMF/agua, DMSO/DCM, EtOAc/heptano, etc.); trituración con un solvente apropiado (por ej. EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, IPA, *n*-IPA, etc.); extracciones mediante disolución de un compuesto en un líquido y lavado con un líquido apropiadamente inmiscible (por ej. DCM/agua, EtOAc/agua, DCM/NaHCO₃ acuoso saturado, EtOAc/NaHCO₃ acuoso saturado, DCM/HCl acuoso al 10%, EtOAc/HCl acuoso al 10%, etc.); destilación (por ej., simple, fraccionada, de Kugelrohr, etc.); cromatografía de gases utilizando una temperatura, un gas portador y una velocidad de flujo apropiados; sublimación a una temperatura y presión apropiadas; filtración a través de un medio (por ej. Florosil[®], alúmina, Celite[®], gel de sílice, etc.) con un solvente (por ej. heptano, hexanos, EtOAc, DCM, MeOH, etc.) o combinación de solventes; formación de sal con soporte sólido (a base de resina, por ej. de intercambio iónico) o sin soporte sólido. Los compuestos de interés se pueden aislar como una sal sin el uso de un método de purificación de formación de sal específico. Por ejemplo, en las ocasiones en que la purificación se lleva a cabo con HPLC en fase reversa con un tampón de TFA acuoso, se puede aislar la sal de TFA. Algunas descripciones de estas técnicas se pueden encontrar en la bibliografía siguiente: Gordon, A. J. y Ford, R. A.. "The Chemist's Companion", 1972; Palleros, D. R. "Experimental Organic Chemistry", 2000; Still, W. C., Kahn y M. Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923; Yan, B. "Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry", 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. y Percy, J. M. "Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2ª edición", 1999; Stichlmair, J. G. y Fair, J. R. "Distillation; Principles and Practices", 1998; Beesley, T. E. y Scott, R. P. W. "Chiral Chromatography", 1999; Landgrebe, J. A. "Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4ª Ed.", 1993; Skoog, D. A. y Leary, J. J. "Principles of Instrumental Analysis, 4ª Ed.", 1992; G. Subramanian, "Chiral Separation Techniques, 3ª edición", 2007; Y. Kazakevich, R. Lobrutto, "HPLC for Pharmaceutical Scientists", 2007.

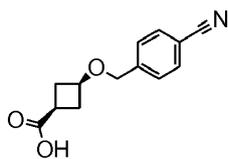
35

Preparaciones y Ejemplos

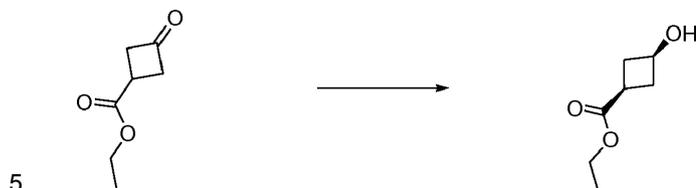
40 A continuación se presentan los métodos generales de síntesis utilizados en cada Procedimiento general e incluyen una ilustración de un compuesto que se sintetizó utilizando el Procedimiento general indicado. Ninguna de las condiciones específicas ni los reactivos indicados en este documento deben ser considerados limitantes del alcance de la invención y sólo se proporcionan con fines ilustrativos. Todos los materiales de partida son comercializados por Sigma-Aldrich (incluidos Fluka y Discovery CPR) a menos que se indique lo contrario a continuación del nombre químico. Los nombres de los reactivos/reactantes indicados, son los nombres que aparecen en el frasco comercial o fueron generados según las convenciones IUPAC, CambridgeSoft[®] ChemDraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft[®] Chemistry E-Notebook 9.0.127, o AutoNom 2000. Los compuestos designados como sales (por ej., clorhidrato, acetato) pueden contener más de un equivalente molar de la sal. Los compuestos dados a conocer en este documento cuya estereoquímica absoluta ha sido determinada mediante el uso de un material de partida comercial enantioméricamente puro o un compuesto intermedio estereoquímicamente definido, o por difracción de rayos X se indican con un asterisco luego del número de ejemplo.

50

Preparación N° 1: Ácido *cis*-3-(4-cianobenciloxi)ciclobutanocarboxílico



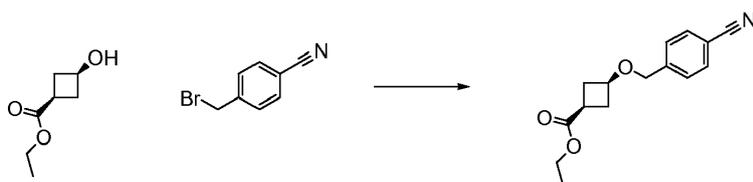
Paso A: *cis*-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo



10 Se trató una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (2.90 g, 20.4 mmol, Parkway) en EtOH (30 mL) a temperatura ambiente con NaBH₄ (0.77 g, 20 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 1 h y después se le agregó HCl acuoso 2 N para ajustar el pH a aproximadamente 2. La reacción se concentró al vacío. La reacción se particionó entre DCM (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (80 g) utilizando 20-40% de EtOAc en DCM para dar *cis* 3-*hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo* (2.75 g, 66%) como un aceite claro: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 5.17 (d, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.17 (m, 3H).

15

Paso B: *cis*-3-(4-cianobenciloxi)ciclobutanocarboxilato de etilo

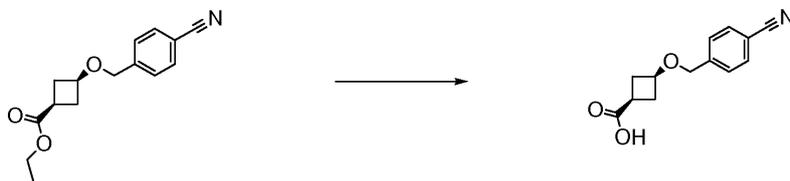


20 A una solución de *cis*-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo (0.17 g, 1.2 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó K₂CO₃ (0.24 g, 1.8 mmol) seguido de 4-(bromometil)benzonitrilo (0.28 g, 1.4 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se particionó entre EtOAc (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con más solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó después en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar *cis* 3-(4-cianobenciloxi)-*ciclobutanocarboxilato de etilo* (0.29 g, 95%) como un aceite: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.20-1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

25

Paso C: Ácido *cis*-3-(4-cianobenciloxi)ciclobutanocarboxílico

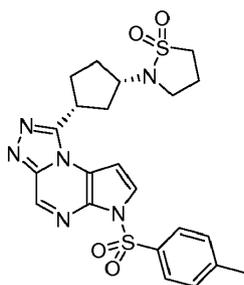
30



35 A una solución de *cis* 3-(4-cianobenciloxi)ciclobutanocarboxilato de etilo (0.44 g, 1.70 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó NaOH acuoso (1 N, 2.0 mL). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se particionó entre 10% de AcOH acuoso (20 mL) y EtOAc (25 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido *cis*-3-(4-cianobenciloxi)-*ciclobutanocarboxílico* (0.24 g, 60%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.67 min; MS *m/z*: 232 (M+H)⁺.

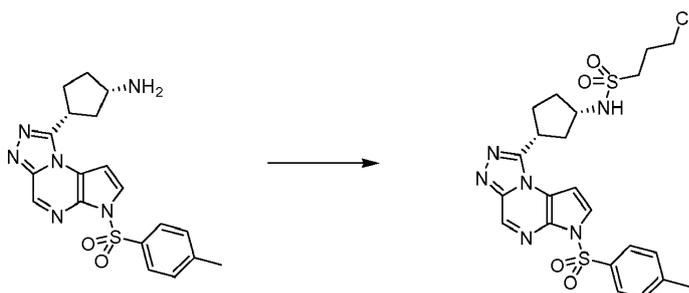
40

Preparación N° 2: (1*S*,3*R*)-1-[3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-isotiazolidin-2-il]-1,1-dióxido]ciclopentano



Paso A: 3-cloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida

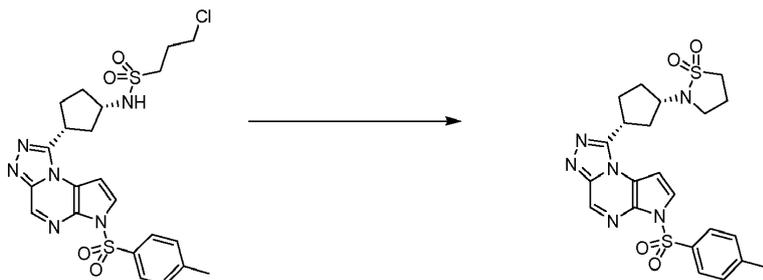
5



A una suspensión de clorhidrato de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.05 g, 0.11 mmol, preparada utilizando E de la Preparación N° B.1 y HCl) y TEA (0.03 mL, 0.21 mmol) en DCM (5 mL) a aproximadamente 0 °C, se le agregó gota a gota cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0.02 g, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5% de ácido cítrico acuoso (10 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), agua (10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (0.052 g, 91%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.18 min; MS *m/z*: 537 (M+H)⁺.

Paso B: (1*S*,3*R*)-1-[3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-isotiazolidin-2-il]-1,1-dióxido]ciclopentano

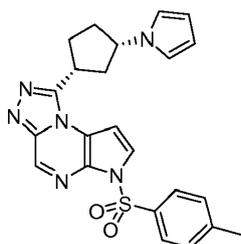
20



A una solución de 3-cloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (0.11 g, 0.21 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.04 mL, 0.27 mmol crudo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar (1*S*,3*R*)-1-[3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-isotiazolidin-2-il]-1,1-dióxido]ciclopentano (0.106 g, 99%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.04 min; MS *m/z*: 501 (M+H)⁺.

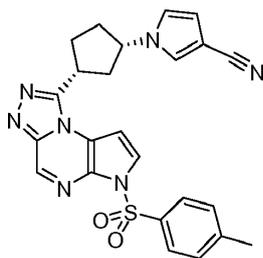
Preparación N° 3: 1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-pirrol-1-il)ciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

30

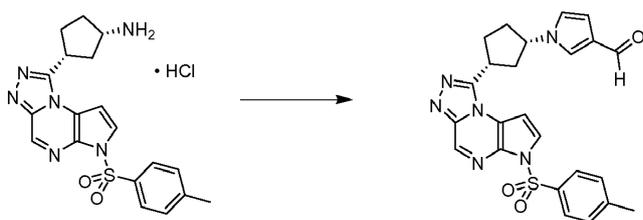


Se calentó una solución de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.14 g, 1.1 mmol) en agua (3 mL) a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 1.5 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Se preparó una suspensión de clorhidrato de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.10 g, 0.21 mmol, utilizando E de la Preparación N° B.1 y HCl) y se agregó NaOAc (0.05 g, 0.61 mmol) en DCM (5 mL) a la solución acuosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h seguido de la adición de más 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.14 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 40 °C durante alrededor de 15 h. Se agregó más 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.14 g, 1.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 8 h y después a aproximadamente 35 °C durante alrededor de 48 h. La reacción se diluyó con DCM (10 mL) y agua (10 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (2 × 10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida para dar 1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-pirrol-1-il)ciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.095 g, 99%) como un residuo amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.42 min; MS *m/z*: 447 (M+H)⁺.

Preparación N° 4: 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

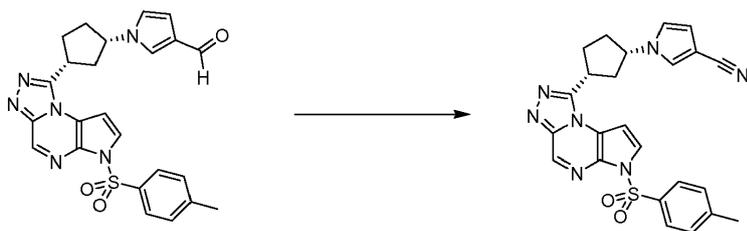


Paso A: 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído



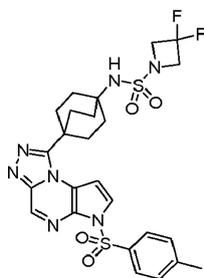
A una suspensión de clorhidrato de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.175 g, 0.373 mmol, preparada utilizando E de la Preparación N° B.1 y HCl) y NaOAc (0.100 g, 1.22 mmol) en DCM (3 mL) y agua (2 mL) se le agregó 2,5-dimetoxitetrahidrofuran-3-carbaldehído (0.600 g, 3.37 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 40 °C durante alrededor de 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (4 × 20 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-100% de EtOAc en DCM para dar 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (0.059 g, 33%) como un sólido amorfo amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.10 min; MS *m/z*: 475 (M+H)⁺.

Paso B: 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

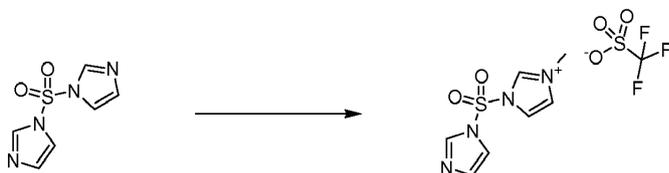


5 A una solución de 1-((1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrol-2,3-e)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.050 g, 0.105 mmol) en THF (2 mL) se le agregó yodo (0.083 g, 0.327 mmol) y NH₄OH acuoso (28-30% p/v, 0.733 mL, 5.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂SO₃ acuoso saturado (30 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se partieron y la capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró, y el solvente se eliminó a presión reducida para dar 1-((1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrol-2,3-e)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (0.05 g, 100%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.33 min; MS m/z: 472 (M+H)⁺.

10 **Preparación N° 5: 3,3-difluoro-N-(4-(6-tosil-6H-pirrol-2,3-e)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-1-sulfonamida**

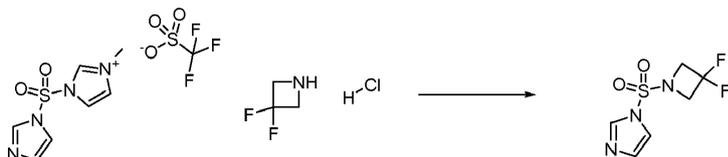


15 **Paso A: trifluorometanosulfonato de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io**



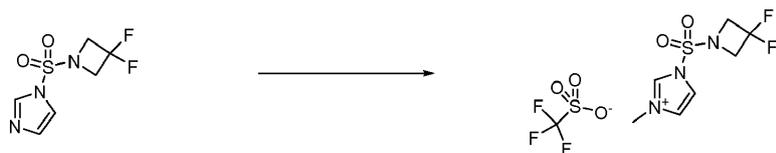
20 A una solución de 1,1'-sulfonil-diimidazol (3.50 g, 17.7 mmol) en DCM (75 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó trifluorometanosulfonato de metilo (1.94 mL, 17.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 5 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con DCM (10 mL) para dar trifluorometanosulfonato de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (6.35 g, 98%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 0.082 min; MS m/z 213 (M+H)⁺.

25 **Paso B: 1-(3,3-difluoroazetidina-1-ilsulfonil)-1H-imidazol**



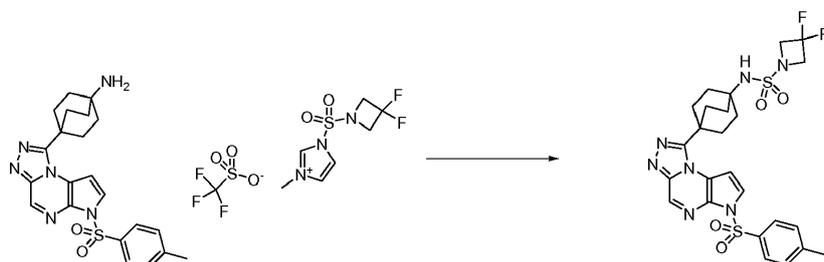
30 Se agitó una solución de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1.00 g, 7.72 mmol) y DIEA (1.5 mL, 8.6 mmol) en MeCN (5 mL) durante alrededor de 5 min y después se agregó a una solución de trifluorometanosulfonato de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (4.20 g, 11.6 mmol) en MeCN (10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h, y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-100% de EtOAc en DCM para dar 1-(3,3-difluoroazetidina-1-ilsulfonil)-1H-imidazol (0.95 g, 55%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.16 min; MS m/z 224 (M+H)⁺.

35 **Paso C: trifluorometanosulfonato de 1-(3,3-difluoroazetidina-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io**



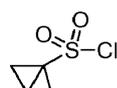
5 A una solución de 1-(3,3-difluoroazetidín-1-ilsulfonil)-1H-imidazol (0.500 g, 2.24 mmol) en DCM (5 mL) a aproximadamente 0 °C, se le agregó gota a gota trifluorometanosulfonato de metilo (0.27 mL, 2.46 mmol) en el transcurso de alrededor de 3 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con DCM (10 mL) y se secó al vacío para dar trifluorometanosulfonato de 1-(3,3-difluoroazetidín-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (0.79 g, 90%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.12$ min; MS m/z 238 (M+H)⁺.

10 **Paso D: 3,3-difluoro-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-1-sulfonamida**

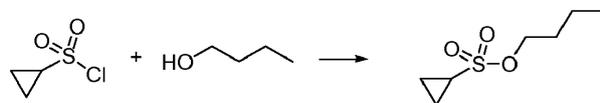


15 A una solución de 4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo [2.2.2]-octan-1-amina (0.20 g, 0.46 mmol, Ejemplo N° 9, paso F) en MeCN (5 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de 1-(3,3-difluoroazetidín-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (0.19 g, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante 24 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc (30 mL) y agua (10 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 × 10 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar 3,3-difluoro-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo [2.2.2]octan-1-il)azetidina-1-sulfonamida (0.119 g, 38%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.32$ min; MS m/z 592 (M+H)⁺.

25 **Preparación N° 6: cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo**

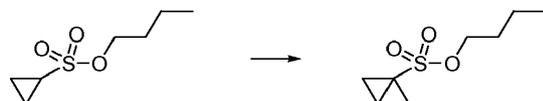


30 **Paso A: ciclopropanosulfonato de butilo**



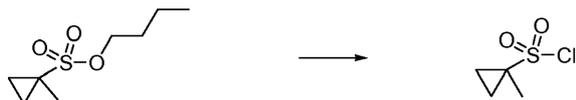
35 A una solución de cloruro de ciclopropanosulfonilo (5.00 g, 35.6 mmol) en *n*-BuOH (20 mL) a -20 °C, se le agregó gota a gota piridina (5.75 mL, 71.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante alrededor de 16 h mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se particionó entre DCM y agua (50 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó después con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar ciclopropanosulfonato de butilo (4.7 g, 74%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 4.2 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

40 **Paso B: 1-metilciclopropano-1-sulfonato de butilo**



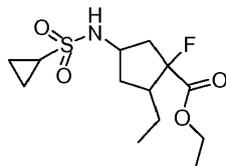
A una solución de ciclopropanosulfonato de butilo (1.5 g, 8.4 mmol) en THF (8 mL) a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le agregaron simultáneamente *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 5.26 mL, 8.42 mmol) y yodometano (0.684 mL, 10.9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante alrededor de 2 h, y después a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La reacción se detuvo por adición de NH_4Cl acuoso saturado (7 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (15 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (5 A 25% de EtOAc en heptano en alrededor de 30 min) para dar *1-metilciclopropano-1-sulfonato de butilo* (0.8 g, 49%) como un aceite incoloro. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 4.17 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

Paso C: cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo



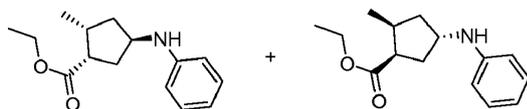
Se calentó a reflujo una mezcla de 1-metilciclopropano-1-sulfonato de butilo (0.80 g, 4.2 mmol) y tiocianato de potasio (0.404 g, 4.16 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1:1, 10 mL) durante alrededor de 8 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los solventes se concentraron a presión reducida para dar 1-metilciclopropano-1-sulfonato de potasio crudo que se suspendió en cloruro de tionilo (7 mL). Se le agregó DMF (0.05 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 8 h y después se enfrió. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (20 mL), se lavó con agua (15 mL), se secó en MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar *cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo* (0.56 g, 86%) como un aceite amarillo. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.82 (s a, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.15 (m, 2H).

Preparación N° 7: 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etil-1-fluorociclopentanocarboxilato de etilo



Una solución de 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (0.630 g, 2.18 mmol, preparada utilizando K de la Preparación N° Y.1 y cloruro de ciclopropanosulfonilo) en THF (14.5 mL) se enfrió hasta aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se agregó gota a gota LDA (1.8 M en THF/hexano, 3.63 mL, 6.53 mmol) a la mezcla de reacción en alrededor de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante alrededor de 50 min antes de agregar gota a gota una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (2.06 g, 6.53 mmol) en THF (7.3 mL) en alrededor de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante alrededor de 1 h y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. Se le agregó NH_4Cl acuoso saturado (100 mL). La mezcla de reacción se particionó con EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc en heptano para dar *4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etil-1-fluorociclopentanocarboxilato de etilo* (0.41 g, 46%) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.12$ min; MS m/z : 306 (M-H).

Preparación N° 8: (1S,2R,4R)-2-metil-4-(fenilamino)ciclopentanocarboxilato de etilo y (1R,2S,4S)-2-metil-4-(fenilamino)ciclopentano carboxilato de etilo

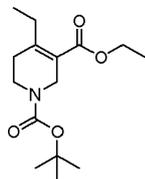


Una solución de 4-hidroxi-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (1.81 g, 10.5 mmol, preparada utilizando P del Ejemplo N° 7, paso G y NaBH_4) y piridina (1.28 mL, 15.8 mmol) en THF (52.5 mL) se enfrió hasta aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se le agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.90 mL, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h y después se particionó entre agua (50 mL) y DCM (30 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido resultante se mezcló con anilina (78.0 g, 841 mmol) y se calentó a aproximadamente $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-100% de EtOAc en DCM para dar *(1S,2R,4R)-2-metil-4-(fenilamino)ciclopentanocarboxilato de etilo* y

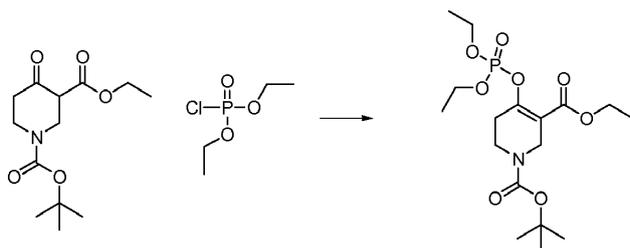
(1*R*,2*S*,4*S*)-2-metil-4-(fenilamino)ciclopentanocarboxilato de etilo con 29 moles % de anilina como excipiente (2.73 g, 75%) como un aceite oscuro: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.67$ min; MS m/z : 248 (M+H)⁺.

Preparación N° 9: 4-etil-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo

5



Paso A: 4-(dietoxifosforiloxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo



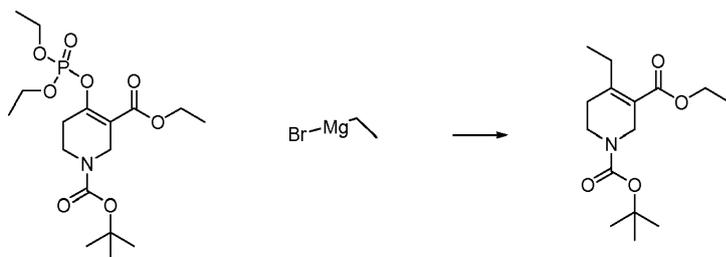
10

A una solución de 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (11.50 g, 42.4 mmol, ASDI) en MTBE (500 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó NaHMDS (1 M en THF, 53.0 mL, 53.0 mmol). Después de alrededor de 1 h, se agregó a la mezcla de reacción fosforoclorhidato de dietilo (7.62 mL, 53.0 mmol). Después de alrededor de 30 min, se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se particionó entre NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y EtOAc (50 mL). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en heptano para dar 4-(dietoxifosforiloxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (8.55 g, 49%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.35$ min; MS m/z : 408 (M+H)⁺.

15

20

Paso B: 4-etil-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo



25

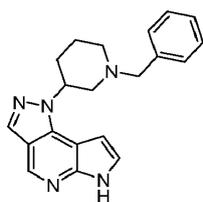
A una suspensión densa de CuI (4.21 g, 22.12 mmol) en THF (61.4 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó gota a gota bromuro de etil magnesio (1.0 M en THF, 44.2 mL, 44.2 mmol). Después de alrededor de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente -78 °C y se le agregó lentamente una solución de 4-(dietoxifosforiloxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (7.51 g, 18.43 mmol) en THF (61 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h y después se calentó hasta aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1.5 h, después se termostató hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente -78 °C y se le agregó lentamente NH₄Cl acuoso saturado (100 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla se extrajo con Et₂O (100 mL). La capa acuosa se extrajo posteriormente con Et₂O (2 × 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para dar 4-etil-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (0.785 g, 15%) como un aceite claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.52 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

30

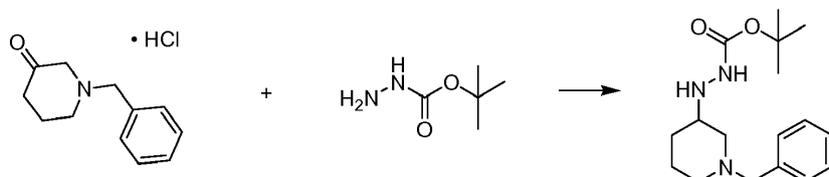
35

40

Preparación N° 10: 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-1,6-dihidropirazolo [3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



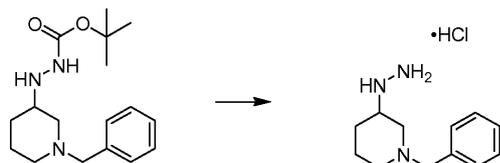
Paso A: 2-(1-bencilpiperidin-3-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



5

Una mezcla de clorhidrato de 1-bencilpiperidin-3-ona (1.00 g, 4.10 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0.596 g, 4.51 mmol) y AcOH (0.470 mL, 8.21 mmol) en DCE (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h y después se le agregó NaCNBH₃ (0.258 g, 4.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se detuvo por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida y se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método h) para obtener 2-(1-bencilpiperidin-3-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (1.25 g, 100%) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.66 min; MS *m/z*: 306 (M+H)⁺.

15 Paso B: clorhidrato de 1-bencil-3-hidrazinilpiperidina

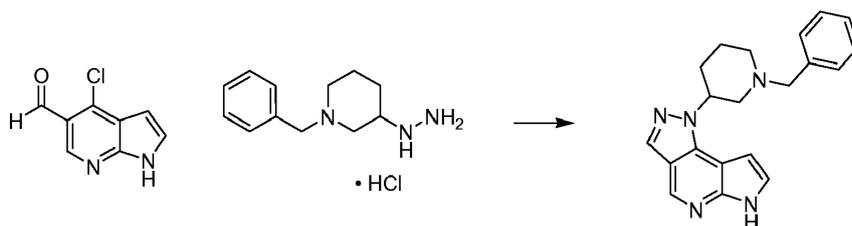


20

Una solución de 2-(1-bencilpiperidin-3-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (1.25 g, 4.10 mmol) en HCl acuoso (6 N, 6.83 mL, 41.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 8 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar clorhidrato de 1-bencil-3-hidrazinilpiperidina crudo (1.45 g, 112%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 0.66 min; MS *m/z*: 206 (M+H)⁺.

25

Paso C: 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



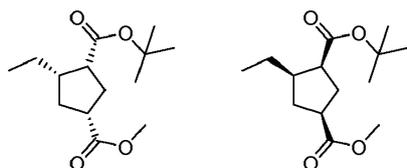
30

Se suspendieron 4-cloro-1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (0.40 g, 2.21 mmol, Adesis) y clorhidrato de 1-bencil-3-hidrazinilpiperidina (1.39 g, 4.43 mmol) en *n*-BuOH (11.1 mL).

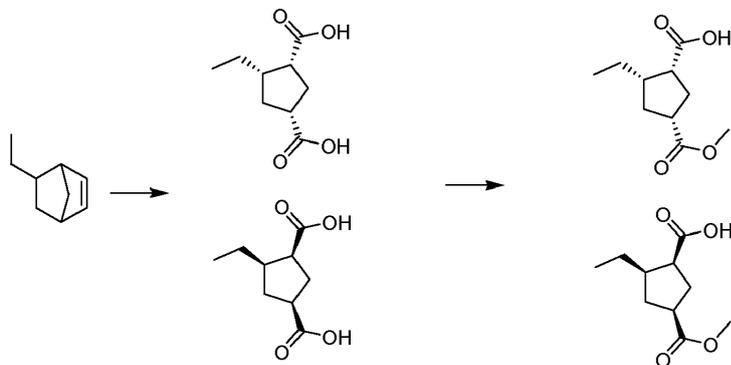
35

La mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 3 h y después se calentó a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para dar 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.105 g, 14%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.53 min; MS *m/z*: 332 (M+H)⁺.

Preparación N° 11: *cis*-4-etilciclopentano-1,3-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 1-metilo



Paso A: ácido *cis*-2-etil-4-(metoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico

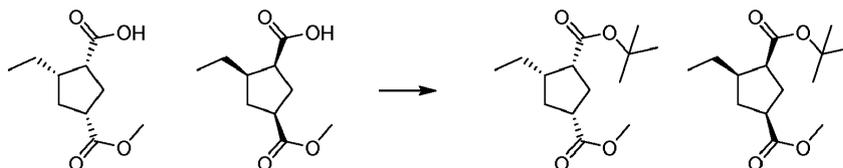


5

Se agregó cloruro de rutenio (III) hidratado (0.203 g, 0.900 mmol) a una mezcla de 5-etilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno (5.00 g, 40.9 mmol, ChemSampCo) y peryodato de sodio (35.0 g, 164 mmol) en agua (117 mL), MeCN (78 mL) y EtOAc (78 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con Et₂O (2 × 100 mL). La capa acuosa se extrajo posteriormente con Et₂O (3 × 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en Ac₂O (20 mL, 24 mmol) y se calentó a reflujo durante alrededor de 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. Se agregó MeOH (40 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar ácido *cis*-2-etil-4-(metoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (4.84 g, 59%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.91 min; MS *m/z*: 201 (M+H)⁺.

Paso B: *cis*-4-etilciclopentano-1,3-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 1-metilo

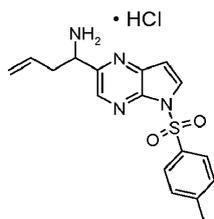
20



Una mezcla de ácido *cis*-2-etil-4-(metoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (4.50 g, 22.47 mmol) en SOCl₂ (8.20 mL, 112 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en *t*-BuOH (22.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y DCM (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *cis* 4-etilciclopentano-1,3-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 1-metilo (3.94 g, 68%) como un aceite marrón oscuro: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.86 min; MS *m/z*: 257 (M+H)⁺.

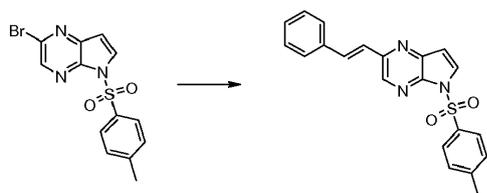
30

Preparación N° 12: clorhidrato de 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)but-3-en-1-amina



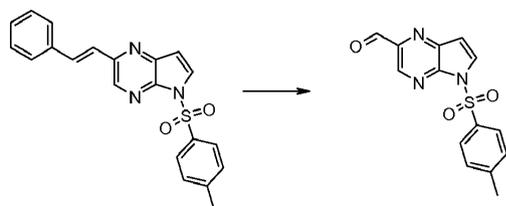
Paso A: (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

35



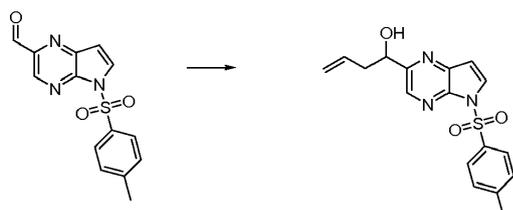
5 A una solución de 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (3.1 g, 8.8 mmol, Ejemplo N° 1, paso B), PdCl₂(dppf)•DCM (0.719 g, 0.880 mmol) y ácido (E)-estirilborónico (2.60 g, 17.6 mmol) en THF (3 mL) y agua (2 mL) se le agregó Na₂CO₃ (2.33 g, 22.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante alrededor de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 °C. Después de alrededor de 24 h, se agregaron más PdCl₂(dppf)•DCM (0.719 g, 0.880 mmol), ácido (E)-estirilborónico (2.60 g, 17.6 mmol) y Na₂CO₃ (2.33 g, 22.0 mmol) a la mezcla de reacción. Después de calentar a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 20-60% de EtOAc en heptano que contenía 5% de DCM proporcionó (E)-2-estiril-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina como un sólido amarillo (1.2 g, 36%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.99 min; MS m/z: 376 (M+H)⁺.

15 Paso B: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído



20 A una solución de (E)-2-estiril-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina (1.2 g, 3.2 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2.0 mL) se le agregó peryodato de sodio (2.73 g, 12.8 mmol) seguido de tetróxido de osmio (2.5 % en peso en *t*-BuOH, 4.01 mL, 0.320 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 día a temperatura ambiente y después se le agregaron más peryodato de sodio (2.73 g, 12.78 mmol) y tetróxido de osmio (2.5 % en peso en *t*-BuOH, 4.01 mL, 0.320 mmol). Después de agitar durante alrededor de 2 días, se le agregó una solución de Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido que se trituró con heptano para eliminar benzaldehído. El sólido resultante se secó al vacío para dar 5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído como un sólido marrón (0.77 g, 80%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2,01 min; MS m/z: 334 (M+H)⁺.

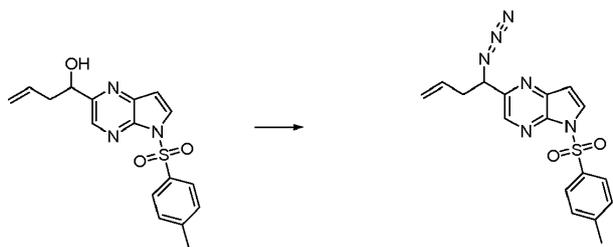
30 Paso C: 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)but-3-en-1-ol



35 A una solución de 5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (5.1 g, 17 mmol) en THF (100 mL) y agua (33.3 mL) se le agregó 3-bromoprop-1-eno (2.86 mL, 33.9 mmol) seguido de indio (3.89 g, 33.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 h a temperatura ambiente y después se le agregaron HCl acuoso (1 N, 150 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-60% de EtOAc en heptano para dar 1-(5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)but-3-en-1-ol (4 g, 69%) como un aceite denso: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2,30 min; MS m/z: 344 (M+H)⁺.

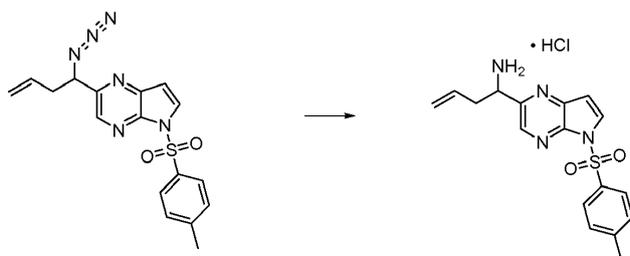
40

Paso D: 2-(1-azidobut-3-enil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



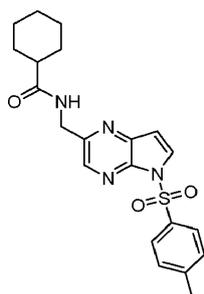
5 A una solución de 1-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)but-3-en-1-ol (0.14 g, 0.41 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó cloruro de tionilo (0.045 mL, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 8 h a temperatura ambiente y después se le agregaron EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL de cada uno). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El cloruro crudo se disolvió en DMF (10 mL) y se agregó azida de sodio (0.159 g, 2.45 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 h a temperatura ambiente y después se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL de cada uno). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-60% de EtOAc en heptano para dar 2-(1-azidobut-3-enil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (0.153 g, 87%) como un aceite: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2,84 min; MS m/z: 369 (M+H)⁺.

Paso E: clorhidrato de 1-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)but-3-en-1-amina



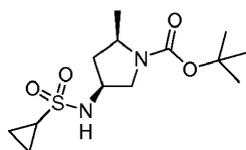
15 A una solución de 2-(1-azidobut-3-enil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (3.90 g, 10.6 mmol) en THF (60 mL) y agua (30 mL) se le agregó trifetilfosfina (3.33 g, 12.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 50 °C durante alrededor de 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y se le agregó HCl (gas) hasta que se mantuvo un pH de aproximadamente 1 seguido de la adición de Et₂O para inducir la formación de precipitado. Después de agitar durante alrededor de 15 h, se recogió el precipitado por filtración para obtener clorhidrato de 1-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)but-3-en-1-amina (2.5 g, 62%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1,80 min; MS m/z: 343 (M+H)⁺.

25 Preparación N° 13: N-((5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida



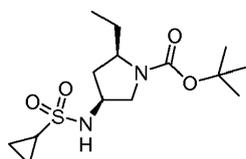
30 A una suspensión densa de clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (0.50 g, 1.476 mmol, Ejemplo N° 5, paso C) en DCM (10 mL) se le agregó cloruro de ciclohexanocarbonilo (0.221 mL, 1.623 mmol) seguido de DIEA (0.644 mL, 3.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 4 h a temperatura ambiente y después se agregaron a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 20-80% de EtOAc en DCM para dar N-((5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida (0.49 g, 80%) como un sólido incoloro: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2,40 min; MS m/z: 413 (M+H)⁺.

Preparación N° 14: (2R,4S-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



5 A una suspensión densa de 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (0.605 g, 0.862 mmol) en EtOH (75 mL) se le agregó una solución de (2R,4S)-4-azido-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.9 g, 17 mmol, sintetizado como se describe en Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611) en EtOH (25 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 h a temperatura ambiente y después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó TEA (6.01 mL, 43.1 mmol) seguido de cloruro de ciclopropanosulfonilo (2.67 g, 19.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 h, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo con 20-80% de EtOAc en heptano para dar (2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.55 g, 48%) como un aceite: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1,98 min (ELSD); MS *m/z*: 305 (M+H)⁺.

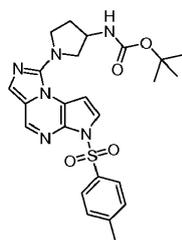
15 **Preparación N° 15: (2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



20 A una suspensión densa de 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (0,044 g, 0,062 mmol) en EtOH (30 mL) se le agregó una solución de (2R,4S)-4-azido-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 6,2 mmol, sintetizado como se describe en Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611) en EtOH (10 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 4 h a temperatura ambiente y después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en piridina (30 mL) y se le agregó cloruro de ciclopropanosulfonilo (1.05 g, 7.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 h a temperatura ambiente y después se particionó entre EtOAc (50 mL) y CuSO₄ acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo con 20-80% de EtOAc en heptano para dar (2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.95 g, 48%) como un aceite: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.12 min (ELSD); MS *m/z*: 319 (M+H)⁺.

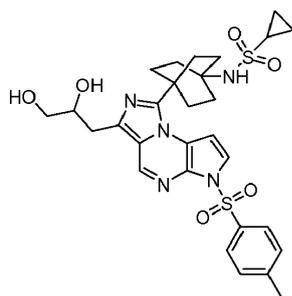
30 como un aceite: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.12 min (ELSD); MS *m/z*: 319 (M+H)⁺.

Preparación N° 16: 1-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



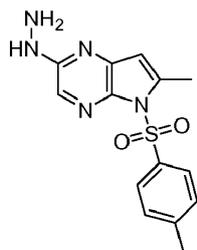
35 A una solución de 1-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il) metilcarbamotioil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.54 g, 1.0 mmol, Preparación N° J.1) en THF (15 mL) se le agregó DIEA (0.444 mL, 2.54 mmol) seguido de trifluoroacetato de mercurio (II) (0.478 g, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se le agregaron NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 10-40% de EtOAc en DCM para dar 1-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.411 g, 81%) como un cristal amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.50 min; MS *m/z*: 497 (M+H)⁺.

45 **Preparación N° 17: N-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropil)-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida**

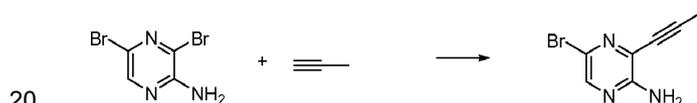


5 A una solución de *N*-(4-(3-alil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0.27 g, 0.47 mmol, preparada utilizando **E** con ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico [Prime Organics], **K** con cloruro de ciclopropilsulfonilo, **H** de la Preparación N° 12, HATU y DIEA, **Q** con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (0.22 g, 1.8 mmol) seguido de tetróxido de osmio (4% en peso en agua, 0.36 mL, 0.047 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 h y después se agregaron a la mezcla de reacción DCM (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-50% de MeCN en DCM, para dar *N*-(4-(3-(2,3-dihidroxi-
10 propil)-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0.009 g, 3%): LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.90$ min; MS m/z : 612 (M-H).

15 **Preparación N° 18: 2-hidrazinil-6-metil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina**

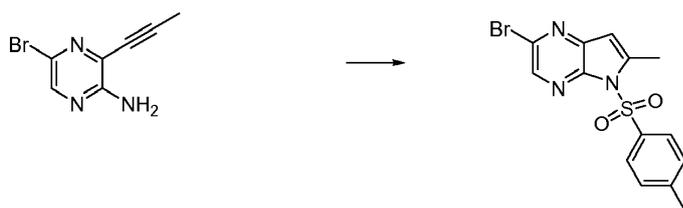


Paso A: 5-bromo-3-(prop-1-inil)pirazin-2-amina



25 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (10.0 g, 39.5 mmol) en THF (200 mL) se le agregó yoduro de cobre (I) (0.377 g, 1.98 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1.39 g, 1.98 mmol) y TEA (16.5 mL, 119 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se desgasificó con Ar. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min y después la mezcla de reacción se asperjó con propino y se mantuvo una atmósfera de propino mediante un globo. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min a aproximadamente 0 °C y después se le permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 h y después se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g) eluyendo con 10-60% de EtOAc en DCM (cargado seco) para dar 5-bromo-3-(*prop*-1-inil)pirazin-2-amina (7.05 g, 84%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.79$ min; MS m/z : 212, 214 (1:1) (M+H)⁺.

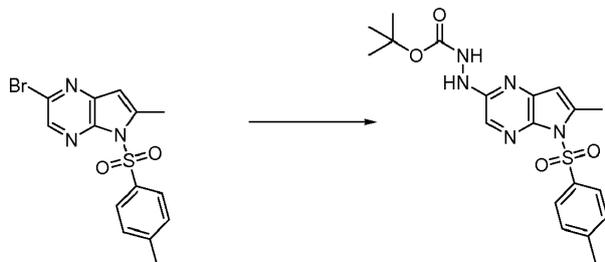
35 **Paso B: 2-bromo-6-metil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina**



A una suspensión densa de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2.00 g, 49.9 mmol) en NMP (100 mL) se le agregó lentamente una solución de 5-bromo-3-(*prop*-1-inil)pirazin-2-amina (7.05 g, 33.2 mmol) en NMP (20 mL). La

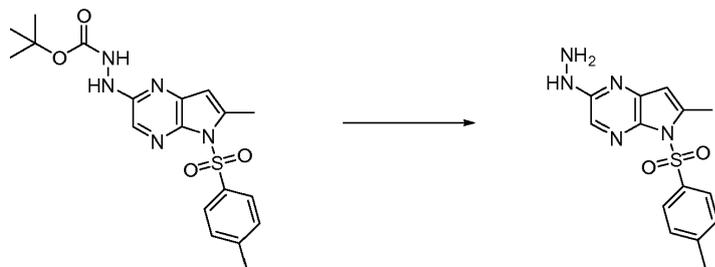
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 min y después se le agregó una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (6.97 g, 36.6 mmol) en NMP (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h y después se agregó HCl acuoso (1 N, 100 mL) a la mezcla de reacción. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El sólido marrón se trituró con DCM/EtOAc (1:1, 30 mL) y se recogió por filtración para dar 2-bromo-6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (9.0 g, 74%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.68$ min; MS m/z : 366, 368 (1:1) (M+H)⁺.

Paso C: 2-(6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



Se combinaron tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) (0.250 g, 0.273 mmol) y 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0.232 g, 0.546 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). El matraz se evacuó con algo de burbujeo de solvente y después se volvió a llenar cuidadosamente con nitrógeno (3 veces). Después se hizo burbujear nitrógeno directamente en la mezcla de reacción. Después la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 10 min y luego se retiró de la fuente de calentamiento. Se agregaron 2-bromo-6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (1.0 g, 2.73 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0.541 g, 4.10 mmol) y NaO*t*-Bu (0.501 mL, 4.10 mmol) y la reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminaron los solventes a presión reducida. El residuo negro se tomó en EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), EDTA (acuoso 1.0 M, 50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La solución se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo con 25-100% de EtOAc en heptano para dar 2-(6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0.160 g, 14%) como un aceite marrón: LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 418 (M+H)⁺.

Paso D: 2-hidrazinil-6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

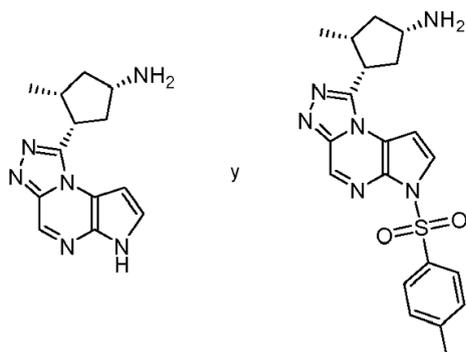


Se agitó 2-(6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0.16 g, 0.38 mmol) en 1,4-dioxano (1.9 mL) en un vial sellado para dar una solución marrón. Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0.958 mL, 3.83 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-hidrazinil-6-metil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.089 g, 73%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.92$ min; MS m/z : 318 (M+H)⁺.

Preparación N° 19:

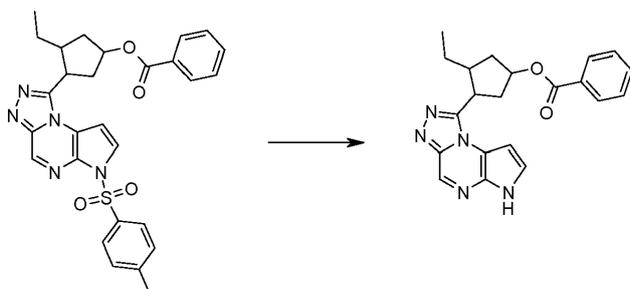
Preparación N° 19.1: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina

Preparación N° 19.2: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina



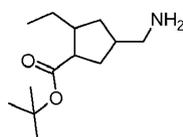
A una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (1.52 g, 3.36 mmol, preparado utilizando **Y** del Ejemplo N° 7, paso H y Pd/C, **G**, **AA** [Tabla 2, Método 3, $R_t = 6.1$ min, $\alpha = \text{ND}$], **Z** con NaOH, **A** con el Ejemplo N° 1 paso D, HATU y TEA, y **B** con TEA) y 1,4-dioxano (25 mL) se le agregó HCl acuoso (6 N, 25 mL, 150 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 14 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo marrón resultante se le agregó MeOH (30 mL) y la solución se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó MeOH (5 mL) seguido de la adición lenta de Et₂O (20 mL). Inicialmente se formó una solución turbia y después se formó un aceite/una goma oscuros y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo marrón resultante se le agregó MeOH (30 mL), (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (1.35 g, 2.50 mmol, pureza por UV 75%) de una reacción aparte, y gel de sílice (7 g). La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% (DCM/[NH₃ 2 M en MeOH] (9:1)) en DCM, la columna se enjuagó posteriormente con MeOH y después con MeOH/NH₄OH acuoso (9:1), para dar (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina [Preparación N° 19.1] (0.092 g, 5%) como un sólido marrón oscuro: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.35$ min; MS m/z : 257 (M+H)⁺ y 2.9 g de residuo marrón que se particionó entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL de cada uno). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con más DCM (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina [Preparación N° 19.2] (1.94 g, 78%) como una espuma gris pardo: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.80$ min; MS m/z : 411 (M+H)⁺.

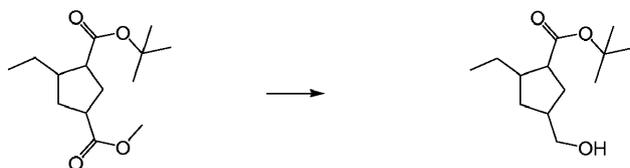
Preparación N° 20: benzoato de 3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo



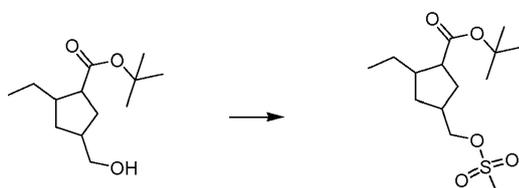
A una mezcla de benzoato de 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (5.00 g, 7.84 mmol, preparada según el Ejemplo N° 4, paso J, utilizando **II** con ácido benzoico, y **B** en MeOH (16 mL) se le agregó una solución de cianuro de potasio (0.74 mL, 17.2 mmol) en MeOH (16 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se particionó entre agua (20 mL) y DCM (20 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Después el extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un aceite crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar benzoato de 3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (2.30 g, 78%) como un sólido coloreado de rojo. LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 2.08$ min; MS m/z : 376 (M+H)⁺.

Preparación N° 21: 4-(aminometil)-2-etilciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

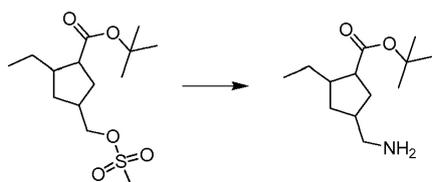


Paso A: 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

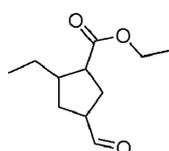
5 Se enfrió una solución de 4-etilciclopentano-1,3-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 1-metilo (3.88 g, 15.1 mmol, Preparación N° 11, paso B) en Et₂O (150 mL) hasta aproximadamente -40 °C. Se le agregó gota a gota LAH (2 N en THF, 8.32 mL, 16.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -40 °C durante alrededor de 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc/heptano para dar 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (1.00 g, 29%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.37 min; MS *m/z*: 229 (M+H)⁺.

Paso B: 2-etil-4-((metilsulfonilo)metil)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

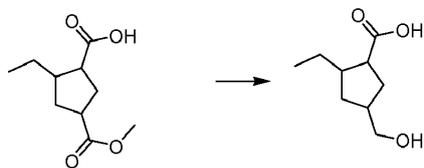
15 A una solución de 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (0.220 g, 0.964 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TEA (0.16 mL, 1.15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.083 mL, 1.06 mmol) a aproximadamente 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta aproximadamente 25 °C y se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (20 mL) y DCM (20 mL). La solución acuosa se lavó con DCM (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-etil-4-((metilsulfonilo)metil)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (0.295 g, 100%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.55 min; MS *m/z*: 307 (M+H)⁺.

Paso C: 4-(aminometil)-2-etilciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

30 A una solución de 2-etil-4-((metilsulfonilo)metil)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (0.295 g, 0.964 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó azida de sodio (0.313 g, 4.82 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. Se agregó agua (40 mL) a la mezcla de reacción. La solución acuosa se extrajo con DCM (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El aceite marrón se disolvió en THF (6.5 mL) y agua (3.5 mL). Se le agregó trifetilfosfina (0.316 g; 1.205 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 15 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y DCM (20 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% (20% (amonio 7 N en MeOH) en MeOH) en DCM para dar 4-(aminometil)-2-etilciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (0.102 g, 46%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.72 min; MS *m/z*: 228 (M+H)⁺.

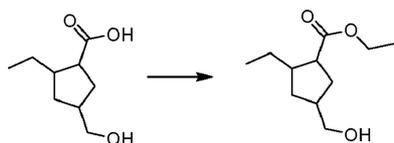
Preparación N° 22: 2-etil-4-formilciclopentanocarboxilato de etilo

45

Paso A: ácido 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxílico

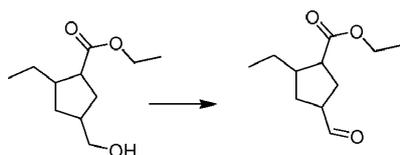
5

A una solución de ácido 2-etil-4-(metoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (8.34 g, 41.7 mmol, Preparación N° 11, paso A) en THF (208 mL) se le agregó LiBH₄ (0.907 g, 41.7 mmol) a aproximadamente -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -20 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta aproximadamente 25 °C y después se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 16 h. Se le agregó más LiBH₄ (0.907 g, 41.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 4 h. Se le agregó agua lentamente (10 mL) para detener la reacción. El sólido se eliminó por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se particionó entre agua (50 mL) y DCM (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxílico (7.29 g, 100%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.44 min; MS m/z: 173 (M+H)⁺.

Paso B: 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de etilo

Se hizo burbujear HCl gas a través de una solución de ácido 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxílico (7.29 g, 42.3 mmol) en EtOH (60 mL) a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 72 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se particionó entre agua (30 mL) y DCM (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc/heptano para dar 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de etilo (4.89 g, 58%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.23 - 4.02 (m, 2H), 3.74 - 3.47 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 5H), 1.04-0.82 (m, 3H).

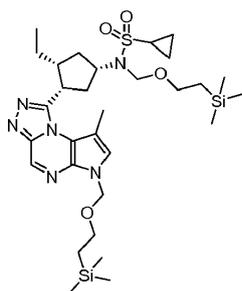
30

Paso C: 2-etil-4-formilciclopentanocarboxilato de etilo

A una solución de 2-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de etilo (4.84 g, 24.2 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó clorocromato de piridinio (10.42 g, 48.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 3 h. Se le agregó gel de sílice (1 g). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 30 min. El sólido se eliminó por filtración al vacío, mientras se enjuagaba con DCM (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc/heptano para dar 2-etil-4-formilciclopentanocarboxilato de etilo (3.03 g, 63%) como un aceite claro: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.66 - 9.47 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 2.94 - 2.73 (m, 2H), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.55 - 1.65 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.06 (m, 4H), 0.96 - 0.82 (m, 3H).

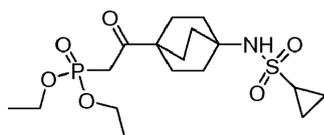
Preparación N° 23. *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(8-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ciclopropanosulfonamida

45



Se agregaron carbonato de cesio (0.274 g, 0.841 mmol), triciclohexilfosfina (solución al 20% en peso en tolueno, 0.094 g, 0.067 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.039 g, 0.042 mmol) y borato de trimetilo (0.069 g, 0.547 mmol) a una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(8-yodo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ciclopropanosulfonamida (0.32 g, 0.421 mmol, preparada usando **KK** de la Preparación N° **GGG.1**) en 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla se desgasificó y se calentó a aproximadamente 85 °C durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se particionó entre EtOAc y agua (20 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (40 a 100% de EtOAc en heptano) para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(8-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ciclopropanosulfonamida (0.21 g, 77%) como un sólido amorfo amarillo. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.39 min; MS *m/z*: 650 (M+H)⁺.

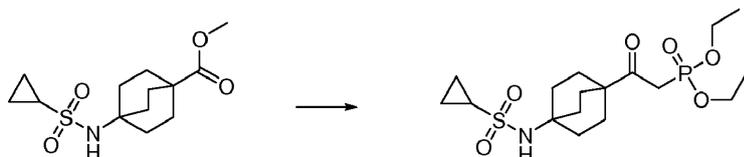
Preparación N° 24: 2-(4-(ciclopropanosulfonamido)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxoetilfosfonato de dietilo



Paso A: 4-(ciclopropanosulfonamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

A una solución de 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (500 mg, 2.73 mmol) (Yeh, V. S. C.; Kurukulasuriya, R.; Madar, D.; Patel, J. R.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Wang, J.; Jacobson, P.; Sham, H. L.; Link, J. T. *Bioorg. and Med. Chem. Let.*, 2006, vol. 16, N° 20 p. 5408 - 5413) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se le agregó TEA (0.76 mL, 5.46 mmol) y DMAP (50 mg, 0.41 mmol). Se agregó cloruro de ciclopropanosulfonilo (764 mg, 5.46 mmol, Matrix) gota a gota mediante jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Los materiales crudos se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-35% de EtOAc en hexanos para producir 4-(ciclopropanosulfonamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (410 mg, 52% de rendimiento). LC/MS (Tabla 1, Método p) R_t = 1.68 min; MS *m/z*: 288 (M+H)⁺.

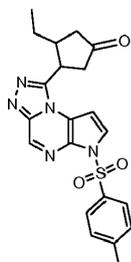
Paso B: (4-(ciclopropanosulfonamido)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilfosfonato de dietilo



Se disolvió una solución de metilfosfonato de dietilo (1.27 g, 8.36 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió hasta aproximadamente -78 °C en un baño de acetona-hielo seco bajo nitrógeno. Después se le agregó gota a gota *n*-BuLi (9.77 mmol, 3.9 mL, 2.5 M en hexano) en el transcurso de alrededor de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 3 h, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente -70 °C. Después se le agregó una solución de 4-(ciclopropanosulfonamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (800 mg, 2.79 mmol) en THF (10 mL), manteniendo la temperatura a aproximadamente -78 °C. La solución se agitó durante alrededor de 15 h, permitiendo que la temperatura se elevara lentamente hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se

le agregó NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3×30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar (4-(ciclopropanosulfonamido)biciclo[2.2.2]octano-1-il)metilfosfonato de dietilo (1.30 g, rendimiento 100%). El producto crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC/MS (Tabla 1, Método p) $R_t = 1.62$ min; MS m/z : 408 (M+H)⁺.

Preparación N° 25: 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona

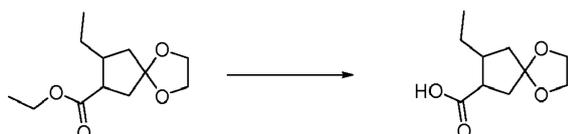


Paso A: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



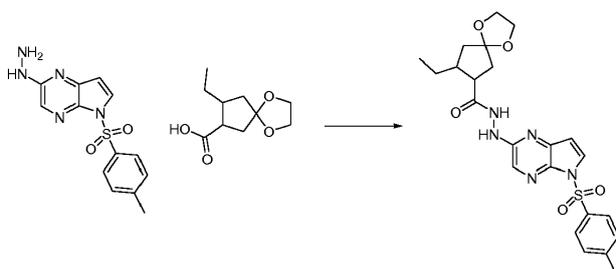
Se cargó un balón con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (1.5 g, 8.1 mmol, Ejemplo N° 22, paso B) en DCM (22 mL). Se agregaron al matraz etilenglicol (0.91 mL, 16 mmol), ortoformiato de trietilo (2.0 mL, 12 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.31 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón que se disolvió en EtOAc y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (columna Silicycle de 25 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (1.6 g, 83%): LC/MS (Tabla 1, Método c) MS m/z 229 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.14 (c, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (c, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

Paso B: ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico



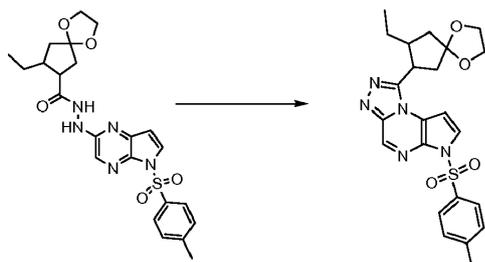
Se cargó un balón con 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo (0.32 g, 1.4 mmol) e hidróxido de sodio acuoso 1 N (14.0 mL, 14.0 mmol). La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la solución se le agregó DCM (30 mL) seguido de la adición de ácido cítrico acuoso al 20% (aproximadamente 20 mL) para alcanzar un pH de aproximadamente 2. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con DCM (2×30 mL) y DCM/EtOAc (1:1, 30 mL). Los extractos combinados se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico como un aceite incoloro, claro (0.27 g, 96%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.20$ min; MS m/z : 201 (M+H)⁺.

Paso C: 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida



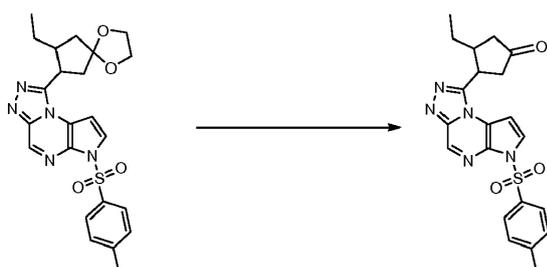
Se cargó un balón de 50 mL con 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.350 g, 1.16 mmol, Ejemplo N° 1, paso D), ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico (0.250 g, 1.25 mmol) y DCM (6.0 mL). A la mezcla de reacción se le agregaron HATU (0.483 g, 1.27 mmol) y TEA (0.64 mL, 4.6 mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. A la solución de reacción se le agregó DCM (25 mL) y la solución se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL de cada una). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (columna Silicycle de 25 g) eluyendo con un gradiente de: 0-10% de MeOH en DCM en el transcurso de 25 min. Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida para dar 8-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida como una espuma (0.50 g, 89%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.49 min; MS *m/z*: 486 (M+H)⁺.

Paso D: 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pirazina



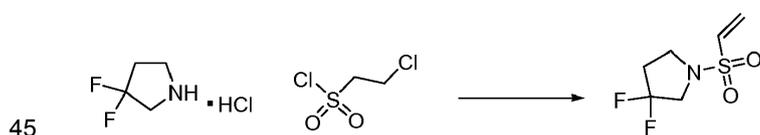
Se cargó un balón con 8-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida (4.90 g, 10.1 mmol) y 1,4-dioxano (50 mL). Al matraz se le agregó DIEA (8.81 mL, 50.5 mmol) seguido de la adición de cloruro de tionilo (0.770 mL, 10.6 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 75 °C durante alrededor de 90 min. Se le agregó más cloruro de tionilo (0.074 mL, 1.0 mmol) y se continuó calentando durante alrededor de 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La solución se diluyó con DCM (75 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetona en heptano con una retención a 60% de acetona en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar un material que se cargó en una segunda columna (columna Silicycle de 40 g), eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetona en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina como un polvo tostado (3.0 g, 64%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.44 min; MS *m/z*: 468 (M+H)⁺.

Paso E: 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanona



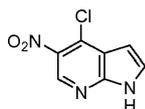
Se cargó un balón con 1-((7*S*,8*R*)-8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (3.56 g, 7.61 mmol) y THF (20 mL). A la solución se le agregó HCl acuoso (6 N, 3.81 mL, 22.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se agregaron DCM (75 mL) y agua (50 mL). Se separaron las capas y la solución orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanonas como una espuma marrón (2.99 g, 93%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.40 min; MS *m/z*: 424 (M+H)⁺.

Preparación N° 26: 3,3-difluoro-1-(vinilsulfonyl)pirrolidina

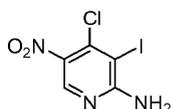


Se agitó una solución de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (0.3 g, 2.1 mmol, Matrix) y DIEA (0.37 mL, 2.1 mmol) en MeCN (5 mL) a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 30 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido se disolvió en MeCN (2 mL) y se le agregó una solución de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0.22 mL, 2.1 mmol) en Et₂O (3 mL) a aproximadamente -78 °C y se agitó durante alrededor de 2 h. A la mezcla de reacción se le agregó DIEA (0.6 mL, 3.4 mmol) y se agitó durante alrededor de 1 h. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre DCM (5 mL) y agua (2 × 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3,3-difluoro-1-(vinilsulfonil)pirrolidina cruda (0.11 g, 27%) que se usó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.04 min; MS m/z: 198 (M+H)⁺.

Preparación N° 27: 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Paso A: 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina



Una solución de 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (0.25 g, 0.982 mmol, Boa Pharma) en H₂SO₄ conc. (1.95 mL) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C antes de la adición en porciones de nitrato de potasio (0.21 g, 2.2 mmol) en alrededor de 10 min. La reacción se agitó durante alrededor de 4 h a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se vertió lentamente con pipeta sobre una solución de hidróxido amonio y hielo picado (10 mL) en un baño de hielo. El pH de la reacción se mantuvo por encima de 9 mediante la adición incremental de hidróxido amonio. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina (0.085 g, 29%) como un sólido coloreado de verde LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.64 min; MS m/z: 298 (M-H)⁻.

Paso B: 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina



A una solución de 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina (5.30 g, 17.7 mmol) en THF (90 mL) se le agregó TEA (15.0 mL, 108 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agregaron a la mezcla de reacción dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0.62 g, 0.88 mmol, Strem), yoduro de cobre (I) (0.17 g, 0.89 mmol) y trimetilsililacetileno (5.4 mL, 39 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con THF (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó DCM (100 mL) al residuo y el precipitado que se formó se filtró y se recogió para dar 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (0.77 g). El filtrado restante se concentró a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en DCM. El material purificado se combinó con el 0.77 g del precipitado para obtener 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (2.22 g, 47%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.62 min; MS m/z 268 (M-H)⁻.

Paso C: 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina

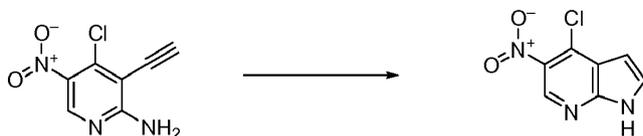


A una solución de 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (1.98 g, 7.34 mmol) en DMF (25 mL) se le agregó fluoruro de potasio en alúmina (40 % en peso, 2.67 g, 18.35 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se le agregó carbón activado (0.3 g) y la suspensión se filtró a través de Celite®

lavando con DMF (150 mL). El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener 4-cloro-3-etinil-5-nitropiridin-2-amina (1.03 g, 71%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método n) $R_t = 0.59$ min; MS m/z : 196 (M-H).

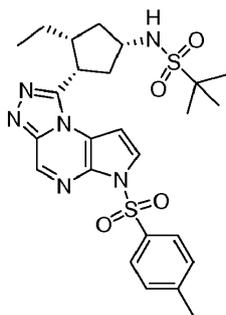
5

Paso D: 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



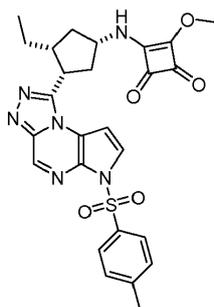
10 A una solución de 4-cloro-3-etinil-5-nitropiridin-2-amina (0.16 g, 0.81 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0.02 g, 0.04 mmol) y tris(4-fluorofenil)fosfina (0.128 g, 0.405 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 45 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en éter (10 mL). El precipitado se recogió por filtración y se
15 secó para dar 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.132 g, 83%, contiene aproximadamente 6% moles de DMF y aproximadamente 3% moles de tris(4-fluorofenil)fosfina) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.05$ min; MS m/z 198 (M+H)⁺.

20 **Preparación N° 28*: N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida**



25 A una solución de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (115 mg, 0.271 mmol, Preparación N° BB.1*) en DCM (1.5 mL) se le agregó DIEA (0.071 mL, 0.406 mmol) seguido de cloruro 2-metilpropano-2-sulfínico (0.037 mL, 0.298 mmol). Después de alrededor de 4 h la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DCM (1.5 mL) y se le agregó una solución recién preparada de ácido m-cloroperbenzoico (0.271 mL, 0.271 mmol, 1 M en DCM). Después de alrededor de 2 h
30 la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (95 mg, 64% de rendimiento) como un aceite. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.40$ min; MS m/z : 545 (M+H)⁺.

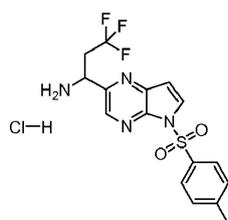
35 **Preparación N° 29*: 3-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona**



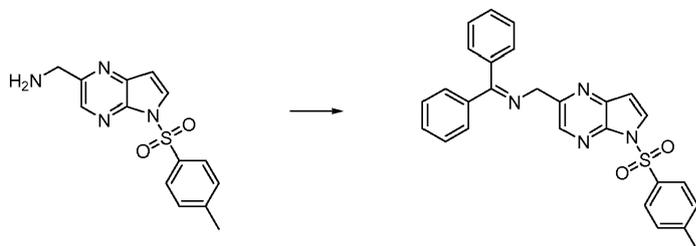
40

A una solución de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.40 g, 0.942 mmol, Ejemplo N° 8, paso M) en MeOH (3 mL) se le agregaron 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (0.14 g, 0.98 mmol) y DIEA (0.18 mL, 1.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16.5 h. Después el sólido de la mezcla de reacción se recogió por filtración al vacío, mientras se lavaba con MeOH frío (a aproximadamente 4 °C, 10 mL), y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C para dar 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona cruda (0.36 g, 73%, 90% de pureza): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.13$ min; MS m/z : 535 (M+H)⁺.

Preparación N° 30: clorhidrato de 3,3,3-trifluoro-1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)propan-1-amina



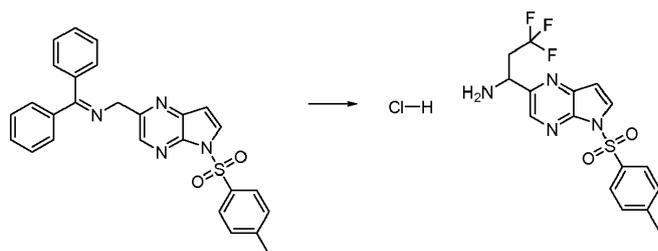
Paso A: *N*-(difenilmetileno)-1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



A una solución de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (2.00 g, 6.61 mmol, Ejemplo N° 5, paso C) en DCM (30 mL) se le agregó difenilmetanamina (1.16 mL, 6.61 mmol).

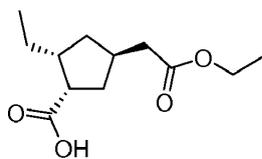
Después de alrededor de 2 d, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar *N*-(difenilmetileno)-1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (2.75 g, 89%) como una espuma que se usó sin purificación adicional. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.02$ min; MS m/z : 467 (M+H)⁺.

Paso B: clorhidrato de 3,3,3-trifluoro-1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)propan-1-amina

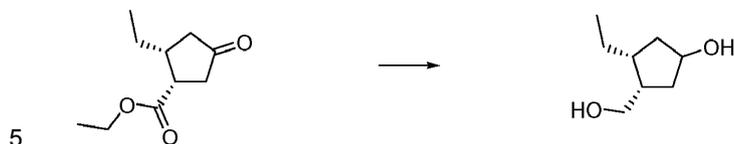


A una solución de *N*-(difenilmetileno)-1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (0.722 g, 1.55 mmol) en THF (3 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó NaHMDS (0.5 M en THF, 1.55 mL, 1.55 mmol). Después de aproximadamente 30 min, se agregó 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1.51 mL, 15.5 mmol) a la mezcla de reacción. Después de alrededor de 4 h, se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de alrededor de 15 h, se le agregaron EtOAc (30 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (20-50%) para dar la imina alquilada cruda. La imina se disolvió en acetato de isopropilo (30 mL) y se le agregó HCl conc. (0.50 mL). La mezcla de reacción se hizo girar en un evaporador rotatorio durante 1 h antes de la concentración parcial hasta aprox. 10 mL. Se le agregó más acetato de isopropilo (30 mL) y el solvente se eliminó parcialmente al vacío hasta que quedaron aprox. 10 mL. Se agregó Et₂O (30 mL) y la solución se dejó envejecer durante alrededor de 30 min. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar clorhidrato de 3,3,3-trifluoro-1-(5-tosilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)propan-1-amina (0.150 g, 23%) como un sólido incoloro. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.88$ min; MS m/z 385 (M+H)⁺.

Preparación N° 31: ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-etilciclopentanocarboxílico

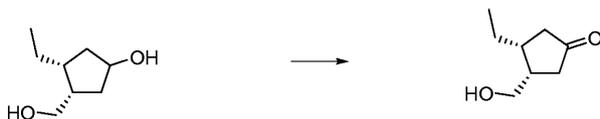


Paso A: (3R,4S)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanol



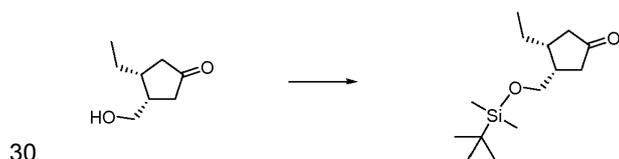
A una solución de (1S,2R) 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (5 g, 27.1 mmol, Ejemplo N° 22, paso B) en THF (100 mL) a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le agregó LAH (2 M en THF, 54.3 mL, 109 mmol). Después de alrededor de 1 h, se permitió que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 4 h, se agregó a la mezcla de reacción agua (4.8 mL) seguida de NaOH acuoso (15% p/v, 4.8 mL) seguido de agua (9.6 mL). Después de alrededor de 15 h, se agregó Na_2SO_4 anhidro y la suspensión densa se filtró y se concentró al vacío para dar (3R,4S)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanol crudo (3.9 g, 100%) como un aceite que se usó sin purificación adicional. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.40$ min; MS m/z : 145 (M+H)⁺.

15 **Paso B: (3R,4S)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanona**



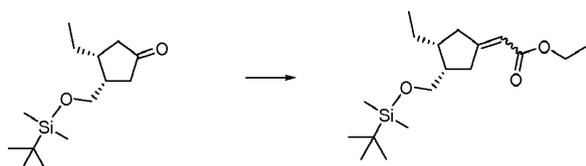
A una solución de (3R,4S)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanol (4.00 g, 27.7 mmol) en MeCN (70 mL) y agua (30.0 mL) se le agregó bromato de potasio (1.487 mL, 29.1 mmol) y CAN (0.760 g, 1.387 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó Et_2O (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (20-60%) para dar (3R,4S)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanona (2.4 g, 61 %) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (dd, $J = 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

25 **Paso C: (3S,4R)-3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-4-etilciclopentanona**



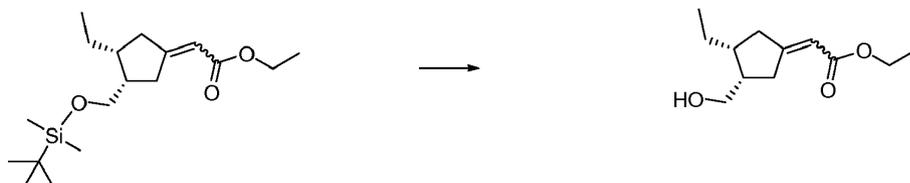
A una solución de (3R,4S)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentanona (2.60 g, 18.3 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó imidazol (1.87 g, 27.4 mmol) seguido de *tert*-butilclorodimetilsilano (3.03 g, 20.1 mmol). Después de alrededor de 4 h, se le agregó heptano (50 mL). La capa de heptano se separó y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La capa de solución saturada de cloruro de sodio se combinó con la capa de DMF y se extrajo con EtOAc/heptano (1:1, 30 mL). Las capas de heptano y EtOAc se combinaron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (0-30%) para dar (3S,4R)-3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-etilciclopentanona (3.5 g, 75%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.43 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

35 **Paso D: 2-((3S,4R)-3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-4-etilciclopentiliden)acetato de etilo**



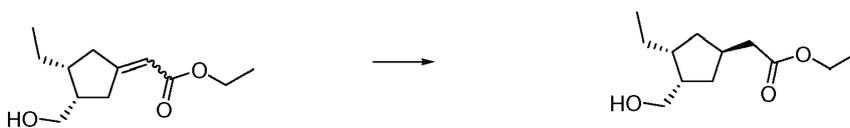
A una suspensión densa de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.608 g, 15.2 mmol) en THF (50 mL) se le agregó 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3.25 mL, 16.2 mmol). Después de alrededor de 30 min, la solución de fosfonato se agregó a un matraz cargado con (3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-etilciclopentanona (2.6 g, 10.14 mmol). Después de alrededor de 20 h, se le agregaron EtOAc (20 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (20-60%) para dar 2-((3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-etilciclopentilideno)acetato de etilo (3.3 g, 100%) como un aceite. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.91, 3.96 min; MS *m/z*: 327 (M+H)⁺.

10 **Paso E: 2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentilideno)acetato de etilo**



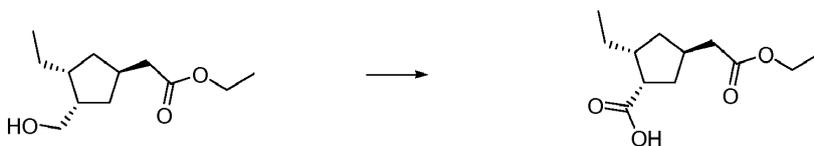
15 A una solución de 2-((3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-etilciclopentilideno)acetato de etilo (1.00 g, 3.06 mmol) en THF (20 mL) se le agregó TBAF (1 M en THF, 4.59 mL, 4.59 mmol). Después de 6 h, se le agregaron EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (20-60%) para dar 2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentilideno)acetato de etilo (0.620 g, 95%) como un aceite. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.96, 2.08 min; MS *m/z*: 213 (M+H)⁺.

20 **Paso F: 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentil)acetato de etilo**



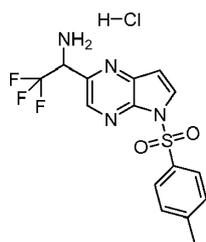
25 A una solución de 2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentilideno)acetato de etilo (0.160 g, 0.754 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó catalizador de Crabtree (0.030 g, 0.038 mmol). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno durante alrededor de 5 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (30-80%) para dar 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentil)acetato de etilo (0.140 g, 87%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (dd, *J* = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Paso G: ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-etilciclopentanocarboxílico

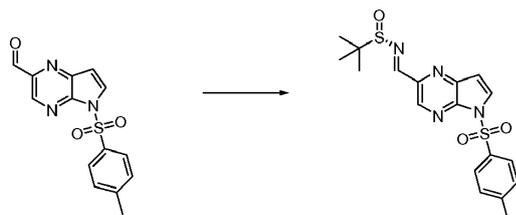


35 A una solución de 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(hidroximetil)ciclopentil)acetato de etilo (0.140 g, 0.653 mmol) en MeCN (2 mL), agua (4 mL) y EtOAc (2 mL) se le agregó peryodato de sodio (0.349 g, 1.633 mmol) seguido clorhidrato de rutenio (III) (0.0015 g, 0.0065 mmol). Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó y se extrajo con NaOH acuoso (1 N, 10 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 1 con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-etilciclopentanocarboxílico (0.150 g, 101%) como un aceite que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 10.68 (s a, 1H), 4.13 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (ddd, *J* = 13.5, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.81 (dt, *J* = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Preparación N° 32: clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)etanamina



Paso A: (S,E)-2-metil-N-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metileno)propano-2-sulfinamida



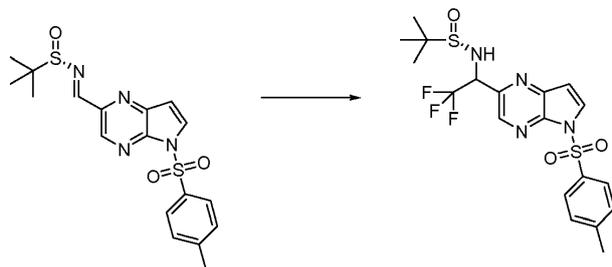
5

A una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (8.66 g, 28.7 mmol, Preparación N° 12, paso B) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4.18 g, 34.5 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se le agregó sulfato de cobre (II) en polvo, anhidro (13.8 g, 86 mmol). Después de alrededor de 20 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró parcialmente al vacío. Se agregó heptano a la solución y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar (S,E)-2-metil-N-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metileno)propano-2-sulfonamida (11.5 g, 99%) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.50$ min; MS m/z : 405 (M+H)⁺.

10

Paso B: (S)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etil)propano-2-sulfonamida

15



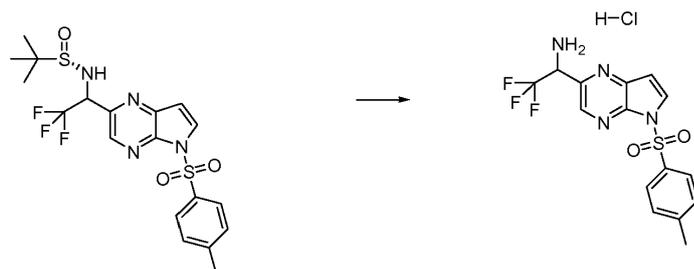
20

25

A un matraz seco, cargado con tamices moleculares de 4 Å (5 g) y fluoruro de tetrametilamonio (0.553 g, 5.93 mmol) se le agregó THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min después de lo cual se enfrió hasta aproximadamente -78 °C y se le agregó una solución de (S,E)-2-metil-N-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metileno)propano-2-sulfonamida (1.20 g, 2.97 mmol) en THF (10 mL). Después de alrededor de 15 min se agregó trimetil(trifluorometil)silano (0.877 mL, 5.93 mmol) a la mezcla de reacción. Se permitió que la mezcla se calentara hasta -35 a -45 °C. Después de alrededor de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se le agregó NH₄Cl acuoso. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se le agregaron EtOAc (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (S)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etil)propano-2-sulfonamida cruda (1.4 g, 99%) como una sulfonamida en espuma que se usó sin purificación adicional. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.49$ min; MS m/z 475 (M+H)⁺.

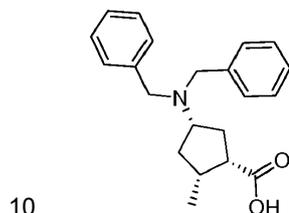
30

Paso C: clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etanamina

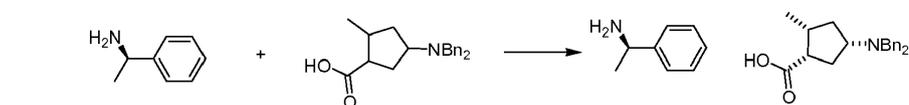


5 A una solución de (S)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etil)propano-2-sulfonamida (1.40 g, 2.95 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 7.38 mL, 29.5 mmol). Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con Et₂O hasta que empezaron a formarse sólidos. Después de alrededor de 30 min, los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etanamina (0.840 g, 70%) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.16 min; MS m/z 371 (M+H)⁺.

Preparación N° 33: ácido (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico

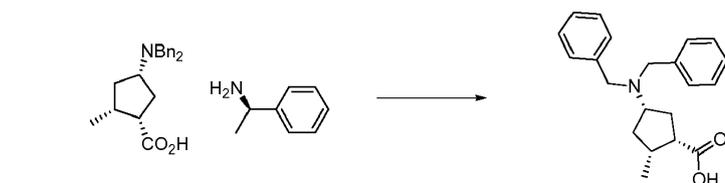


Paso A: (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato • (R)-1-feniletanamina



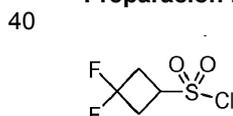
15 A una solución de ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (1240 g, 1499 mmol, preparado utilizando **X** con el Ejemplo N° 24, paso H y dibencilamina y **TT**) en THF (8.0 L) se le agregó (R)-(+)-1-feniletanamina (0.193 L, 1499 mmol). La mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 15 h, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (800 mL) y se secó en estufa de vacío para obtener (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato•(R)-1-feniletanamina (565 g, 85%, 97.5% ee): LC/MS (Tabla 2, Método **70**) R_t = 8.49 min. El licor madre se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 L), se calentó para disolver los sólidos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 15 h, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (800 mL) y se secó en estufa de vacío para obtener más (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato•(R)-1-feniletanamina (78.5 g, 12%, 95.2% ee): HPLC (Tabla 2, Método **70**) R_t = 8.57 min

Paso B: ácido (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico

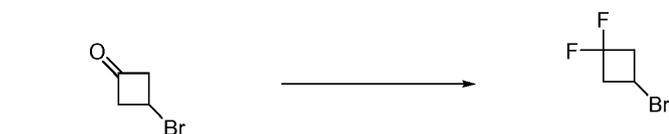


35 Se agregó ácido fosfórico (11.40 mL, 196 mmol) a un matraz que contenía agua (500 mL). La solución se agitó durante alrededor de 5 min. Se agregó (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato • (R)-1-feniletanamina (83 g, 187 mmol) a la solución, en porciones pequeñas. Se le agregó MTBE (500 mL) y el contenido se mezcló bien, disolviendo el sólido. Las fases se sedimentaron y se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con MTBE (150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (60 g, 99%) como un aceite: HPLC (Tabla 1, Método x) R_t = 4.57 min.

Preparación N° 34: cloruro de 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonilo



Paso A: 3-bromo-1,1-difluorociclobutano



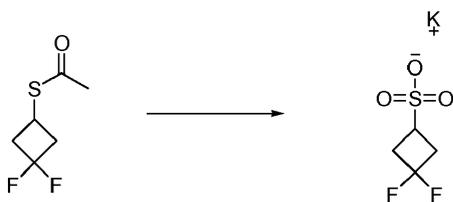
5 A una solución agitada vigorosamente de 3-bromociclobutanona (18.0 g, 121 mmol, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2481) en DCM (375 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó gota a gota a través de un embudo de adición DAST (36.9 mL, 279 mmol) en alrededor de 1 h. Se continuó agitando la mezcla de reacción a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 2 h y a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. La reacción se enfrió hasta aproximadamente -5 °C en un baño de hielo/acetona y se le agregó gota a gota solución acuosa saturada de NaHCO₃ (400 mL) a través de un embudo de adición. Las bicapas permanecieron en agitación vigorosa durante alrededor de 1 h. Las capas se partitionaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (4 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida (180 mm de Hg máxima, baño de agua a 30 °C) para obtener 3-bromo-1,1-difluorociclobutano (15.3 g, 59%) como un aceite marrón claro como producto: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.35 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 2H).

Paso B: S-etanotioato de 3,3-difluorociclobutilo



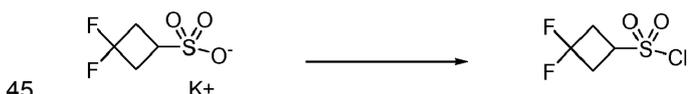
20 A una solución de 3-bromo-1,1-difluorociclobutano (13.8 g, 64.7 mmol) en DMSO (24.6 mL) se le agregó tioacetato de potasio (22.2 g, 194 mmol). La solución se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 16 h. Se le agregaron agua (20 mL) y Et₂O (50 mL). Las capas se partitionaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (7 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida (60 mm de Hg máxima, baño de agua a 30 °C) para obtener S-etanotioato de 3,3-difluorociclobutilo crudo (13.09 g, 78%) como un aceite: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.14 (ddd, J = 13.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

25 **Paso C: 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonato de potasio**



30 A una solución de S-etanotioato de 3,3-difluorociclobutilo crudo (13.0 g, 39.1 mmol) en ácido acético (100 mL) se le agregó H₂O₂ (24.0 mL, 235 mmol, 30% en agua). Después de alrededor de 4 h, se observó una emisión de calor que generó suficiente calor para refluja la mezcla de reacción. Después de alrededor de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (500 mL) y se concentró parcialmente al vacío. Este proceso se repitió (5 veces). La solución se diluyó con EtOH (aproximadamente 500 mL) y se agregó KOH (4.4 g, 78 mmol) a la mezcla de reacción. El precipitado se recogió por filtración y se desechó. Se agregó más KOH (4.4 g, 78 mmol) al filtrado y el precipitado se recogió por filtración. La solución se concentró parcialmente al vacío. La solución se diluyó con EtOH (aprox. 500 mL) y se volvió a concentrar parcialmente (3 veces). El precipitado se recogió por filtración. Los 2 últimos sólidos recogidos se secaron al vacío y se combinaron para dar 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonato de potasio (3.5 g, 42.6%). Se agregó más KOH (4.39 g, 78 mmol) y la solución se concentró parcialmente al vacío. La solución se diluyó con EtOH (aprox. 500 mL) y se volvió a concentrar (3 veces). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonato de potasio (1.6 g, 19%): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3.01 (ddd, J = 13.5, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H).

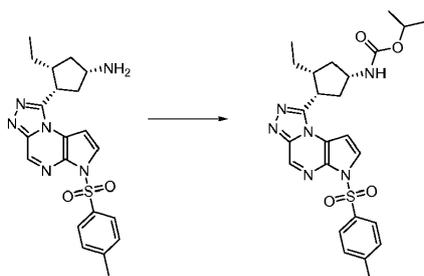
Paso D: cloruro de 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonilo



50 A una suspensión de 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonato de potasio (0.250 g, 1.189 mmol) en cloruro de tionilo (2.60 mL, 35.7 mmol) se le agregó DMF (3 gotas). La reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C durante alrededor de 21 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se usó en la reacción siguiente sin procesamiento ni purificación adicional, para dar cloruro de 3,3-difluorociclobutano-1-sulfonilo crudo (0.227 g, 100%) como producto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 2H).

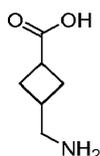
Preparación N° 35: (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e] [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de isopropilo

55



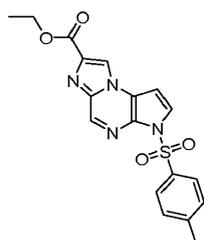
5 A una solución de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-1-il)ciclopentanamina (0.080 g, 0.19 mmol, Preparación N° BB.1*) en THF (2 mL) se le agregó TEA (0.079 mL, 0.565 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min. A la reacción se le agregó cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno, 0.18 mL, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se le agregaron DCM (5 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 mL), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-1-il)ciclopentilcarbomato de isopropilo crudo (0.080 g, 60%) que se usó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.33 min; MS m/z: 511 (M+H)⁺.

Preparación N° 36: ácido 3-(aminometil)ciclobutanocarboxílico



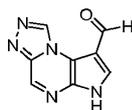
15 A un matraz cargado con 10% de paladio sobre carbón (0.20 g, 0.19 mmol) se le agregó una solución de 3-(azidometil)ciclobutanocarboxilato de bencilo (2.00 g, 8.15 mmol, preparado usando IIII a partir de 3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de bencilo (Parkway Scientific), JJJJ con azida de sodio) en MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 4 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con MeOH y se concentró al vacío para dar el ácido 3-(aminometil)ciclobutanocarboxílico crudo (1.08 g, 100%) que se usó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método r) R_t = 2.41 min (ELSD); MS m/z: 130 (M+H)⁺.

Preparación N° 37: 3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina-7-carboxilato de etilo



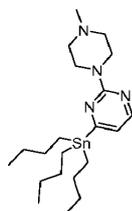
30 Se agregó éster etílico del ácido 3-bromo-2-propiónico (0.090 mL, 0.72 mmol) a una mezcla de 5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazina-2-amina (0.180 g, 0.624 mmol, preparada utilizando E del Ejemplo N° 3, paso E y HCl) y 1,4-dioxano (3.5 mL) bajo nitrógeno. Después de alrededor de 3 días, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se suspendió en Et₂O (5 mL) y después se filtró para obtener un polvo tostado. El sólido se suspendió en MeCN (3.50 mL) bajo nitrógeno. Se le agregó PFPAA (0.40 mL, 2.1 mmol). Después de alrededor de 30 min, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado/agua (2:1, 20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 20-100% de EtOAc/heptano para obtener 3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina-7-carboxilato de etilo (0.181 g, 75%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.70 min; MS m/z: 385 (M+H)⁺.

Preparación N° 38: 6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-carbaldehído



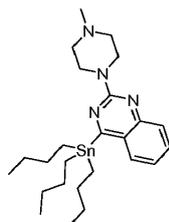
Se agregó agua (1.0 mL) a una mezcla de 6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.200 g, 1.26 mmol, preparada utilizando **D** a partir de la Preparación N° BBBB.1 y NaOH) y hexametenotetraamina (0.264 g, 1.89 mmol). Se le agregó ácido acético (0.5 mL). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 100 °C. Después de alrededor de 8 h, se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Después de asentarse durante alrededor de 13 h, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (1 mL) y después se filtró enjuagando con agua. El sólido se secó para obtener 6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-carbaldehído (0.041 g, 18%): LC/MS (Tabla 1, Método **n**) R_t = 0.23 min; MS m/z 188 (M+H)⁺.

Preparación N° 39: 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributilestannil)pirimidina

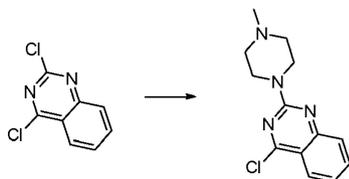


Se agregó 1-metilpiperazina (0.160 mL, 1.44 mmol) a una solución de 2-(metilsulfonyl)-4-(tributilestannil)pirimidina (0.250 g, 0.481 mmol, sintetizada como se describe en Majeed, A. J., et al. Tetrahedron 1989, 45, 993-1006) y 1,4-dioxano (1.0 mL) bajo nitrógeno. Después de alrededor de 2 h, la solución se calentó hasta aproximadamente 50 °C. Después de alrededor de 30 min, la solución se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 30 min, se añadió un condensador de reflujo y la solución se calentó hasta aproximadamente 100 °C. Después de alrededor de 16 h, se permitió que la solución marrón se enfriara hasta temperatura ambiente. Se le agregó agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-10% de MeOH/DCM para obtener 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributilestannil)pirimidina (0.127 g, 56%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 2.63 - 2.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.70 - 1.43 (m, 6H), 1.42 - 1.20 (m, 6H), 1.18 - 0.97 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

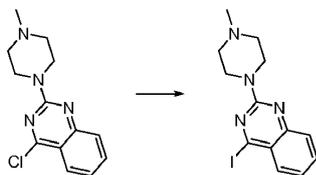
Preparación N° 40: 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributilestannil)quinazolina



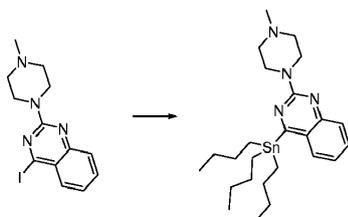
Paso A: 4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina



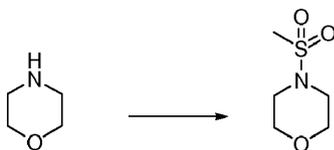
Se suspendió 2,4-dicloroquinazolina (2.00 g, 10.1 mmol, preparada como se describe en Prasad, M., et al. Org. Process Res. Dev. 2004, 8, 330-340) en 1,4-dioxano (20.0 mL). Se le agregó 1,4-dimetilpiperazina (1.44 mL, 10.6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 5 min. El material se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado/agua (1:1, 150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 × 100 mL). Se agregaron 20 g de gel de sílice a las capas orgánicas combinadas y se eliminaron los volátiles a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-10% de MeOH/DCM para obtener 4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (1.36 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método **n**) R_t = 0.51 min; MS m/z 263 (M+H)⁺.

Paso B: 4-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina

- 5 Se agregó lentamente yoduro de hidrógeno (solución acuosa al 55%, 4.00 mL, 29.3 mmol) a 4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (1.36 g, 5.18 mmol) bajo aire, mientras se enfriaba en un baño de agua a temperatura ambiente. Después de alrededor de 5 min, se retiró el baño, el recipiente de reacción se envolvió en una lámina de aluminio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. Se le agregó DCM (4.0 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 39 h. Se le agregó yoduro de hidrógeno (solución acuosa al 55%, 8.0 mL, 110
- 10 (200 mL) y EtOAc (200 mL). Después de completar la extinción, se separaron las capas. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado/agua (1:1, 200 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-5% de MeOH/DCM para obtener (1.18 g, 69%) como una mezcla 3:1 de 4-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina y 4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina. 4-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina: LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.55 min; MS m/z 355 (M+H)⁺.

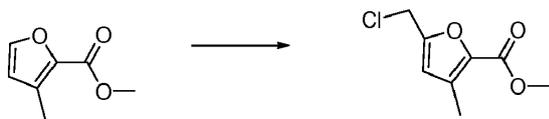
Paso C: 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributilestannil)quinazolina

- 20 Se agregó acetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.063 g, 0.085 mmol) a una mezcla 3:1 de 4-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina:4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (0.300 g) bajo nitrógeno. Se le agregó bis(tributilestano) (0.855 mL, 1.69 mmol). Se le agregó TBAF (solución 1.0 M en THF, 2.54 mL, 2.54 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante alrededor de 20 min y después se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante alrededor de 7 h. Se le agregaron NaHCO₃ acuoso saturado/agua (1:1, 20 mL) y EtOAc (50 mL). La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa, las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con agua (2 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% de MeOH/DCM para obtener un sólido marrón pegajoso. El material se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (2 × 5 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener una mezcla 1:1 de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributilestannil)quinazolina:4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (0.058 g, 17%). 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributilestannil)quinazolina: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 6H), 1.37 - 1.18 (m, 12H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

Preparación N° 41: 4-(metilsulfonil)morfolina

- 40 A una solución de morfolina (2.00 mL, 22.96 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó TEA (3.20 mL, 22.96 mmol) a aproximadamente -20 °C, después se le agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2.68 mL, 34.4 mmol) a aproximadamente -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -20 °C durante alrededor de 2 h, después se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se particionó con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc/heptano para dar 4-(metilsulfonil)morfolina (3.95 g, 100%) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.12 - 3.04 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).

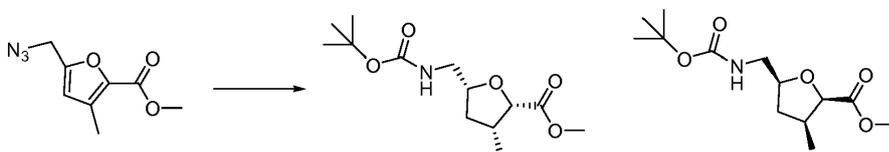
Preparación N° 42: 5-(clorometil)-3-metilfuran-2-carboxilato de metilo



5 A una solución de 3-metilfuran-2-carboxilato de metilo (8.00 g, 57.1 mmol) en DCM (285 mL) se le agregó cloruro de zinc (2.14 g, 15.7 mmol) y paraformaldehído (2.2 mL, 82 mmol). La solución se calentó hasta aproximadamente 35 °C. Se hizo burbujear HCl gas a través de la mezcla de reacción durante alrededor de 20 min.

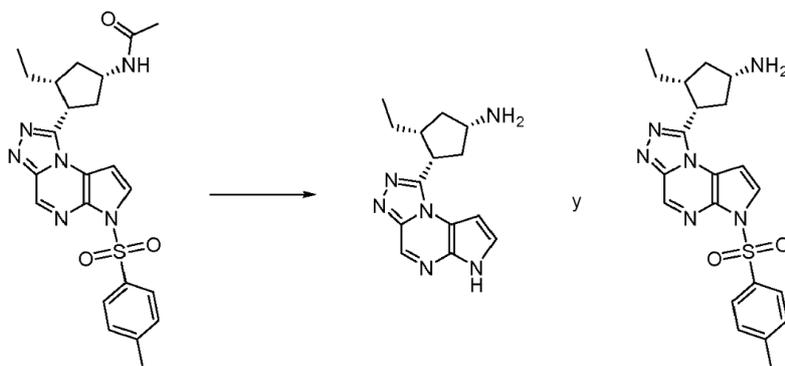
10 La mezcla se partió entre agua (50 mL) y DCM (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc/heptano para dar 5-(clorometil)-3-metilfuran-2-carboxilato de metilo (8.24 g, 77%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.69 min; MS m/z : 189 (M+H)⁺.

Preparación N° 43: *cis*-5-((*t*-butoxicarbonilamino)metil)-3-metiltetrahidrofuran-2-carboxilato de metilo



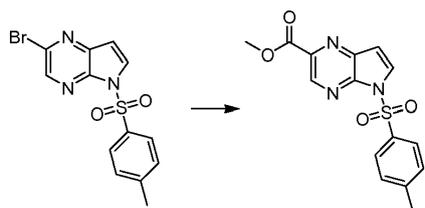
15 Se agregó una solución de 5-(azidometil)-3-metilfuran-2-carboxilato de metilo (3.10 g, 15.88 mmol, preparado utilizando el Procedimiento general JJJJ de la Preparación N° 42 y azida de sodio) en MeOH (50 mL) a una suspensión de 5% de Rh/C (0.31 g, 3.01 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4.16 g, 19.06 mmol) en una botella a presión de 50 mL. La mezcla de reacción se agitó bajo 40 psi de hidrógeno a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 3.5 días. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon. El solvente orgánico se concentró a presión reducida para dar *cis*-5-((*t*-butoxicarbonilamino)metil)-3-metiltetrahidrofuran-2-carboxilato de metilo (4.19 g, 81%) como un aceite marrón: ¹H RMN (CDCl₃) δ 5.70 (s, 1H), 4.43 - 4.46 (d, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.03 - 0.97 (d, 3H).

25 **Preparación N° 44: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina y (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina**



30 A una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (5.0 g, 10.7 mmol, Ejemplo N° 8, paso L) y THF (110 mL) se le agregó HCl acuoso (6 N, 63 mL, 375 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95 °C durante alrededor de 20 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo marrón resultante se le agregó DCM (100 mL) y la solución se lavó con NaHCO₃ saturado (3 × 50 mL). La porción acuosa se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% de DCM/MeOH/NH₄OH (950:45:5) para dar una mezcla de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina y (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (3.2 g, 70%) en una relación 1:10 basada en H-RMN como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.75 min; MS m/z : 425 (M+H)⁺.

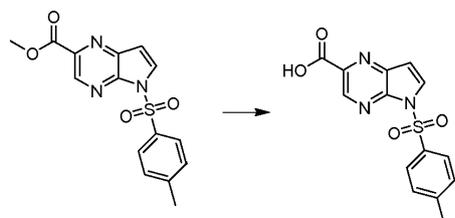
Preparación N° 45: 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carboxilato de metilo



5 Se hizo burbujear CO en una solución anaranjada de 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (50.0 g, 142 mmol, Ejemplo N° 7, paso B) en DMF (2.50 L) dentro de un balón de 5 L durante alrededor de 2 min. Se agregaron dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (9.96 g, 14.2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) y MeOH (173.0 mL, 4259 mmol) y el matraz se ajustó con un balón de CO. La mezcla se calentó a aproximadamente 95 °C bajo atmósfera de CO (1 atmósfera). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche y se vertió en agua helada (3.2 L). La mezcla se agitó durante alrededor de 10 min y el precipitado se recogió por filtración, mientras se lavaba con agua y se secó durante 1 h. El material crudo se disolvió en DCM, se separó del agua residual, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró, se le agregó gel de sílice y se concentró a presión reducida para prepararlo para cromatografía. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo con 5 moles % de DCM como excipiente (40.7 g, 86%, 93% de pureza): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.35 min; MS m/z 332 (M+H)⁺.

15

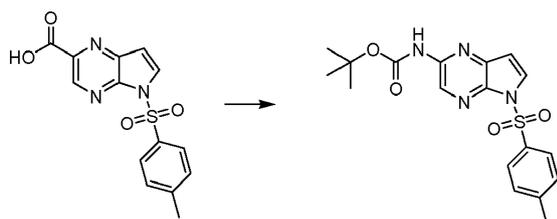
Preparación N° 46: ácido 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxílico



20 Se agregó HCl (acuoso 6 N, 714 mL) a una solución amarilla de 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (17.8 g, 53.6 mmol, Preparación N° 45) en 1,4-dioxano (715 mL) en un balón de 2 L, y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar ácido 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 85%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.63 min; MS m/z 316 (M-H)⁻.

25

Preparación N° 47: 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo



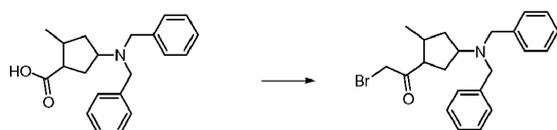
30

35 En un balón de 500 mL, se agregaron ácido 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 45.3 mmol, Preparación N° 46), difenilfosforilazida (9.78 mL, 45.3 mmol) y TEA (13.9 mL, 100 mmol) en *t*-BuOH (200 mL) para dar una suspensión anaranjada. La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el material insoluble se separó por filtración. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con 25-60% de EtOAc en heptano en alrededor de 30 min para dar 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo (9.75 g, 54%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.79 min; MS m/z 389 (M+H)⁺.

35

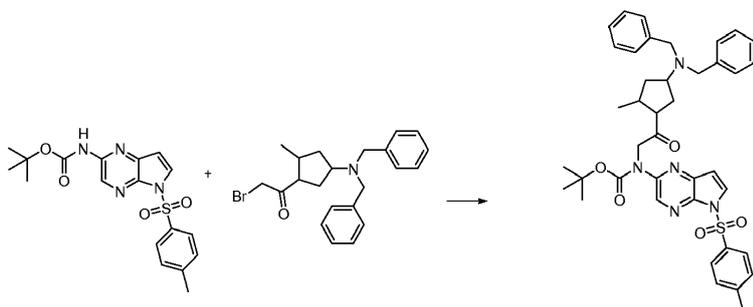
Preparación N° 48: 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etana

40



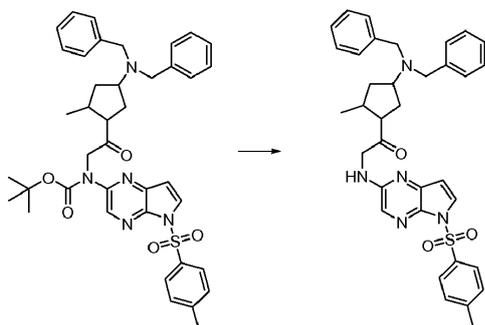
Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (4.37 mL, 49.9 mmol) a una solución de ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (7.34 g, 22.7 mmol, Ejemplo N° 7, paso I) en DCM (100 mL), (nota: desprendimientos suave de gas) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.26 mL, 3.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amorfo beige que se disolvió en THF y MeCN (1:1, 100 mL) y se agregó a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et₂O, 39.7 mL, 79 mmol) en THF y MeCN (1:1, 100 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 3 h y después se detuvo mediante la adición gota a gota de HBr (acuoso al 48%, 25 mL, 221 mmol). La mezcla resultante se neutralizó mediante adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice, eluyendo con 5% a 45% de EtOAc en heptano para dar 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (6.3 g, 69%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.90 min; MS *m/z* 400, 402 (M+H)⁺.

Preparación N° 49: 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



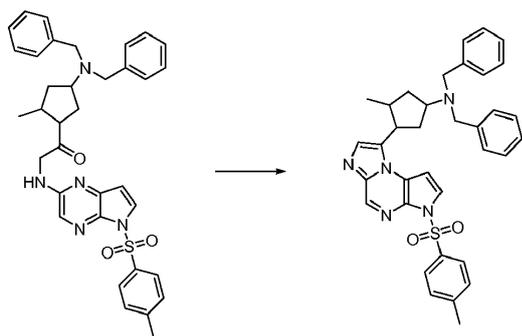
Una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.59 g, 1.519 mmol, Ejemplo N° 7, paso C) en DMF (5 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.058 g, 1.45 mmol) en DMF (5 mL), a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30 min y después se le agregó gota a gota una solución de 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (0.73 g, 1.8 mmol) en DMF (10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1.04 g, 97%) como un sólido amorfo amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.30 min; MS *m/z* 708 (M+H)⁺.

Preparación N° 50: 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona



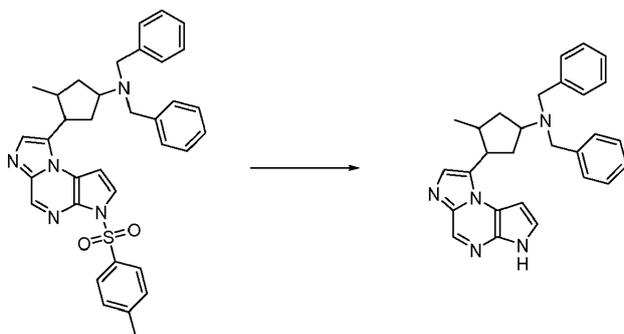
Se disolvió 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6.19 g, 8.75 mmol, Preparación N° 49) en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (80 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (5.2 g, 98%) como un sólido amorfo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.00 min; MS *m/z* 608 (M+H)⁺.

Preparación N° 51: N,N-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina



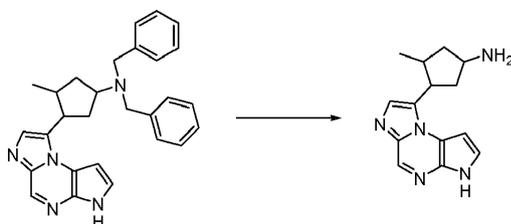
Se calentó una mezcla de 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanonona (5.32 g, 8.75 mmol, Preparación N° 50) y reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol) a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 87%) como un sólido amorfo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.99$ min; MS m/z 590 (M+H)⁺.

Preparación N° 52: *N,N*-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina



Se disolvió *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 7.58 mmol, Preparación N° 51) en 1,4-dioxano (40 mL). Se agregó NaOH (acuoso 2 N, 4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 80 min. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con NH₄Cl acuoso saturado (70 mL) y se extrajo con DCM (2 × 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (70 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM dio *N,N*-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (1.84 g, 56%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.31$ min; MS m/z 436 (M+H)⁺.

Preparación N° 53: 3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina



A una mezcla de *N,N*-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (1.84 g, 4.22 mmol, Preparación N° 52) en EtOH (50 mL) se le agregó 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (0.43 g, 0.61 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 50 psi en un agitador Parr a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 2 h. El catalizador se separó por filtración con una almohadilla de Celite®, se agregó 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (0.43 g, 0.61 mmol), y la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 50 psi en un agitador Parr a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. El catalizador se separó por filtración con una almohadilla de Celite®, se agregó 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (0.43 g, 0.61 mmol), y la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 50 psi en un agitador Parr aproximadamente a 50 °C durante alrededor de 4 h. El catalizador se separó por filtración con una almohadilla

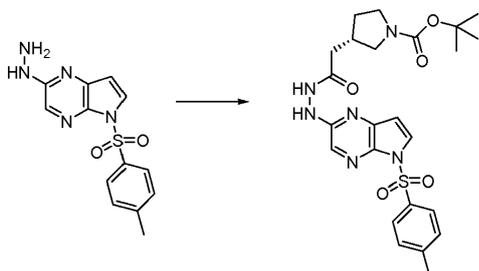
de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (0.88 g, 82%) como un sólido amorfo blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 0.75$ min y 0.87 min; MS m/z 256 (M+H)⁺.

5 Procedimiento general A: Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico

A una mezcla de 2-hidrazinilpirrolo[2,3-b]pirazina (preferentemente 1 equiv) y un ácido carboxílico (1-2 equiv, preferentemente 1.1-1.3 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, DMF o THF, preferentemente DMF) se le agrega un agente de acoplamiento como EDC•HCl o HATU (1.0-2.0 equiv, preferentemente 1.2-1.6 equiv) con o sin una base orgánica (como TEA o DIEA, 2-5 equiv, preferentemente 3-4 equiv). Después de alrededor de 1-72 h (preferentemente 2-16 h) a aproximadamente 20-60 °C (preferentemente alrededor de temperatura ambiente), la reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Si el solvente es DMF, la reacción se concentra primero a presión reducida. Método 1: Se agrega agua y se separan las capas. Opcionalmente, la mezcla se puede filtrar a través de Celite® antes de la separación de las capas. La capa acuosa se extrae después con un solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: La reacción se diluye con un solvente orgánico como EtOAc o DCM y se lava con agua, con solución saturada de cloruro de sodio, o con ambas. La capa acuosa se extrae después opcionalmente con un solvente orgánico como EtOAc o DCM. Después la capa orgánica o las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 3: La reacción se diluye con un solvente orgánico como EtOAc o DCM y se le agrega agua. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra a presión reducida y se purifica directamente por cromatografía.

25 Ilustración del Procedimiento general A

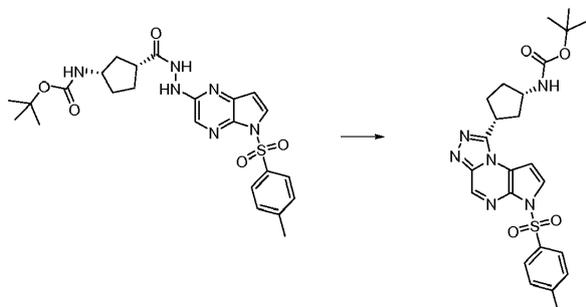
Preparación N° A.1*: (S)-3-(2-oxo-2-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinil)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-carboximetil-pirrolidin-1-carboxílico (0.756 g, 3.30 mmol, AstaTech) y 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.0 g, 3.3 mmol, Ejemplo N° 1, paso D) en DMF (33 mL) se le agregó TEA (1.38 mL, 9.89 mmol) seguido de la adición de HATU (1.25 g, 3.30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La porción orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (S)-3-(2-oxo-2-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinil)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido marrón pegajoso (1.90 g, 100%). Este material se utilizó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.38$ min; MS m/z : 515 (M+H)⁺.

Procedimiento general B: Ciclación de una hidrazida

A una solución de 2-hidrazidil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo 1,4-dioxano) se le agrega una base (como TEA o DIEA, 1-5 equiv, preferentemente 2-4 equiv) y SOCl₂ (1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv). La mezcla se calienta a aproximadamente 60-100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: Se agregan un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae opcionalmente con solvente orgánico adicional. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con una base acuosa (como NaHCO₃) y/o solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar antes de la concentración a presión reducida. Método 2: Se agrega un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y opcionalmente la capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio o agua, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y NaHCO₃ acuoso saturado o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, después se decanta o se filtra antes de concentrarla a presión reducida.

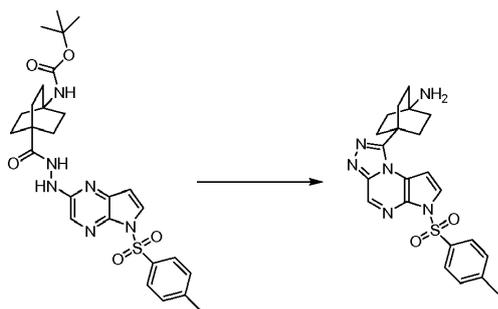
Ilustración del Procedimiento general B**Preparación N° B.1*: (1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo**

A una solución de (1S,3R)-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (9.30 g, 18.1 mmol, preparado utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y ácido (1R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Peptech] en 1,4-dioxano (100 mL) se le agregó TEA (10.0 mL, 72.3 mmol) y SOCl₂ (2.11 mL, 28.9 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregaron EtOAc (200 mL) y agua (200 mL), y se separaron las capas. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100% de EtOAc en DCM para dar (1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (7.65 g, 85%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.37 min; MS *m/z*: 497 (M+H)⁺.

Procedimiento general C: Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc

A una solución de una 2-hidrazidil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina apropiadamente sustituida que contiene un grupo protector Boc (preferentemente 1 equiv) y TEA o DIEA (0-6 equiv, preferentemente 4 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano o DCM, preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega SOCl₂ (2.0-6.0 equiv, preferentemente 2.5 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 60-120 °C (preferentemente aproximadamente 80-90 °C) durante alrededor de 1-8 h (preferentemente alrededor de 2-4 h) y después se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: La mezcla de reacción se filtra y se lava con un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) para dar el compuesto deseado sin purificación adicional. Método 2: El material crudo se diluye con un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y se le agrega NaHCO₃ acuoso saturado, se separan las capas y la porción orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción se lava con una solución acuosa básica (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado) y se filtra para dar el compuesto deseado sin el protector Boc, sin purificación adicional. Si se produce una eliminación parcial de Boc, el filtrado se extrae con un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM), las capas se separan y la porción orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el restante compuesto protegido con Boc. El material protegido con Boc o parcialmente protegido con Boc crudo, obtenido antes, se disuelve en 1,4-dioxano o DCM (preferentemente 1,4-dioxano) y se agrega a una solución de HCl en un solvente orgánico (1-6 N, preferentemente HCl 4 N en 1,4-dioxano) y se calienta hasta aproximadamente 30-60 °C (preferentemente aproximadamente 50 °C) durante alrededor de 1-5 h (preferentemente alrededor de 3 h). Si se forma un precipitado, éste se recoge y se disuelve en un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y se lava con una solución acuosa básica (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). Si no se forma precipitado, la mezcla de reacción se lava con una solución acuosa básica (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). En cualquiera de los casos, las capas se separan y la porción orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general C**Preparación N° C.1 4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina**



5 A una solución de 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)-biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (6.1 g, 11.0 mmol, Ejemplo N° 9, paso E), y TEA (6.1 mL, 44.0 mmol) en 1,4-dioxano (110 mL) se le agregó SOCl₂ (2.0 mL, 27.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 50 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se filtró para dar 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina como un sólido marrón (1.17 g, 24%): LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.28 min; MS *m/z*: 437 (M+H)⁺. El filtrado restante se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica combinada se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo [2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo crudo (3.5 g). El material protegido con Boc crudo se disolvió en 1,4-dioxano (38 mL) y se le agregó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 8 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 50 °C durante alrededor de 3 h. El precipitado formado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 20 mL). Se separaron las capas y la porción orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar más 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina como un sólido marrón (2.3 g, 50% en 2 pasos): LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.28 min; MS *m/z*: 437 (M+H)⁺.

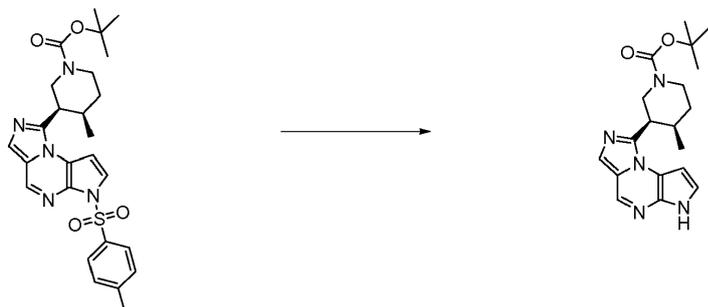
Procedimiento general D: Hidrólisis de una sulfonamida

20 A un matraz que contiene una sulfonamida, por ejemplo, un pirrol protegido con sulfonilo, (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega una base acuosa (como Na₂CO₃ acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferentemente 2-3 equiv para NaOH acuoso, preferentemente 15-20 equiv para Na₂CO₃ acuoso). La mezcla se agita a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 1-16 h). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse, monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se agregan la base acuosa (como Na₂CO₃ acuoso, 10-20 equiv, preferentemente 10 equiv o NaOH acuoso, 1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv) y/o un cosolvente (como EtOH). La reacción se continúa a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 0.25-3 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). En cualquier caso cuando está presente un grupo lábil a las bases adicional (por ejemplo un éster, un trifluorometilo o un grupo ciano), este grupo también puede ser hidrolizado. La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida y la solución acuosa se neutraliza con la adición de un ácido acuoso adecuado (como HCl acuoso). Se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 3. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente por uno de los métodos siguientes.

Ilustración del Procedimiento general D

Preparación N° D.1*: (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

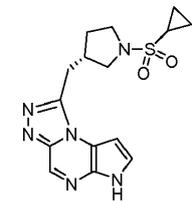
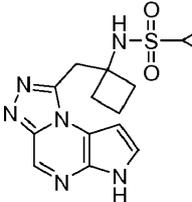
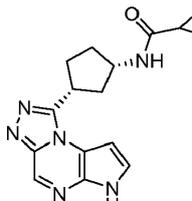
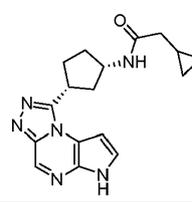
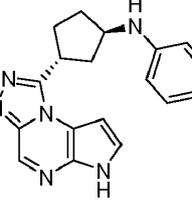
45

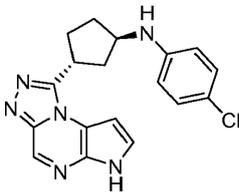
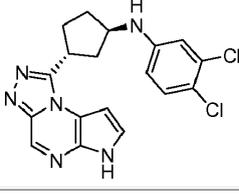
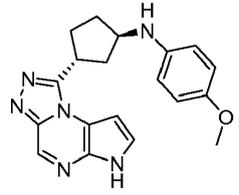
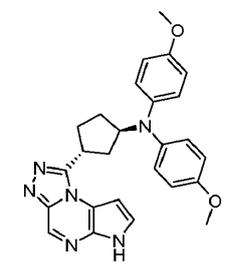
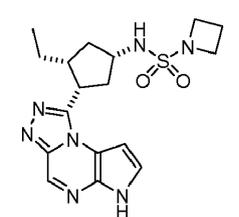
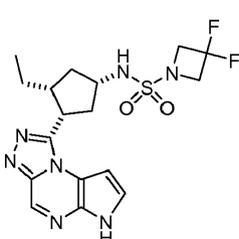


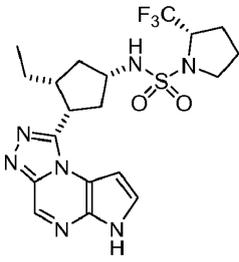
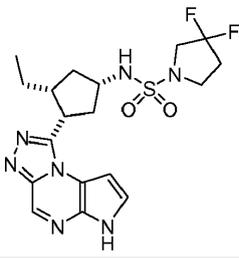
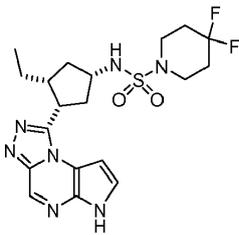
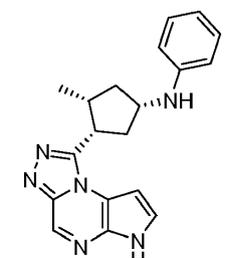
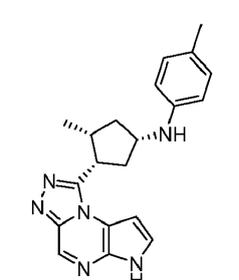
5 A una solución de (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 g, 78 mmol, Ejemplo N° 5, paso H) en 1,4-dioxano (160 mL) se le agregó NaOH (acuoso 1 N, 157 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl acuoso (4 N, 50 mL). Las capas se extrajeron con DCM (2 × 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (400 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g) utilizando 1-5% de MeOH en DCM para dar (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 g, 99%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.00 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺.

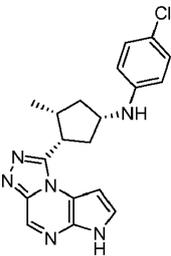
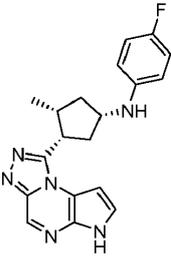
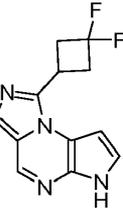
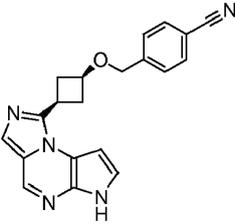
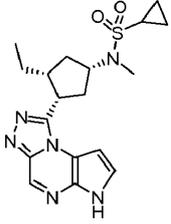
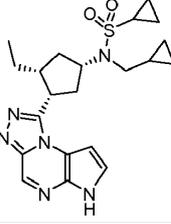
10

Tabla D.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general D con NaOH

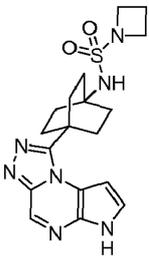
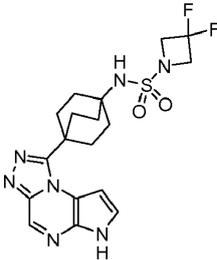
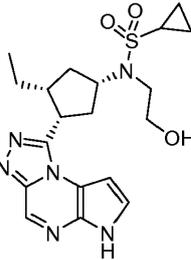
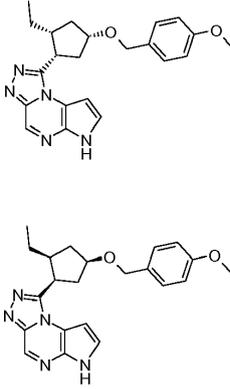
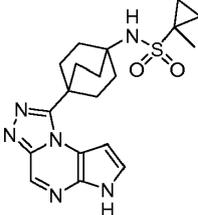
Sulfonamida	Producto	N° de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
(<i>S</i>)-1-((1-(ciclopropilsulfonyl)pirrolidin-3-il)metil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando C de la Preparación N° A.1, y K con cloruro de ciclopropanosulfonyl y TEA)		D.1.1*	1.34 (a)	347
<i>N</i> -(1-((6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)metil)ciclobutilo)-ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y ácido 2-(1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil-amino)ciclobutil)acético [preparado como se describe en Eur. J. Med.Chem, 1999, 34, 363])		D.1.2	1.60 (a)	347
con EDC·HCl, B con TEA, E con HCl, K con cloruro de ciclopropanosulfonyl y DIEA)				
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanocarboxamida (preparada usando E de la Preparación N° B.1 con HCl, H con ácido ciclopropanocarboxílico, EDC, y DIEA)		D.1.3*	1.15 (c)	311
2-ciclopropil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (preparada utilizando E de la Preparación N° B.1 con HCl, H con ácido ciclopropilacético [Lancaster], EDC y DIEA)		D.1.4*	1.17 (c)	325
4-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP con el Ejemplo N° 2, paso F, ácido 4-fluorofenilborónico y DIEA)		D.1.5*	1.91 (a)	337

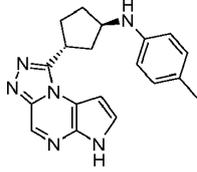
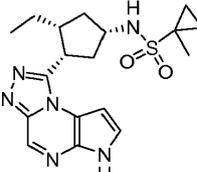
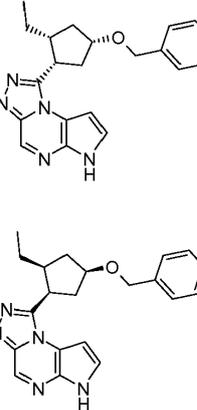
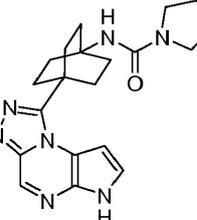
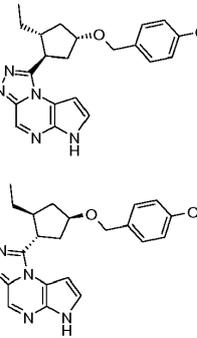
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-cloro- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP con el Ejemplo Nº 2, paso F, ácido 4-clorofenilborónico y DIEA)		D.1.6*	2.07 (a)	353
3,4-dicloro- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP con el Ejemplo Nº 2, paso F, ácido 3,4-diclorofenilborónico y DIEA)		D.1.7*	2.24 (a)	387
4-metoxi- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP con el Ejemplo Nº 2, paso F, ácido 4-metoxifenilborónico y DIEA)		D.1.8*	1.74 (a)	349
4-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxifenil)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP con el Ejemplo Nº 2, paso F, ácido 4-metoxifenilborónico y DIEA)		D.1.9*	2.30 (a)	455
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (Preparación Nº DD.1)		D.1.10*	1.81 (a)	390
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,3-difluoroazetidina-1-sulfonamida (preparada utilizando DD con el Ejemplo Nº 8, paso M, cloruro de 3,3-difluoroazetidina-1-sulfonilo [preparado a partir de CC con 3,3-clorhidrato de difluoroazetidina [Matrix] y DIEA] y TEA)		D.1.11*	1.97 (a)	426

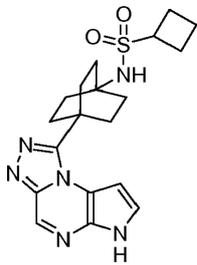
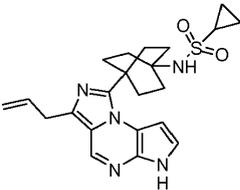
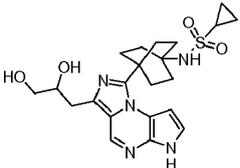
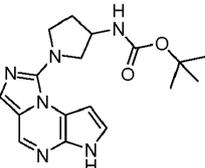
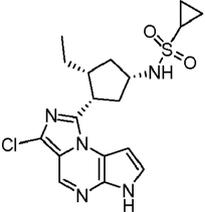
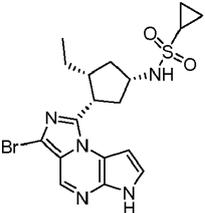
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando DD con el Ejemplo N° 8, paso M, cloruro de (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-sulfonilo [preparado partir de CC con (S)-(-)-2-(trifluorometilo)pirrolidina y DIEA] y TEA)		D.1.12*	2.13 (a)	472
N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,3-difluoropirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando DD con el Ejemplo N° 8, paso M, cloruro de 3,3-difluoropirrolidina-1-sulfonilo [preparado partir de CC con clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y DIEA] y TEA)		D.1.13*	1.98 (a)	440
N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-4,4-difluoropiperidina-1-sulfonamida (preparada utilizando DD con el Ejemplo N° 8, paso M, cloruro de 4,4-difluoropiperidina-1-sulfonilo [preparado partir de CC con clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y DIEA] y TEA)		D.1.14*	2.01 (a)	454
N-((1S,3R,4S)-3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP de la Preparación N° 19.2, ácido fenilborónico y DIEA)		D.1.15*	2.01 (a)	333
4-metil-N-((1S,3R,4S)-3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP de la Preparación N° 19.2, ácido p-tolilborónico y DIEA)		D.1.16*	2.08 (a)	347

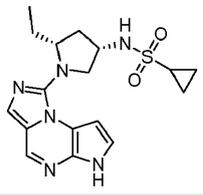
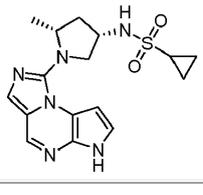
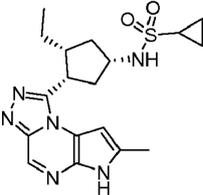
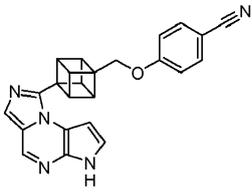
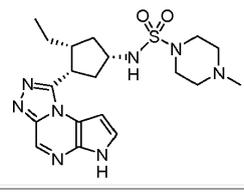
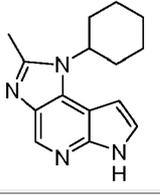
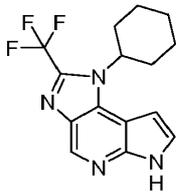
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-cloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP de la Preparación N° 19.2, ácido 4-clorofenilborónico y DIEA)		D.1.17*	2.25 (a)	367
4-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP de la Preparación N° 19.2, ácido 4-fluorofenilborónico y DIEA)		D.1.18*	2.05 (a)	351
1-(3,3-difluorociclobutil)-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico [Waterstone], HATU y DIEA; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II))		D.1.19	1.63 (b)	249
4-((<i>cis</i> -3-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclobutoxi)metil)benzoniitrilo (preparado utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y la Preparación N° 1 con HATU y DIEA; Q con el reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II))		D.1.20	1.81(b)	344
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -metilciclopropanosulfonamida (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y la Preparación N° Z.1 con HATU y TEA, B con TEA, S con yodometano y NaH)		D.1.21*	1.75 (a)	389
<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y la Preparación N° Z.1 con HATU y TEA, B con TEA, S con (bromometil)-ciclopropano y NaH)		D.1.22*	1.98 (a)	429

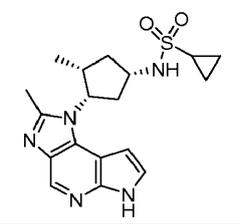
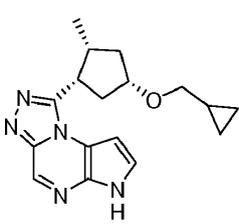
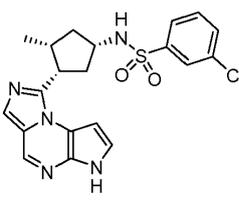
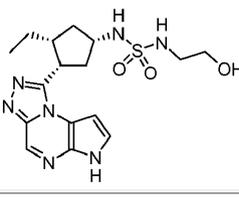
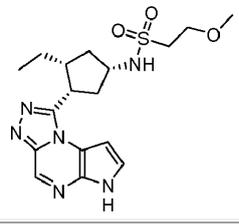
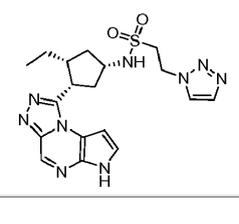
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2, cloruro de 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfonilo [Oakwood] y DIEA)		D.1.23*	1.60 (a)	401
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo [Matrix] y DIEA)		D.1.24*	2.05 (a)	431
<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-etil-1-(3-tosil-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando S del Ejemplo N° 3, paso E, y bromoacetato de <i>tert</i> -butilo, E con HCl, H con la Preparación N° E.1, OO)		D.1.25*	1.60 (a)	375
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° Y.1 y cloruro de ciclopentano sulfonilo, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU, y TEA, B con TEA)		D.1.26	1.77 (a)	403
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-[3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)-isotiazolidin-2-il-1,1-dióxido]ciclopentano (Preparación N° 2)		D.1.27*	1.47 (a)	347
1-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)ciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (Preparación N° 3)		D.1.28*	1.82 (a)	293

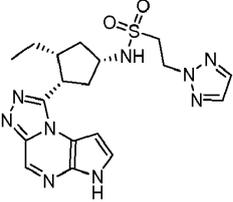
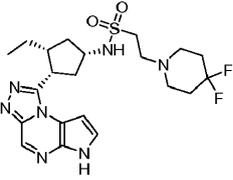
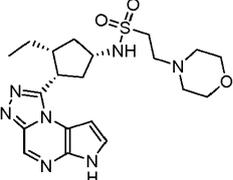
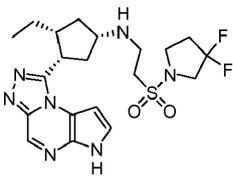
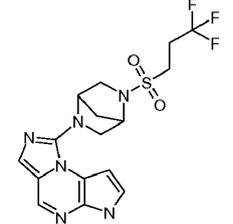
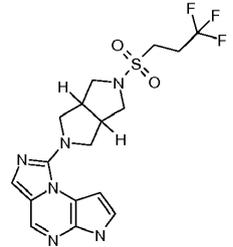
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-1-sulfonamida (preparada utilizando DD con el Ejemplo Nº 9, paso F, y la Preparación Nº CC.1)		D.1.29	1.44 (a)	402
3,3-difluoro- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-1-sulfonamida (Preparación Nº 5)		D.1.30	1.61 (a)	438
acetato de 2-(<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamido)etilo (preparado utilizando A de la Preparación Nº Z.1, Ejemplo Nº 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, S con acetato de 2-bromoetilo)		D.1.31*	1.54 (a)	419
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina y 1-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando Z de la Preparación Nº EE.1, A del Ejemplo Nº 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA)		D.1.32	2.02 (b)	392
1-metil- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación Nº C.1 y la Preparación Nº 6)		D.1.33	1.48 (a)	401

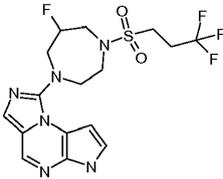
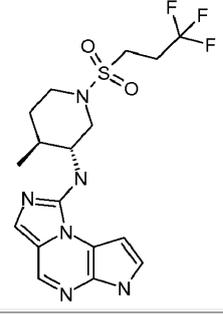
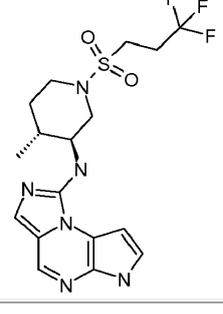
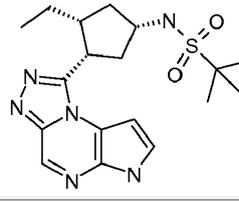
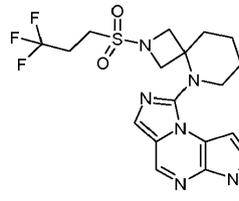
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-metil- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando PP del Ejemplo Nº 2, paso F, y ácido <i>p</i> -tolilborónico)		D.1.34*	1.89 (b)	333
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y la Preparación Nº 6)		D.1.35*	1.66 (a)	389
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(benciloxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina y 1-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(benciloxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando EE a partir de 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo y la Preparación Nº FF.1)		D.1.36	2.15(b)	362
<i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando I a partir de clorhidrato de 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo [Prime Organics], cloruro de pirrolidina-1-carbonilo y TEA, Z con NaOH, A del Ejemplo Nº 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA))		D.1.37	1.65 (a)	380
1-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-etil-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina y 1-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando Z de la Preparación Nº EE.1, A del Ejemplo Nº 1, paso D, HATU, y TEA, B con DIEA)		D.1.38	2.14 (b)	392

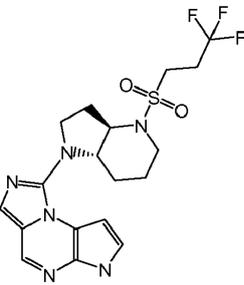
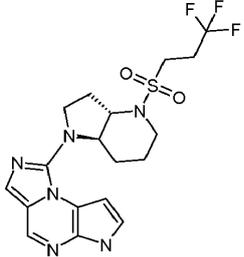
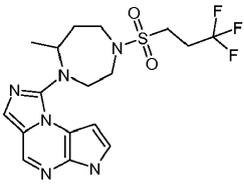
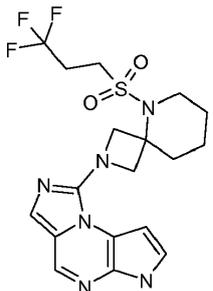
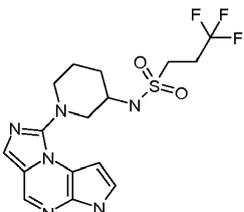
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclobutanosulfonamida (preparada utilizando K a partir de bromhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo [Prime Organics], cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande] y TEA, Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA))		D.1.39	1.71 (a)	401
<i>N</i> -(4-(3- <i>alil</i> -6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando E con ácido 4-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], K con cloruro de ciclopropilsulfonilo, H de la Preparación N° 12, HATU y DIEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II))		D.1.40	1.89 (a)	426
<i>N</i> -(4-(3-(2,3-dihidroxiopropil)-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° 17)		D.1.41	1.37 (a)	460
1-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3- <i>il</i> carbamato de <i>tert</i> -butilo (Preparación N° 16)		D.1.42	1.78 (a)	343
3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (Preparación N° MM.1)		D.1.43	2.38 (a)	319,321 (1:1)
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(3-cloro-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)-ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y la Preparación N° Z.1, HATU y DIEA, Q con el reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), MM con NCS)		D.1.44*	2.01 (a)	408
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(3-bromo-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)-ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y la Preparación N° Z.1, HATU y DIEA, Q con el reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), MM con NBS)		D.1.45*	2.05 (a)	452,454 (1:1)

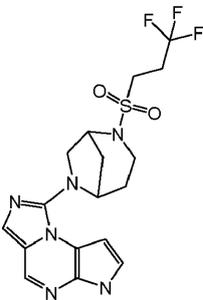
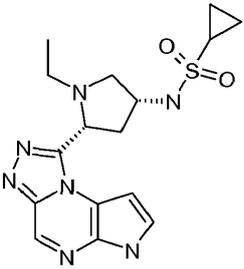
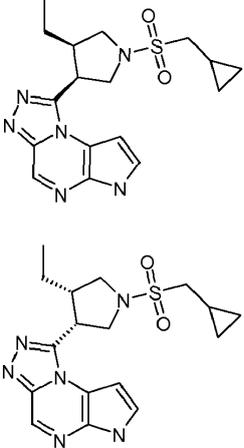
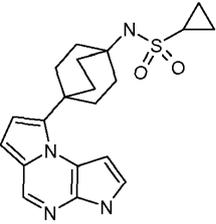
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-etil-1-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando E de la Preparación N° 15, J del Ejemplo N° 5, paso C, con CDI, OO)		D.1.46*	1.63 (a)	375
<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-1-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando E de la Preparación N° 14, J del Ejemplo N° 5, paso C, con CDI, OO)		D.1.47*	1.31 (a)	359
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(7-metil-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando A con la Preparación N° 18 y la Preparación N° Z.1, B con cloruro de tionilo y TEA)		D.1.48*	1.74 (a)	389
4-((4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)cubanyl)metoxi)benzocnitrilo (preparado utilizando H a partir de clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) y ácido 4-metoxicarbonilcubano-carboxílico [Boron Molecular] con EDC·HCl y DIEA; P con DIBAL-H; II con 4-hidroxibenzonitrilo, trifenilfosfina y DIAD; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II))		D.1.49	2.05 (b)	392
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ de la Preparación N° BB.1, AAA con 1-metilpiperazina)		D.1.50*	1.32 (a)	433
1-ciclohexil-2-metil-6-tosil-1,6-dihidroimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina (preparada utilizando K.1 del Ejemplo N° 21, paso E, con cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo, L con ciclohexilamina, BBB , G con anhídrido acético y OO)		D.1.51	1.86 (a)	255
1-ciclohexil-6-tosil-2-(trifluorometil)-1,6-dihidroimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina (preparada utilizando K.1 del Ejemplo N° 21, paso E, con cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo, L con ciclohexilamina, BBB , G con anhídrido trifluoroacético, DDD con 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfina 2,4,6-trióxido)		D.1.52	2.37 (a)	309

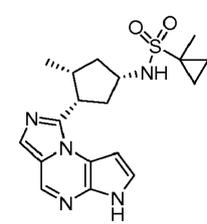
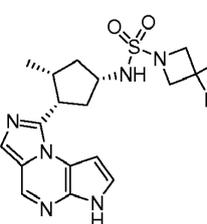
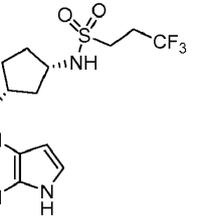
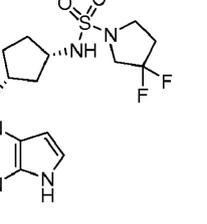
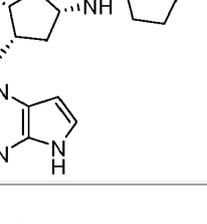
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(2-metil-6-tosilimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada partir de la Preparación N° 27 y la Preparación N° OOO.1 utilizando L y DIEA, K.1 con TsCl y NaH, BBB , H con anhídrido acético y DDD con POCl ₃)		D.1.53*	1.59(a)	374
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(ciclopropilmetoxi)-2-metilciclopentil)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando P del Ejemplo N° 24, paso H, y NaBH ₄ , W , FFF con 2-ciclopropilacetaldehído, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con SOCl ₂ y DIEA)		D.1.54	1.73 (a)	312
1-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado a partir de 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando G , AA [Tabla 2, Método 3, R _t = 6.1 min, o = ND], y Z utilizando H , OO , BB , y K con cloruro de 3-clorofenilsulfonilo)		D.1.55*	2.17 (a)	430
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-hidroxi-etilamino-1-sulfonamida (Preparación N° ZZ.1)		D.1.56*	1.33 (a)	394
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-metoxietanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-metoxietano-1-sulfonilo [Focus Synthesis] con TEA)		D.1.57*	1.53 (b)	393
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etanosulfonamida (preparada utilizando K.1 del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo con TEA, YY con 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol y DIEA)		D.1.58*	1.45 (b)	430

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)etanosulfonamida (preparada utilizando K.1 del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo con TEA, YY con 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol y DIEA)		D.1.59*	1.58 (b)	430
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (preparada utilizando K.1 del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo con TEA, YY con clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y DIEA)		D.1.60*	1.76 (b)	482
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-morfolinoetanosulfonamida (preparada utilizando K.1 del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo con TEA, YY con morfolina)		D.1.61*	1.35 (b)	448
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il sulfonil)etil)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanamina (preparada utilizando YY de la Preparación N° 26 y el Ejemplo N° 8, paso M, con DIEA)		D.1.62*	1.53 (b)	468
(<i>cis</i>)-6-tosil-1-(5-(3,3,3-difluoropropilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando K a partir de (<i>cis</i>)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (US2003/225268) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.63	1.85	415
(<i>cis</i>)-6-tosil-1-(5-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando K a partir de (<i>cis</i>)-hexahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.64	1.80	429

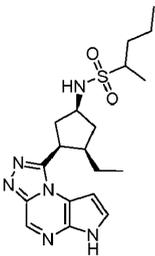
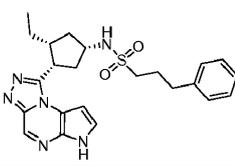
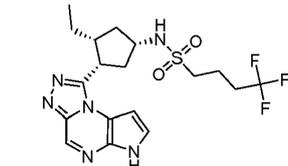
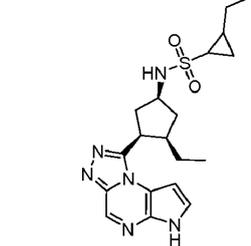
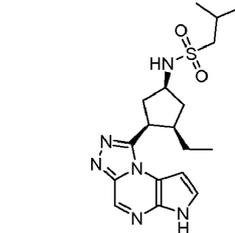
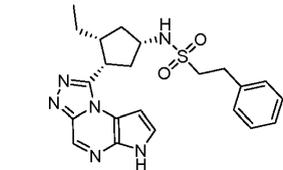
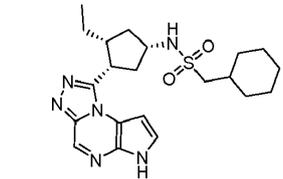
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (preparada utilizando K a partir de 6-fluoro-1,4-diazepan-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (WO2007/126935) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonyl (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.65	1.86	435
<i>trans</i> -N-(4-metil-1-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)piperidin-3-il)-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-amina (preparada utilizando K a partir de <i>trans</i> -4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (WO2009/140320) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonyl (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.66	1.89	431
				
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Preparación N° 28)		D.1.67*	1.76	391
6-tosil-1-(2-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)-2,5-diazaspiro[3.5]nonan-5-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (preparada utilizando K a partir de 5-bencil-2,5-diazaspiro[3.5]nonano (WO2008/60767) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonyl (Matrix), Y con Pd(OH) ₂ , J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.68	2.07	443

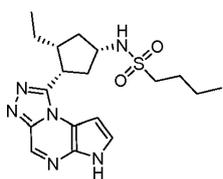
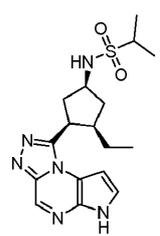
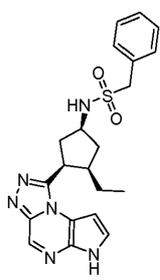
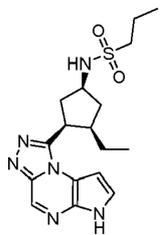
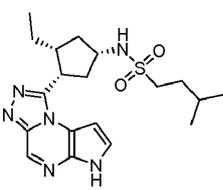
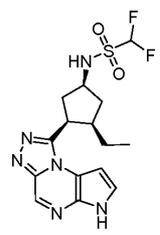
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-tosil-1-((<i>trans</i>)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)octahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-1-il)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando K a partir de (<i>trans</i>)-octahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (WO2009/140320) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.69	1.94	443
				
1-(7-metil-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando K a partir de 7-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo, Ácido clorhídrico (Włodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Henichart, J.-P. Tet. Let., 2007, vol. 48, N° 14 p. 2583 - 2586) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo (Matrix), Y con Pd(OH) ₂ , J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.70	1.97	431
6-tosil-1-(5-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)-2,5-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando K a partir de 2,5-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (WO2008/60767) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.71	2.03	443
3,3,3-trifluoro-N-(1-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)piperidin-3-il)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K 3-aminopiperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (3B-Scientific Corp.) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo (Matrix), E con HCl, J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (Ejemplo N° 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.72	1.76	417

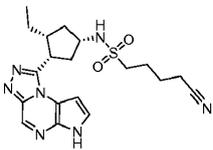
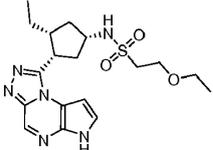
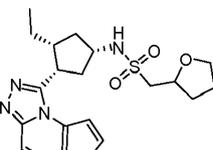
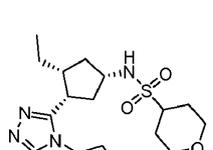
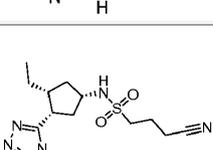
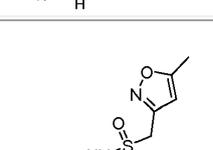
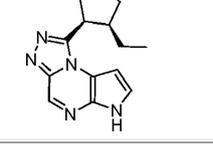
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-tosil-1-(2-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl)-2,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (preparada utilizando K a partir de 2,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de bencilo (Pharmabridge) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonyl (Matrix), Y con Pd(OH) ₂ , J con CDI y clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-yl)metanamina (Ejemplo Nº 5, paso C) con DIEA, OO).		D.1.73	1.91	429
<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-ethyl-5-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-yl)pirrolidin-3-yl)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando K con (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-aminopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1- <i>tert</i> -butilo y 2-metilo, Ácido clorhídrico (Acesys Pharmatech Corp) y cloruro de ciclopropilsulfonyl y TEA, Z con NaOH, A con el Ejemplo Nº 8, paso M, B , E con HCl, X con acetaldehído.		D.1.74*	1.32	376
(<i>cis</i>)-3-ethyl-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-yl)pirrolidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando SSS a partir de <i>N</i> -bencil-1-metoxi- <i>N</i> -((trimetilsilil)metil)metanamina y (<i>Z</i>)-pent-2-enoato de etilo (Lee, R. D.; Kassahun, K.; Abbott, F. S. J. of Pharm. Sci., 1989, vol. 78, Nº 8 p. 667 - 671), TT , Y , M , A , B , E y K con cloruro de ciclopropilmetanosulfonyl y TEA		D.1.75	1.66	375
<i>N</i> -(4-(3-tosil-3H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazin-8-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando III a partir de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (Preparación Nº 12: paso B) y 2-(4-(ciclopropanosulfonamido)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2-oxoetilfosfonato de dietilo (Preparación Nº 24), W , T con reactivo de Lawesson).		D.1.76	1.97	385

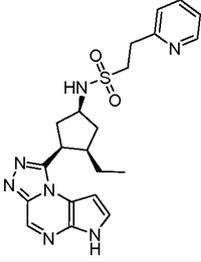
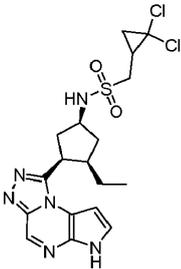
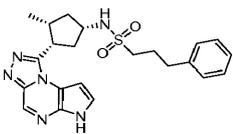
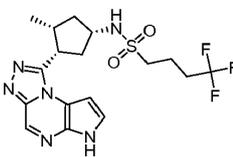
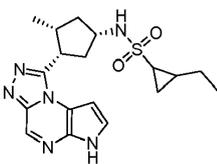
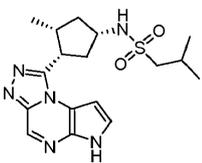
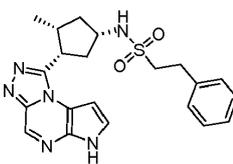
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado partir de 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando G , AA [Tabla 2, Método 3, R _t = 6.1 min, o = ND], y Z , utilizando H , OO , BB , y K a partir de la Preparación N° 6 y TEA)		D.1.77*	1.87 (a)	374
3,3-difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado partir de 4-amino-2-metil-ciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando G , AA [Tabla 2, Método 3, R _t = 6.1 min, o = ND], y Z utilizando H , OO , BB , ZZ y AAA con clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y TEA)		D.1.78*	1.99 (a)	411
3,3,3-trifluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado partir de 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando G , AA [Tabla 2, Método 3, R _t = 6.1 min, o = ND], y Z , utilizando H , OO , BB , y K a partir de cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo [Matrix] y TEA)		D.1.79*	2.00 (a)	416
3,3-difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado partir de 4-amino-2-metil-ciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando G , AA [Tabla 2, Método 3, R _t = 6.1 min, o = ND], y Z utilizando H , OO , BB , ZZ y AAA con clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y TEA)		D.1.80*	2.01 (a)	425
(<i>R</i>)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-sulfonamida (Preparación N° AAA.1)		D.1.81*	2.16 (a)	457

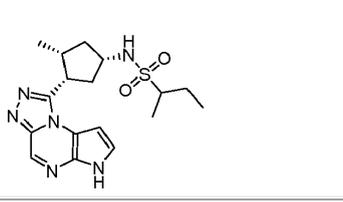
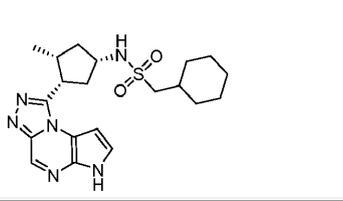
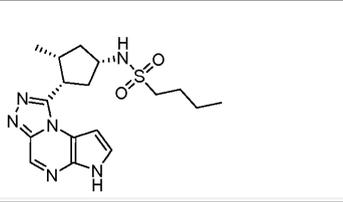
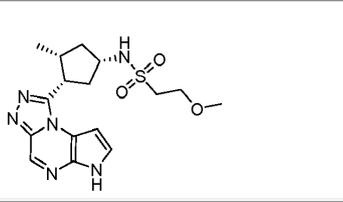
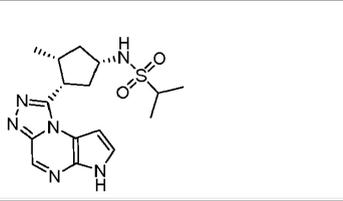
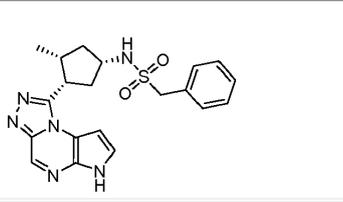
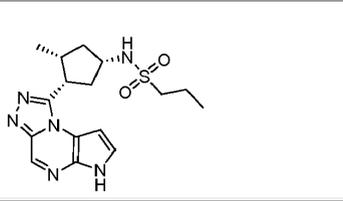
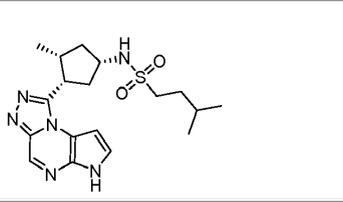
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-etil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada partir del Ejemplo N° 8, paso M, y la Preparación N° EEE.1 utilizando K y TEA)		D.1.82*	1.90 (a)	403
1-etil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado partir de 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando G , AA [Tabla 2, Método 3, R _t = 6.1 min, o = ND], y Z , utilizando H , OO , BB , y K utilizando la Preparación N° EEE. 1 y TEA)		D.1.83*	1.96 (a)	388
1-butil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada partir del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 1-butilciclopropano-1-sulfonilo [preparado partir de la Preparación N° 6, paso A, y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano, KHMDS utilizando KKK , JJJ , y EEE con TEA] utilizando K y TEA)		D.1.84*	2.13 (a)	431
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosilimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° DDD.1)		D.1.85*	1.65 (a)	360
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-ciclopropil-6-tosilimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada partir de la Preparación N° 27 y la Preparación N° OOO .1 utilizando L y DIEA, K.1 con TsCl y NaH, BBB , H con ácido ciclopropanocarboxílico, HATU, y TEA, y DDD con POCl ₃)		D.1.86*	1.74 (a)	400
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosilpirrolo[2,3- <i>b</i>] [1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° SSSS .1)		D.1.87*	1.82 (a)	375

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)pentano-2-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de pentano-2-sulfonilo)		D.1.88	1.88 (b)	405
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-fenilpropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 3-fenilpropano-1-sulfonilo)		D.1.89*	1.98 (b)	453
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-4,4,4-trifluorobutano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfonilo)		D.1.90*	1.85 (b)	445
2-etil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 2-etilciclopropano-1-sulfonilo)		D.1.91	1.81(b)	403
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo)		D.1.92*	1.77 (b)	391
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-feniletanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 2-feniletanosulfonilo)		D.1.93*	1.92 (b)	439
1-ciclohexil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de ciclohexilmetanosulfonilo)		D.1.94*	2.04 (b)	431

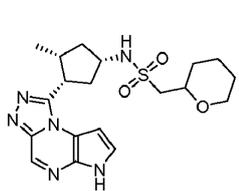
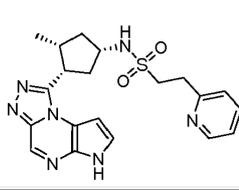
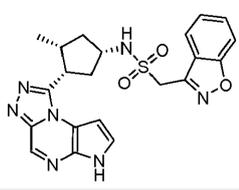
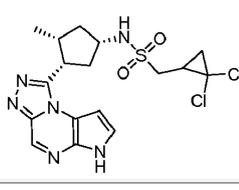
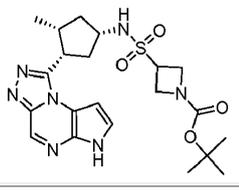
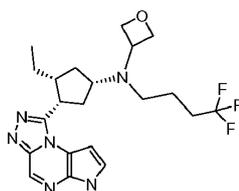
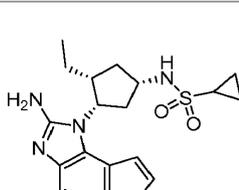
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)butano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de butano-1-sulfonilo)		D.1.95*	1.78 (b)	391
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-2-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de propano-2-sulfonilo)		D.1.96*	1.61 (b)	377
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-fenilmetanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de fenilmetanosulfonilo)		D.1.97*	1.82 (b)	425
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de propano-1-sulfonilo)		D.1.98*	1.64 (b)	377
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metilbutano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 3-metilbutano-1-sulfonilo)		D.1.99*	1.90 (b)	405
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1,1-difluorometanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo Nº 8, paso M, y cloruro de 2-difluorometanosulfonilo)		D.1.100*	1.75 (b)	385

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)butano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 4-cianobutano-1-sulfonilo)		D.1.101*	1.56 (b)	416
2-etoxi- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-etoxietanosulfonilo)		D.1.102*	1.62 (b)	407
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de (tetrahidrofuran-2-il)metanosulfonilo)		D.1.103	1.58 (b)	419
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-sulfonilo)		D.1.104*	1.50 (b)	419
3-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 3-cianopropano-1-sulfonilo)		D.1.105*	1.51 (b)	402
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-(5-metilisoxazol-3-il)metanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de (5-metilisoxazol-3-il)metanosulfonilo)		D.1.106*	1.66 (b)	430
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)metanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de (tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)metanosulfonilo)		D.1.107	1.73 (b)	433

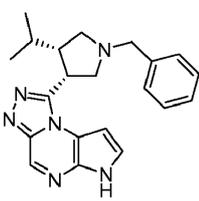
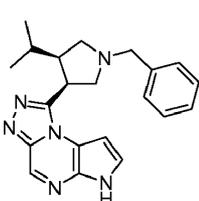
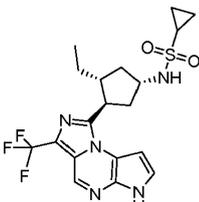
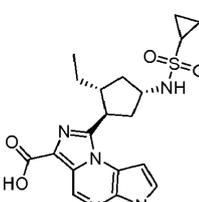
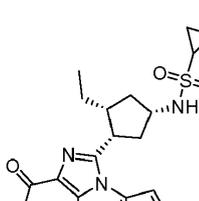
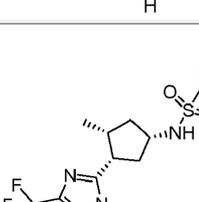
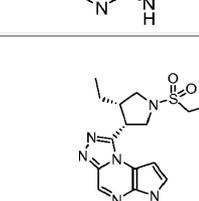
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(piridin-2-il)etanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-(piridin-2-il)etanosulfonilo)		D.1.108*	1.58 (b)	440
1-(2,2-diclorociclopropil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilmetanosulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de -(2,2-dicloro ciclopropil)metanosulfonilo)		D.1.109	1.91 (b)	457
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-fenilpropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 3-fenilpropano-1-sulfonilo)		D.1.110*	1.90 (b)	439
4,4,4-trifluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)butano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfonilo)		D.1.111*	1.76 (b)	431
2-etil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 2-etilciclopropano-1-sulfonilo)		D.1.112	1.70 (b)	389
2-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo)		D.1.113*	1.67 (b)	377
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-feniletanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 2-feniletanosulfonilo)		D.1.114*	1.83 (b)	425

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)butano-2-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y 2-(metilsulfonyl)butano)		D.1.115	1.63 (b)	377
1-ciclohexil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilmetanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de ciclohexilmetanosulfonyl)		D.1.116*	1.94 (b)	417
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)butano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de butano-1-sulfonyl)		D.1.117*	1.67 (b)	377
2-metoxi- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 2-metoxietanosulfonyl)		D.1.118*	1.38 (b)	379
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-2-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de propano-2-sulfonyl)		D.1.119*	1.50 (b)	363
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-fenilmetanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de fenilmetanosulfonyl)		D.1.120*	1.72 (b)	411
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de propano-1-sulfonyl)		D.1.121*	1.53 (b)	363
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metilbutano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 3-metilbutano-1-sulfonyl)		D.1.122*	1.80 (b)	391

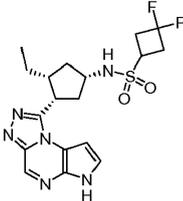
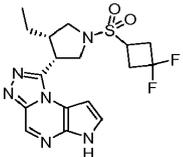
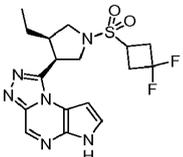
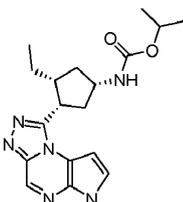
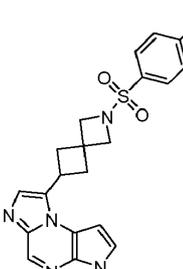
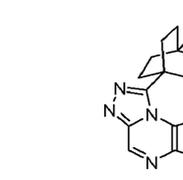
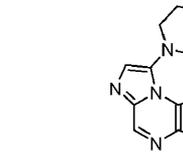
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1,1-difluorometanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de difluorometanosulfonilo)		D.1.123*	1.64 (b)	371
4-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)butano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 4-cianobutano-1-sulfonilo)		D.1.124*	1.45 (b)	402
2-etoxi- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 2-etoxietanosulfonilo)		D.1.125*	1.50 (b)	393
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de (tetrahidrofuran-2-il)metanosulfonilo)		D.1.126	1.46 (b)	405
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-sulfonilo)		D.1.127*	1.39 (b)	405
3-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo)		D.1.128*	1.48 (b)	381
3-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 3-cianopropano-1-sulfonilo)		D.1.129*	1.39 (b)	388
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-(5-metilisoxazol-3-il)metanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de (5-metilisoxazol-3-il)metanosulfonilo)		D.1.130*	1.55 (b)	416

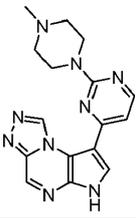
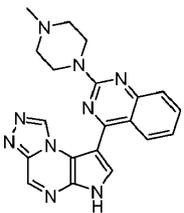
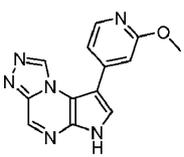
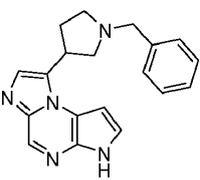
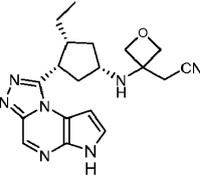
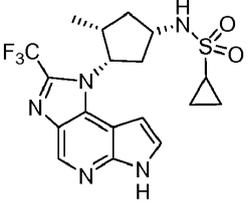
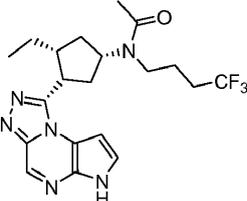
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)metanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de (tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)metanosulfonilo)		D.1.131	1.63 (b)	419
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(piridin-2-il)etanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de 2-(piridin-2-il)etanosulfonilo)		D.1.132*	1.47 (b)	426
1-(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-il)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-ilmetanosulfonilo)		D.1.133*	1.77 (b)	452
1-(2,2-dicloropropil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 19.2 y cloruro de (2,2-diclorociclopropil)metanosulfonilo)		D.1.134	1.81(b)	443
3-(<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)sulfamoyl)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando K de la Preparación N° 19.2 y 3-(clorosulfonil)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo)		D.1.135*	1.78 (b)	476
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -(4,4,4-trifluorobutil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X del Ejemplo N° 8, paso M, con oxetan-3-ona [PharmaBlock R&D], X con 4,4,4-trifluorobutanal [Matrix])		D.1.136*	1.75 (a)	437
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-amino-6-tosilimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° RRRR.1)		D.1.137*	1.30 (a)	389

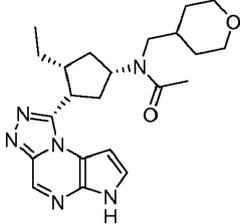
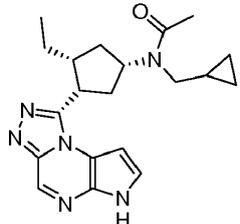
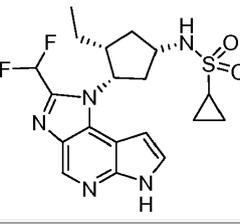
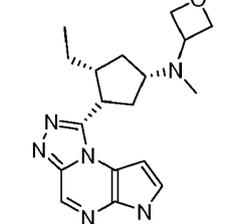
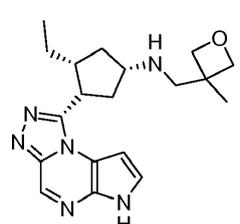
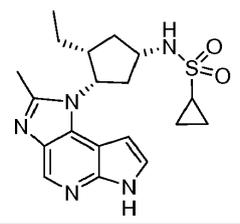
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X del Ejemplo Nº 8, paso M, con oxetan-3-ona [PharmaBlock], y X con 3,3,3-trifluoropropanal [Apollo Sci])		D.1.138*	1.91 (b)	423
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -ciclopropil-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentano-1-sulfonamida (preparada utilizando EEE de la Preparación Nº QQQQ.1; K con ciclopropilamina)		D.1.139	1.53 (b)	375
<i>N</i> -((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-1-(2,2-difluoroetil)-5-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando K a partir de (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1- <i>tert</i> -butil-4-aminopirrolidina-1,2-dicarboxilato ácido clorhídrico (Acesys Pharmatech Corp) y cloruro de ciclopropilsulfonilo, TEA, Z con NaOH, A CON el Ejemplo Nº 1, paso D, HATU y TEA, B con SOCl ₂ y TEA, E con HCl, S con 1,1-difluoro-2-yodoetano)		D.1.140*	1.46 (a)	412
<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-etil-5-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -metilciclopropanosulfonamida (preparada utilizando K con (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1- <i>tert</i> -butil-4-aminopirrolidina-1,2-dicarboxilato Ácido clorhídrico (Acesys Pharmatech Corp) y cloruro de ciclopropilsulfonilo y TEA, Z con NaOH, A con el Ejemplo Nº 1, paso D, HATU y TEA, B , E con HCl, X con acetaldehído, S con yodometano.		D.1.141*	1.44 (a)	390
1-((<i>cis</i>)-1-(ciclopropilsulfonil)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando K con el Ejemplo Nº 36, paso F, cloruro de ciclopropilsulfonilo (Matrix) y TEA)		D.1.142	1.50 (a)	361
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((<i>cis</i>)-1-bencil-4-isopropilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>] [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando A con (el Ejemplo N° 1, paso D) y clorhidrato del ácido (<i>cis</i>)-1-bencil-4-isopropil pirrolidina-3-carboxílico (preparada utilizando SSS con (<i>Z</i>)-4-metilpent-2-enoato de etilo y <i>N</i> -bencil-1-metoxi- <i>N</i> -(trimetilsilil)metil)metanamina (Aldrich)), B con TEA)		D.1.143	0.47 (a)	361
				
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-etil-4-(6-tosil-3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>] pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H con la Preparación N° 32 y la Preparación N° Z.1, OO)		D.1.144*	2.12 (a)	442
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-etil-4-(6-tosil-3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H con la Preparación N° 32 y la Preparación N° Z.1, OO)		D.1.145*	1.59(a)	418
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>] pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H con la Preparación N° 32 y la Preparación N° Z.1, OO)		D.1.146*	1.45 (a)	418
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando Y del Ejemplo N° 24, paso J, K con cloruro de ciclopropilsulfonilo (Matrix), H de la Preparación N° 32 y OO)		D.1.147*	2.03 (a)	428
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparado utilizando K del Ejemplo N° 36, paso F, cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo [Matrix] y TEA)		D.1.148	1.86 (a)	417

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((<i>cis</i>)-4-etil-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando X del Ejemplo N° 36, paso F, 3,3,3-trifluoropropanal [Alfa Aesar], triacetoxiborohidruro de sodio y DIEA)		D.1.149	1.54 (a)	353
4-(2-((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)etil)morfolina (preparada utilizando X del Ejemplo N° 36, paso F, 2-morfolinoacetaldehído [Matrix], triacetoxiborohidruro de sodio y DIEA)		D.1.150	1.35 (a)	370
2-ciclopropil-1-((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)etanona (preparada utilizando H del Ejemplo N° 36, paso F, ácido 2-ciclopropilacético, HATU [Novabiochem] y DIEA)		D.1.151	1.54 (a)	339
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando H del Ejemplo N° 36, paso F, ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético [Astatech], HATU[Novabiochem] y DIEA)		D.1.152	1.54 (a)	383

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,3-difluorociclobutano-1-sulfonamida (preparado utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, la Preparación N° 34 y DIEA)		D.1.153	1.75 (a)	425
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando K del Ejemplo N° 36, paso F, la Preparación N° 34 y DIEA)		D.1.154	1.90 (a)	411
				
isopropil (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato sulfonamida (Preparación N° 35)		D.1.155*	1.74 (b)	357
3-tosil-8-(2-tosil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (Preparación N° KKKK.1)		D.1.156	1.99 (a)	294 (M-H) ⁻
4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Ejemplo N° 9, paso F)		D.1.157	2.72 (r)	283
8-(piperidin-1-il)-3-tosil-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando S del Ejemplo N° 3, paso E, y 1-(bromoacetil)piperidina [ChemBridge], E con HCl, OO.1)		D.1.158	1.78 (a)	242

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (Preparación N° CCCCC.1)		D.1.159	1.00 (a)	336
8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° BBBB.1 y NaOH, GGG.1 con NBS, K.1 con TsCl y NaH, CCCCC con la Preparación N° 40, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), LiCl, CsF y CuI)		D.1.160	1.16 (a)	386
8-(2-metoxipiridin-4-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° BBBB.1 y NaOH, GGG.1 con NBS, K.1 con TsCl y NaH, CCCCC con 2-metoxi-4-(tributylestannil)piridina [Synthonix], tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), LiCl, CsF y CuI)		D.1.161	1.28 (a)	267
8-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-tosil-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando R a partir del ácido 1-bencilpirrolidina-3-carboxílico, S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA)		D.1.162	1.40 (b)	317
2-(3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)oxetan-3-il)acetonitrilo (preparado utilizando YYY de la Preparación N° BB.1* y 2-(oxetan-3-iliden)acetonitrilo (J. Med. Chem, 2010, 53(8) 3227-3246) con base de Hunig)		D.1.163*	1.35 (a)	366
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-2-(trifluorometilo)imidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando L de la Preparación N° 27 y la Preparación N° OOO.1 y DIEA, K con TsCl y NaH, BBB , CCC con TFAA, DDD con HCl)		D.1.164	1.95 (a)	428
<i>N</i> -(3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -(4,4,4-trifluorobutil)acetamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 8, paso M, y 4,4,4-trifluorobutanal [Matrix], CCC con Ac ₂ O)		D.1.165*	1.85 (a)	423

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)acetamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 8, paso M, y tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbaldehído [Pharmacore], CCC con Ac ₂ O)		D.1.166*	1.61 (a)	411
<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 8, paso M, y ciclopropanocarbaldehído, CCC con Ac ₂ O)		D.1.167*	1.73 (a)	367
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-(difluorometil)-6-tosilimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 23, paso I, ácido difluoroacético, HATU y TEA, DDD con TPP)		D.1.168	1.76 (a)	424
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -metiloxetan-3-amina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y <i>N</i> -metiloxetan-3-amina [Synthonix])		D.1.169	1.02 (a)	341
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil- <i>N</i> -((3-metiloxetan-3-il)metil)-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanamina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y (3-metiloxetan-3-il)metanamina [Synthonix])		D.1.170	1.11 (a)	355
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(2-metil-6-tosilimidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando CCC del Ejemplo N° 23, paso I, y Ac ₂ O, DDD con TPP)		D.1.171	1.53 (a)	358

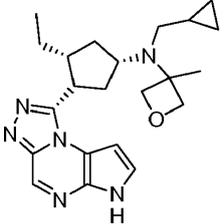
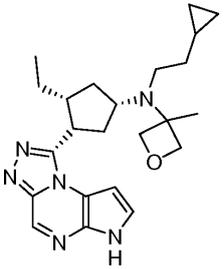
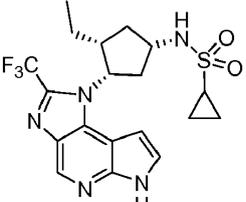
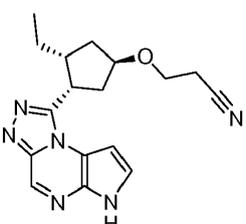
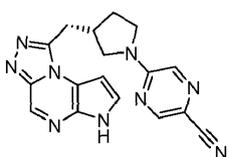
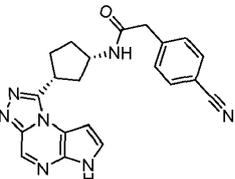
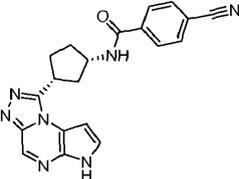
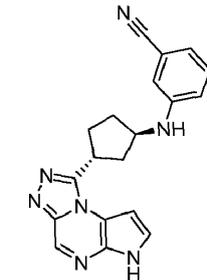
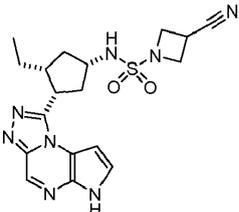
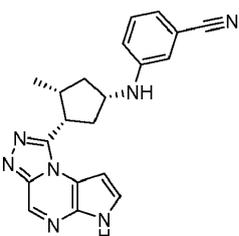
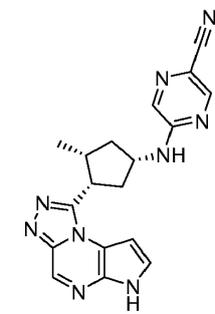
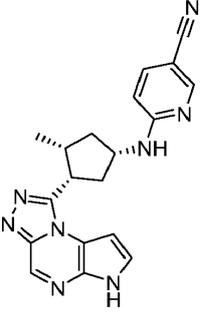
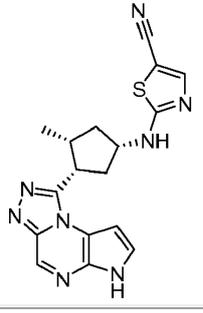
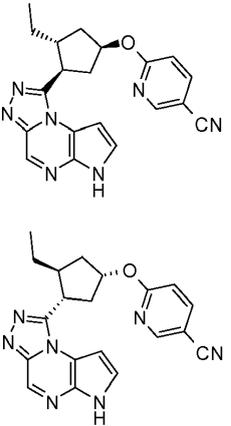
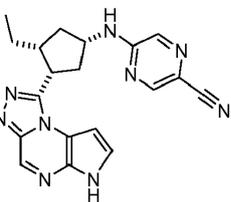
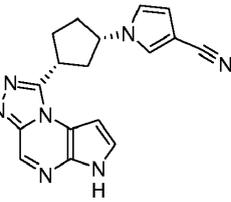
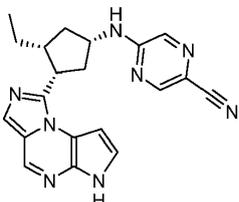
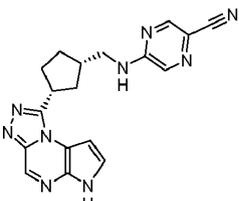
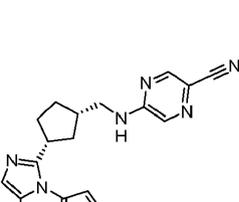
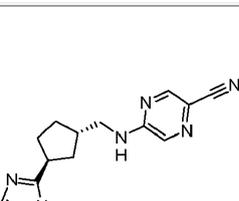
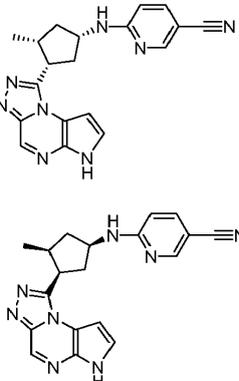
Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metiloxetan-3-amina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y 3-metiloxetan-3-amina [Synthonix], X usando ciclopropanocarbaldéido)		D.1.172	1.23 (a)	395
<i>N</i> -(2-ciclopropiletil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metiloxetan-3-amina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y 3-metiloxetan-3-amina [Synthonix], X usando 2-ciclopropilacetaldéido [Anichem])		D.1.173	1.40 (a)	409
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando CCC del Ejemplo N° 23, paso I, y TFAA, DDD con HCl)		D.1.174	1.95 (a)	442
3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)propanonitrilo (preparada utilizando YYY del Ejemplo N° 41, paso I, y acilonitrilo, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con cloruro de tionilo y TEA)		D.1.175	1.72 (b)	325

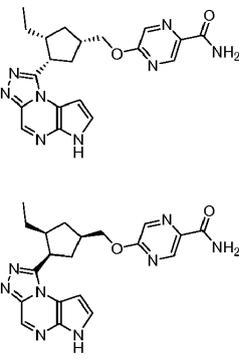
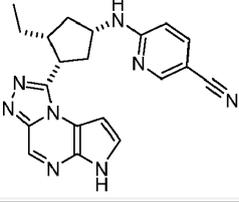
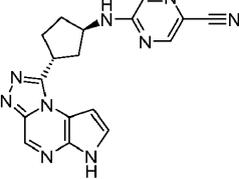
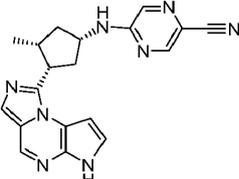
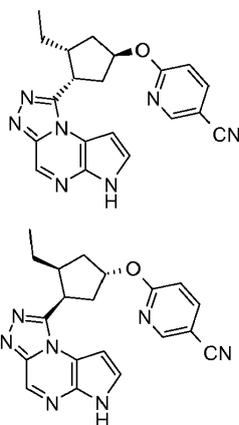
Tabla D.2 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general D con Na₂CO₃

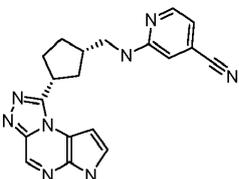
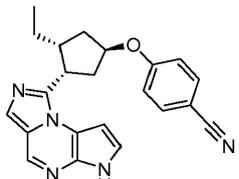
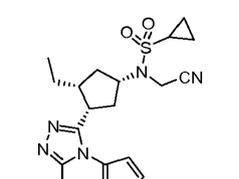
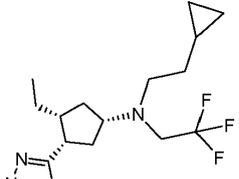
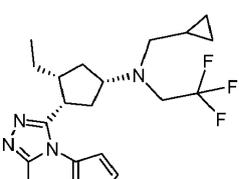
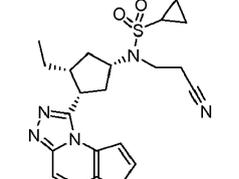
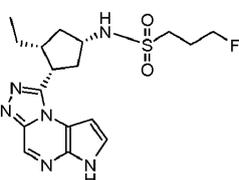
Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(<i>S</i>)-5-(3-((6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo (Preparación N° L.1)		D.2.1*	1.46 (b)	346
2-(4-cianofenil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (preparada utilizando E de la Preparación N° B.1 con HCl y H con ácido 4-cianofenilacético, EDC y DIEA)		D.2.2*	1.20 (c)	386

Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)benzamida (preparada utilizando E de la Preparación N° B.1 con HCl, H con ácido 4-cianobenzoico, EDC y DIEA)		D.2.3*	1.16 (c)	372
3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)benzocarbonitrilo (preparado utilizando PP con el Ejemplo N° 2, paso F, ácido 3-cianofenilborónico y DIEA)		D.2.4*	1.91 (a)	344
3-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (preparada utilizando DD con el Ejemplo N° 8, paso M, cloruro de 3-cianoazetidina-1-sulfonilo [preparado a partir de CC con		D.2.5*	1.82 (a)	415
clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo (Astatech) y DIEA] y TEA)				
3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-benzocarbonitrilo (preparado utilizando PP de la Preparación N° 19.2, ácido 3-cianofenilborónico y DIEA)		D.2.6*	2.04 (a)	358
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 19.2, 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm] y DIEA)		D.2.7*	1.89 (a)	360
6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-nicotinonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 19.2, 5-ciano-2-fluoropiridina [Matrix] y DIEA)		D.2.8*	1.81 (a)	359

Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-tiazol-5-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 19.2, 2-clorotiazol-5-carbonitrilo [ArkPharm] y DIEA)		D.2.9*	1.89 (a)	365
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)nicotinonitrilo y 6-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-nicotinonitrilo (preparado utilizando II a partir de 6-hidroxicotinonitrilo [Asta Tech], Preparación N° FF.1 y DEAD)		D.2.10	2.01 (b)	374
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 8, paso M, y 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm] y DIEA)		D.2.11*	1.94 (a)	374
1-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonitrilo (Preparación N° 4)		D.2.12*	1.92 (a)	318
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando H del Ejemplo N° 8,		D.2.13*	2.10 (a)	373

Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
paso K, del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y TEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), BB con HCl, L con 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm] y DIEA)				
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando M a partir de ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(aminometil)ciclopentanocarboxílico (AFID), A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, C con TEA, L con 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm] y DIEA)		D.2.14*	1.79 (a)	360
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)pirazina-2-carbonitrilo y 5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando M a partir de ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(aminometil)ciclopentanocarboxílico (AFID), H del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y TEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), E con HCl, L con 5-cloropirazina-2-carbonitrilo [ArkPharm] y DIEA)		D.2.15*	1.84 (a)	359
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)pirazina-2-carbonitrilo y 5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando M a partir de ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(aminometil)ciclopentanocarboxílico (AFID), H del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y TEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), L con 5-cloropirazina-2-carbonitrilo [ArkPharm] y DIEA)		D.2.16*	1.73 (a)	359
6-(<i>cis</i> -3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-nicotinonitrilo (preparado utilizando Y de la Preparación N° 46 con Pd(OH) ₂ sobre C , Z con NaOH, M , A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, C con TEA, L con 6-fluornicotinonitrilo [Matrix] y DIEA)		D.2.17	1.74 (a)	359
5-((<i>cis</i> -3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metoxi)-pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando P de la Preparación N° 11 con LAH, JJ con 2-cloro-5-ciano pirazina [ArkPharm], TT con HCl, A del Ejemplo N° 1,		D.2.18	1.81 (a)	407

Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
paso D, con HATU y TEA, B con TEA)				
6-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-nicotinonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 8, paso M, y 6-fluornicotinonitrilo [Matrix] y DIEA)		D.2.19*	2.02 (a)	373
5-((1R,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 2, paso F, 5-cloropirazina-2-carbonitrilo [ArkPharm] y DIEA)		D.2.20*	1.57 (b)	346
5-((1S,3R,4S)-3-metil-4-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 19.2, 2-cloropirazina-2-carbonitrilo [Ark Pharm] y DIEA)		D.2.21*	1.97 (b)	359
6-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-nicotinonitrilo y 6-((1S,3S,4R)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-nicotinonitrilo (preparado utilizando II a partir de 6-hidroxinicotino-nitrilo [Asta Tech], Preparación N° FF.1 y DEAD)		D.2.22	1.99 (b)	374
2-(((1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)isonicotinonitrilo (preparado utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, la Preparación N° M.1, HATU y TEA, B con TEA; L con 2-fluoroisonicotinonitrilo)		D.2.23*	1.69 (a)	359

Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (preparado a partir de clorhidrato de 5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y la Preparación N° GG.1 usando HH con TMA y DIEA, II con 4-ciano fenol, DEAD, PPh ₃ y TEA, y Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II))		D.2.24	2.28 (a)	372
<i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando S.1 a partir de <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [WO2009152133A1] y 2-yodoacetoneitrilo)		D.2.25*	1.74 (a)	414
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-ciclopropiletil)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)ciclopentanamina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 con 2,2,2-trifluoroetanamina, X con 2-ciclopropilacetaldehído [Anichem])		D.2.26*	2.49 (a)	421
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-ciclopropilmetil)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)ciclopentanamina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 con 2,2,2-trifluoroetanamina, X con ciclopropanocarbaldéido)		D.2.27*	2.31 (a)	407
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-sulfonamida (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de ciclopropanosulfonilo; YYY a partir de acrilonitrilo con DBU)		D.2.28*	1.70 (b)	428
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanamina (preparada utilizando K del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo [Handel])		D.2.29*	1.5 (b)	395

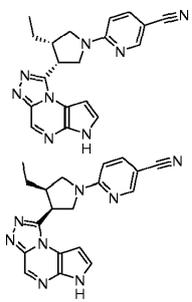
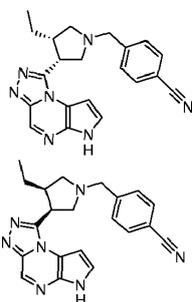
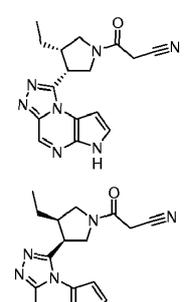
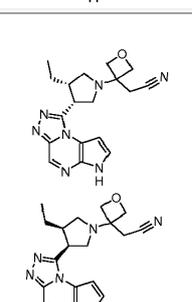
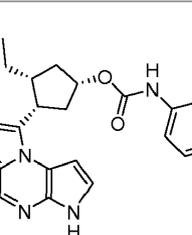
Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando L del Ejemplo N° 36, paso F, 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix] y TEA)		D.2.30	1.81 (a)	359
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando X del Ejemplo N° 36, paso F, 4-formilbenzonitrilo, triacetoxiborohidruro de sodio y DIEA)		D.2.31	1.53 (a)	372
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando H del Ejemplo N° 36, paso F, ácido 2-cianoacético, HATU (Novabiochem) y DIEA)		D.2.32	1.49 (a)	324
clorhidrato de 1-((<i>cis</i>)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando YYY del Ejemplo N° 36, paso F, (oxetan-3-ilideno)acetonitrilo [J. Med. Chem, 2010, 53, 3227-3246] y DIEA)		D.2.33	1.55 (a)	352
fenilcarbamato de (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilo (preparado utilizando WWW del Ejemplo N° 42, paso N, y fenilamida)		D.2.34*	2.04 (b)	391

Tabla D.3 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general D con Na₂CO₃ seguido de NaOH

Sulfonamida	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(ciclopropilmetilamino)-4-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (preparada utilizando TTTT de la Preparación N° 29 y ciclopropilmetanamina)		D.3.1*	1.71 (a)	420
3-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(oxetan-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (preparada utilizando TTTT de la Preparación N° 29 y oxetan-3-amina [Synthonix])		D.3.2*	1.55 (a)	422
3-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (Preparación N° TTTT.1)		D.3.3*	1.58 (a)	462
3-(ciclopropilamino)-4-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (preparada utilizando TTTT de la Preparación N° 29 y ciclopropilamina)		D.3.4*	1.65 (a)	406

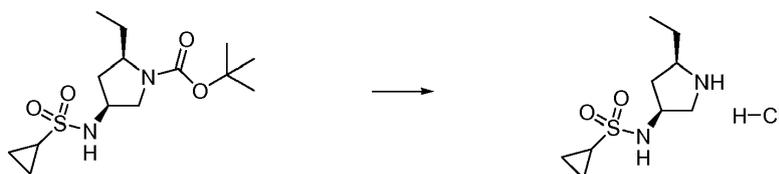
Procedimiento general E: Escisión ácida de una amina protegida con Boc

5 A una solución de una amina protegida con Boc (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, 1,4-dioxano o MeOH) se le agrega TFA o HCl (preferentemente HCl 4 N en 1,4-dioxano, 2-35 equiv, preferentemente 2-15 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 20-100 °C (preferentemente entre temperatura ambiente y aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 1-6 h). En cualquiera de los casos, cuando está presente un grupo lábil a los ácidos adicional (por ejemplo, un éster t-butílico), este grupo también se puede escindir durante la reacción. Opcionalmente, también se puede agregar TFA o HCl

10 (preferentemente HCl 4 N en solución de 1,4-dioxano, 2-35 equiv, preferentemente 2-15 equiv) a la mezcla de reacción en los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC. Una vez que la reacción ha procedido hasta un nivel aceptable, la mezcla de reacción se puede concentrar al vacío para proporcionar la amina como una sal. Alternativamente, la reacción se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc, DCM o 1,4-dioxano) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado,

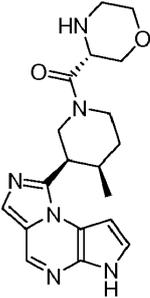
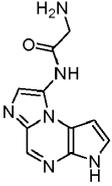
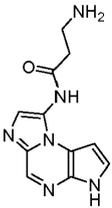
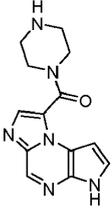
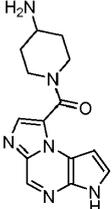
15 preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La capa acuosa se puede extraer opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a presión reducida para dar el compuesto deseado.

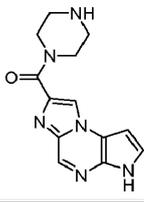
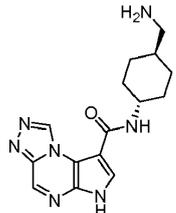
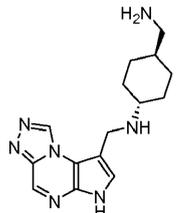
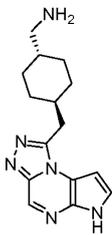
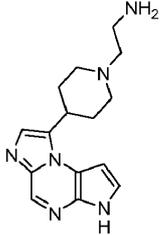
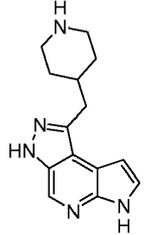
20 Preparación N° E.1: clorhidrato de N-((3S,5R)-5-etilpirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida



5 A una solución de (2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.95 g, 2.98 mmol, Preparación N° 15) en 1,4-dioxano (7.5 mL) se le agregó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 7.46 mL, 29.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar clorhidrato de *N*-((3*S*,5*R*)-5-etilpirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida crudo (0.38 g, 50%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 0.63$ min; MS m/z : 219 (M+H)⁺.

Tabla E.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general E con HCl

Amina protegida con Boc	Producto	N° de Ej.	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(<i>R</i>)-3-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carbonil)morfolina-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando H del Ejemplo N° 5, paso J, y ácido (<i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico [Tyger] con EDC•HCl y DIEA)		E.1.1*	1.16 (b)	369
2-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-ilamino)-2-oxoetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando H de la Preparación N° OO.1.1, ácido <i>tert</i> -butoxicarbonilaminoacético [TCI], HATU y TEA, D con NaOH)		E.1.2	1.72 (r)	231
3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando H de la Preparación N° OO.1.1, ácido 3- <i>tert</i> -butoxicarbonilaminopropiónico, HATU y TEA, D con NaOH)		E.1.3	2.09 (r)	245
4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina-8-carbonil)piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando D de la Preparación N° YYYY.1 y NaOH, H con éster <i>tert</i> -butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico [Tyger], EDC, HOBT y TEA)		E.1.4	2.75 (r)	271
1-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina-8-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando D de la Preparación N° YYYY.1 y NaOH, H con éster <i>tert</i> -butílico del ácido piperazina-1-carboxílico, EDC, HOBT y TEA)		E.1.5	2.81 (r)	285
4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-7-carbonil)piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando D de la Preparación N° 37 y NaOH, H con éster <i>tert</i> -butílico del ácido piperazina-1-carboxílico, EDC, HOBT y TEA)		E.1.6	2.68 (r)	271

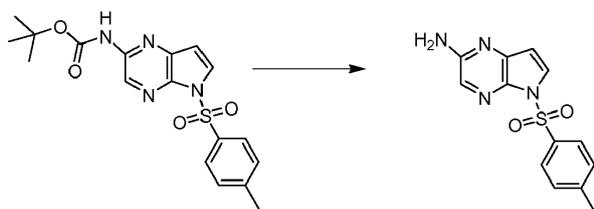
Amina protegida con Boc	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
(<i>trans</i> -4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina-8-carboxamido)ciclohexil)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (Preparación N° LL.1.1)		E.1.7	0.74 (a)	314
(<i>trans</i> -4-((6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8-il)metilamino)ciclohexil)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (Preparación N° X.1.1)		E.1.8	2.66 (r)	300
(<i>trans</i> -4-((6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (Preparación N° ZZZZ.1)		E.1.9	1.01 (a)	285
2-(4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando R a partir de ácido 1-(benciloxycarbonil)piperidina-4-carboxílico (Matrix), S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH, F , X con 2-oxoetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo)		E.1.10	2.28 (r)	285
4-((3,6-dihidropirazolo[4,3- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando XX de la Preparación N° XXXX.1)		E.1.11	1.30 (a)	256

Procedimiento general E.1: Escisión ácida de una amina protegida con Boc

5 A una solución de una amina protegida con Boc (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, 1,4-dioxano, MeOH o THF) se le agrega un ácido como TFA, HCl o H₃PO₄ (preferentemente H₃PO₄, 1-50 equiv, preferentemente 5-10 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 20-100 °C (preferentemente entre

temperatura ambiente y aproximadamente 65 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 1-6 h). En cualquiera de los casos, cuando está presente un grupo lábil a los ácidos adicional (por ejemplo, un éster *t*-butílico), este grupo también se puede escindir durante la reacción. Opcionalmente, se puede agregar más TFA, HCl o H₃PO₄ a la mezcla de reacción en los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC. Una vez que la reacción ha procedido hasta un nivel aceptable, la mezcla de reacción se puede concentrar al vacío para proporcionar la amina como una sal. Alternativamente, la reacción se puede enfriar hasta aproximadamente -10-25 °C antes de la adición de una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado, Na₂CO₃ acuoso saturado o K₃PO₄ acuoso, preferentemente K₃PO₄ acuoso) y opcionalmente particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc, DCM, THF o 1,4-dioxano). La capa acuosa se puede extraer opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Preparación N° E.1.1 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-amina



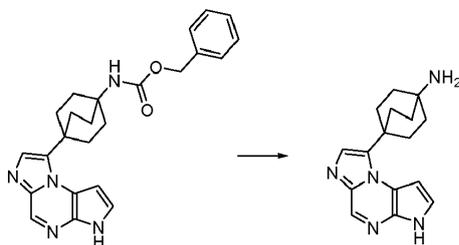
A una solución de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (12.35 g, 31.8 mmol, Ejemplo N° 3, paso E) en THF (35 mL) se le agregó H₃PO₄ (20.16 mL, 350 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 65 °C. Después de alrededor de 90 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó una solución de K₃PO₄ (29.0 mL, 350 mmol) en agua (100 mL). Un precipitado blanco se separó por filtración. La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-amina cruda (8.58 g, 94%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.85 min; MS *m/z*: 289 (M+H)⁺.

Procedimiento general F: Desprotección de una amina protegida con Cbz utilizando HBr en AcOH

A una amina protegida con Cbz (preferentemente 1 equiv) se le agrega HBr en AcOH (40-400 equiv, preferentemente 70-90 equiv de HBr al 33% en AcOH) a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) y la mezcla se agita a esta temperatura durante alrededor de 5-45 min (preferentemente alrededor de 10 min). El precipitado se recoge por filtración y se lava exhaustivamente con un solvente orgánico como Et₂O, EtOAc, 1,4-dioxano, THF o MeCN (preferentemente EtOAc o MeCN) para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general F

Preparación N° F.1: bromhidrato de 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina.



Se disolvió 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de bencilo (0.22 g, 0.529 mmol, preparado utilizando **Z** de la Preparación N° N.1 y NaOH, **R** con diazometano, **S** del Ejemplo N° 3, paso E, **T** con reactivo de Lawesson y **D** con NaOH) en HBr (33% en AcOH, 10 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 10 min a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con EtOAc (30 mL) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó exhaustivamente con MeCN y se secó para dar bromhidrato de 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.16 g, 83%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.67 min; MS *m/z* 282 (M+H)⁺.

Tabla F.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general F con HBr en AcOH

Amina protegida con Cbz	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclohexilcarbamato de bencilo (preparado utilizando N a partir de ácido (<i>cis</i>)-4-aminociclohexanocarboxílico con 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo y Na ₂ CO ₃ , R con (trimetilsilil)diazometano, S con Ejemplo N° 3, paso E, E con HCl, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH)		F.1.1	0.48 y 0.69 (a)	256
4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclohexilcarbamato de bencilo (preparado utilizando N a partir de ácido (<i>cis</i>)-4-aminociclohexanocarboxílico con 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo y Na ₂ CO ₃ , R con (trimetilsilil)diazometano, S con Ejemplo N° 3, paso E, E con HCl, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH)		F.1.2	2.77 (r)	256
3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (preparado utilizando R a partir de ácido 1-(benciloxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (Astatech), S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA)		F.1.3	2.83 (r)	228
4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (preparado utilizando R a partir de ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (Matrix), S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA)		F.1.4	2.82 (r)	242

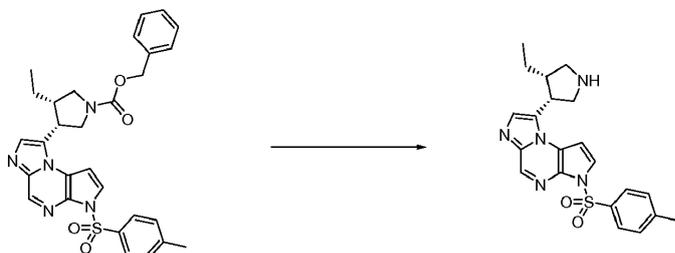
Procedimiento general F.1: Desprotección de una amina protegida con Cbz utilizando HBr en AcOH

- 5 A una amina protegida con Cbz (preferentemente 1 equiv) se le agrega HBr en ácido acético (5-400 equiv, HBr al 33% en AcOH) a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) y la mezcla se agita a esta temperatura durante alrededor de 0.5-5 h (preferentemente alrededor de 1 h). La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: El precipitado se recoge por filtración y se lava exhaustivamente con un solvente orgánico como Et₂O, EtOAc, 1,4-dioxano, THF o MeCN (preferentemente EtOAc o MeCN) para dar el compuesto deseado. Método 2: La mezcla de reacción se diluye con agua y un solvente orgánico adecuado (como Et₂O). Las capas se agitan durante un período corto y la capa orgánica se decanta. Esto se repite (3-10 veces) y la capa orgánica se desecha. La capa acuosa se basicifica con una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado) y se extrae con un solvente orgánico adecuado (como EtOAc, DCM o Et₂O). Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio y concentrar al vacío o secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general F.1

Preparación N° F.1.1: 8-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

20



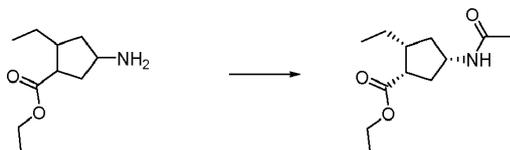
5 A una solución de (cis)-3-etil-4-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (0.838 g, 1.541 mmol, preparado utilizando **E** del Ejemplo N° 36, paso D, con TFA, **N**, **R**, **S.1** con el Ejemplo N° 3, paso E, y **T** con reactivo de Lawesson) se le agregó una solución de HBr (2.50 mL, 15.19 mmol, 33% en ácido acético). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La reacción se diluyó con Et₂O (50 mL) y agua (20 mL). Las capas se agitaron durante alrededor de 3 min, la capa orgánica se decantó y después el procedimiento se repitió 5 veces. La capa acuosa se enfrió hasta aproximadamente 0 °C se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) hasta aproximadamente pH 7. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL), se combinó, y se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón. El sólido se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con agua (3 × 20 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 8-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.453, 61%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.73 min; MS *m/z*: 410 (M+H)⁺.

15 Procedimiento general G: Formación de una acetamida

15 A una solución de una amina (preferentemente 1 equiv) en piridina (5-25 equiv, preferentemente 10 equiv) a aproximadamente 0-25 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) se le agrega Ac₂O (2-10 equiv, preferentemente 5 equiv). Si la reacción se enfría, la agitación se continuó a la menor temperatura durante alrededor de 5-30 min (preferentemente 10-15 min) y después se calienta hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 1-24 h (preferentemente 2-16 h), la reacción se concentra a presión reducida y se particiona entre un solvente orgánico como EtOAc o DCM (preferentemente EtOAc) y un ácido acuoso como HCl acuoso (1-6 N, preferentemente 1 N). Las capas se separan y la capa orgánica se lava opcionalmente con ácido acuoso como HCl acuoso (1-6 N, preferentemente 1 N), base acuosa como NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃ acuoso (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado), y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se seca después en MgSO₄ anhidro, se filtra a través de una almohadilla de Florisil® mientras se lava con más solvente orgánico como EtOAc o DCM (preferentemente EtOAc), y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general G

30 Preparación N° G.1*: (1*S*,2*R*,4*S*)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



35 Una solución de 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (49.0 g, 264 mmol, Ejemplo N° 8, paso I) en piridina (214 mL, 2645 mmol) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se le agregó Ac₂O (125 mL, 1322 mmol) y se continuó agitando a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 15 min. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y se le agregaron EtOAc (500 mL) y HCl acuoso (1 N, 200 mL). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con HCl acuoso (1 N, 200 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 200 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (150 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Florisil® mientras se lavaba con EtOAc (600 mL), y se concentró a presión reducida para dar un sólido blancuzco (52 g) que se purificó utilizando el Procedimiento general **AA** (Tabla 2, Método **24**, R_t = 8.2 min, o = positivo) para dar (1*S*,2*R*,4*S*)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (20.3 g, 34%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.82 min; MS *m/z*: 228 (M+H)⁺.

45 Tabla G.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general G

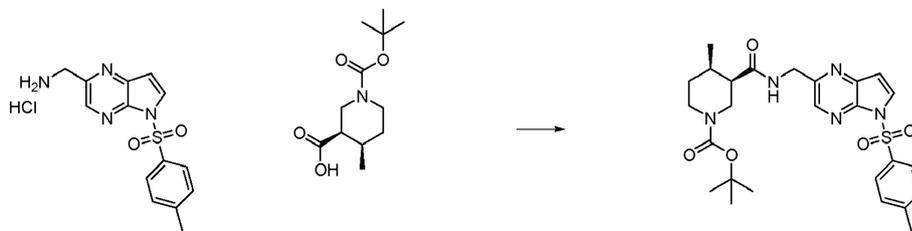
Amina	Producto	Ej. #	R _t min (Table 1, Method)	<i>m/z</i> ESI ⁺ (M+H) ⁺
N-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando K a partir de (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1- <i>tert</i> -butil-4-aminopirrolidina-1,2-dicarboxilato ácido clorhídrico (Acesys Pharmatech Corp) y cloruro de ciclopropilsulfonilo, TEA, Z con NaOH, A con HATU y TEA, B con SOCl ₂ y TEA, E con HCl.		G.1.1*	1.13	390

Procedimiento general H: Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina

5 A una solución o suspensión de un ácido carboxílico (1-5 equiv, preferentemente 1.0 equiv) y una amina o una sal de amina (1-5 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, DCE, THF o 1,4-dioxano, preferentemente DCM) se le agrega un reactivo de acoplamiento peptídico (como BOP-Cl, IBCF, HATU o EDC•HCl, preferentemente HATU, 1-10 equiv, preferentemente 1-1.5 equiv), una base (como TEA, DIEA o piridina, preferentemente DIEA, 0-20 equiv, preferentemente 3 equiv). Después la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min a 24 h (preferentemente alrededor de 45 min-16 h). La mezcla de reacción se procesa después usando uno de los métodos siguientes. Método 1: La mezcla de reacción se diluye con agua o NaHCO₃ acuoso saturado. Se separan las capas. La capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. La capa orgánica (o las capas orgánicas combinadas) se lavan opcionalmente con agua, solución saturada de NaHCO₃ y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción cruda se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con un solvente adecuado (como EtOAc, MeOH o DCM, preferentemente MeOH), y se concentra a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción cruda se purifica directamente por cromatografía sin un procesamiento posterior.

Ilustración del Procedimiento general H

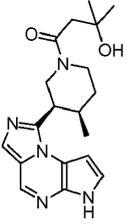
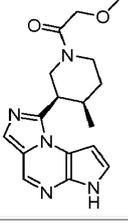
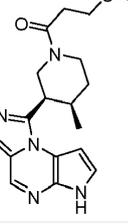
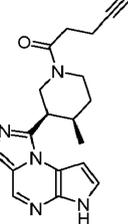
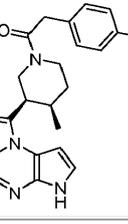
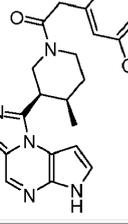
20 **Preparación N° H.1*:** (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

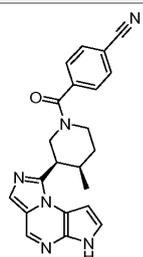
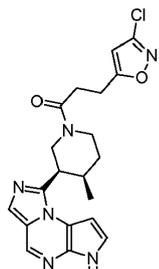
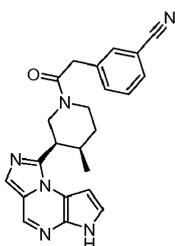
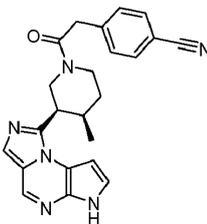
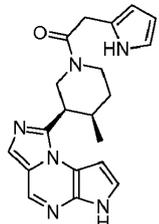
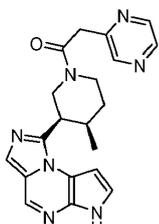


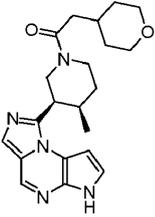
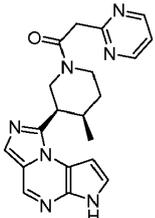
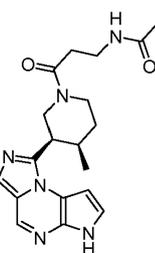
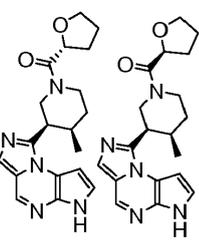
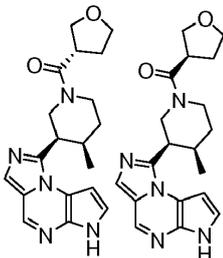
25 A una suspensión densa de clorhidrato de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (34.0 g, 100 mmol, Ejemplo N° 5, paso C), ácido (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (24.43 g, 100 mmol, Ejemplo N° 5, paso F) y HATU (38.2 g, 100 mmol) en DCM (700 mL) se le agregó DIEA (52.6 mL, 301 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 45 min. La reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g) utilizando 33-100% de EtOAc en heptanos para dar (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (53 g, 96%) como una espuma amarilla pálida: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.40 min; MS *m/z*: 528 (M+H)⁺.

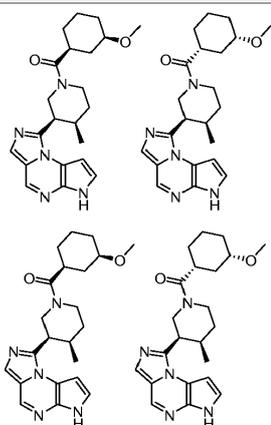
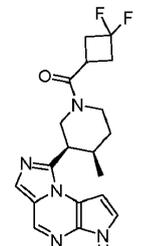
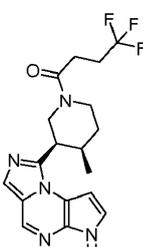
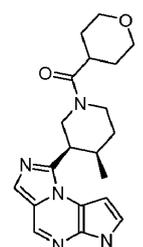
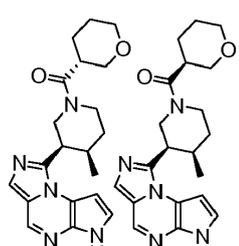
35 **Tabla H.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general H con EDC•HCl y DIEA**

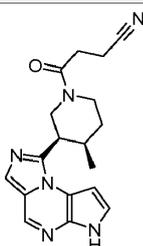
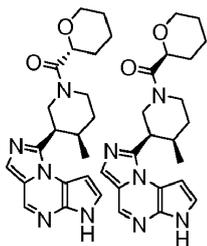
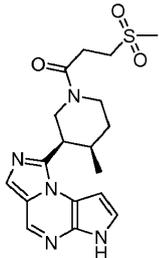
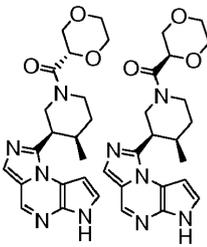
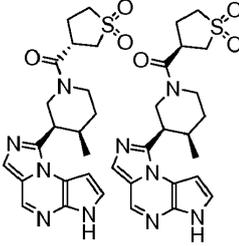
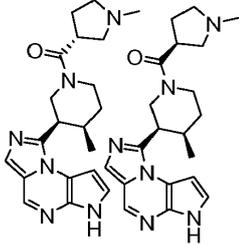
Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico		H.1.1*	1.82 (b)	402
ácido 3,3,3-trifluoropropanoico		H.1.2 *	1.68 (b)	366

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (Fluka)		H.1.3*	1.49 (b)	356
ácido 2-metoxiacético		H.1.4*	1.39 (b)	328
ácido 3-metoxipropanoico		H.1.5*	1.44 (b)	342
ácido pent-4-inoico (Fluka)		H.1.6*	1.59 (b)	336
ácido 2-(4-clorofenil)acético		H.1.7*	1.90 (b)	408
ácido 2-(3-clorofenil)acético		H.1.8*	1.91 (b)	408
ácido 4-cianobenzoico		H.1.9*	1.68 (b)	385

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
ácido 3-(3-cloroisoxazol-5-il)propanoico (Matrix)		H.1.10*	1.78 (b)	413
ácido 2-(3-cianofenil)acético		H.1.11*	1.71 (b)	399
ácido 2-(4-cianofenil)acético		H.1.12*	1.70 (b)	399
ácido 2-(1H-pirrol-2-il)acético (Tyger)		H.1.13*	1.62 (b)	363
ácido 2-(pirazin-2-il)acético (Astatech)		H.1.14*	1.37 (b)	376
ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético		H.1.15*	1.49 (b)	382

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(Astatech)				
ácido 2-(pirimidin-2-il)acético (Caymen Chemical)		H.1.16*	1.56 (b)	376
ácido 3-acetamidopropanoico		H.1.17*	1.29 (b)	369
ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico		H.1.18*	1.45 (b)	354
ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico		H.1.19*	1.43 (b)	354
ácido 3-metoxiciclohexanocarboxílico		H.1.20*	1.62, 1.69 (b)	396

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (Waterstone)		H.1.21*	1.75 (b)	374
ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (Matrix)		H.1.22*	1.78 (b)	380
ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (Matrix)		H.1.23*	1.75 (b)	368
ácido tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (Chem Impex)		H.1.24*	1.74 (b)	368
ácido 3-cianopropanoico (Tyger)		H.1.25*	1.65 (b)	337

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
ácido tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (Acella Chembio Co.)		H.1.26*	1.76 (b)	368
ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (Enamine)		H.1.27*	1.36 (b)	390
ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico (Enamine)		H.1.28*	1.41 (b)	370
ácido tetrahidrotiofeno-3-carboxílico-1,1-dióxido		H.1.29*	1.41 (b)	402
ácido 1-metilpirrolidina-3-carboxílico (Chembridge)		H.1.30*	1.18 (b)	367

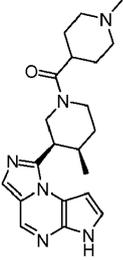
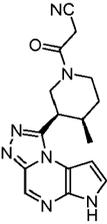
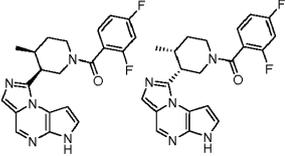
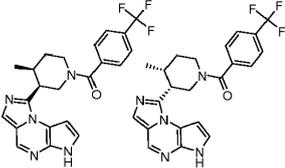
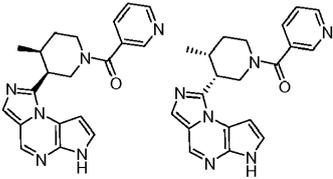
Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (Astatech)		H.1.31*	1.19 (b)	381

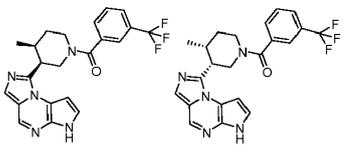
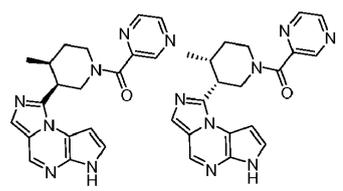
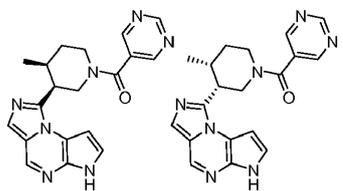
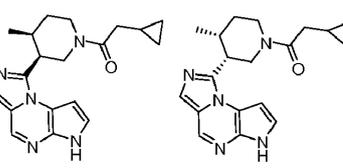
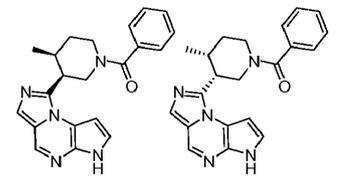
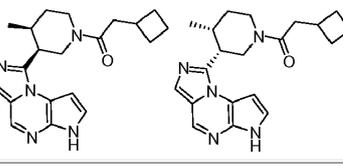
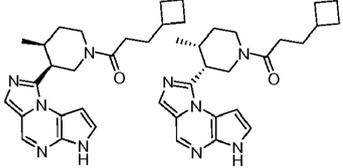
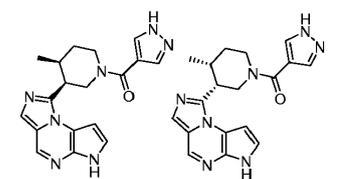
Tabla H.2 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D y el Ejemplo N° 5, paso F, HATU Y DIEA; B con DIEA; D con NaOH; E con HCl) usando el Procedimiento general H con EDC·HCl y DIEA

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
ácido 2-cianoacético		H.2.1 *	1.23 (b)	324

5

Tabla H.3 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-(*cis*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° Q.1 con NaOH, y E con HCl 4 N en 1,4-dioxano) usando el Procedimiento general H con HATU y DIEA

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
ácido 2,4-difluorobenzoico		H.3.1	1.79 (b)	396
ácido 4-(trifluorometil)benzoico		H.3.2	1.96 (b)	428
ácido nicotínico		H.3.3	1.41 (b)	361
ácido 3-(trifluorometil)benzoico		H.3.4	1.97 (b)	428

Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
ácido pirazina-2-carboxílico		H.3.5	1.40 (b)	362
ácido pirimidina-5-carboxílico [Frontier Scientific]		H.3.6	1.37 (b)	362
ácido 2-ciclopropilacético [Lancaster]		H.3.7	1.62 (b)	338
ácido benzoico		H.3.8	1.69 (b)	360
ácido 2-ciclobutilacético [Beta Pharmaceuticals]		H.3.9	1.78 (b)	352
ácido 3-ciclobutilpropanoico [ChemBridge]		H.3.10	1.91 (b)	366
ácido 1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		H.3.11	1.32 (b)	350
ácido 1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico [Oakwood]		H.3.12	1.34 (b)	350

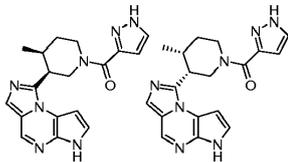
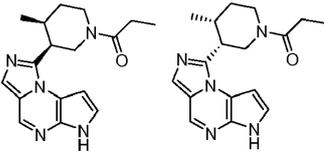
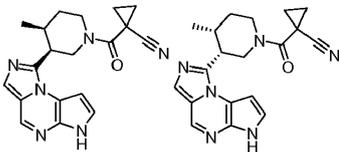
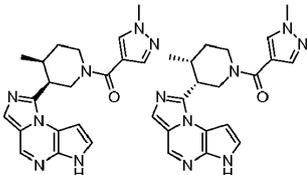
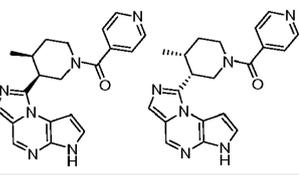
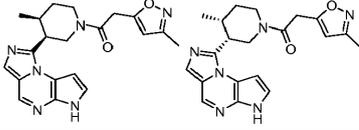
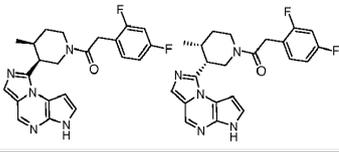
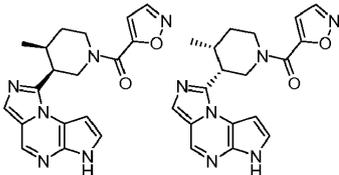
Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
ácido propiónico		H.3.13	1.49 (b)	312
ácido 1-cianociclopropanocarboxílico		H.3.14	1.60 (b)	349
ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico		H.3.15	1.37 (b)	364
ácido isonicotínico		H.3.16	1.44 (b)	361
ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético		H.3.17	1.52 (b)	379
ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético		H.3.18	1.84 (b)	410
ácido isoxazol-5-carboxílico		H.3.19	1.52 (b)	351

Tabla H.4 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 6, paso H) usando el Procedimiento general H con EDC·HCl y DIEA

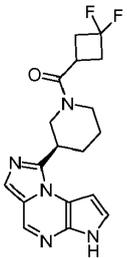
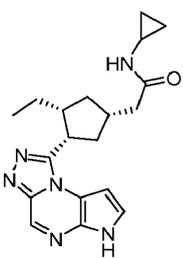
Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (Waterstone)		H.4.1*	1.86 (b)	360

Tabla H.5 Ejemplos preparados a partir de ciclopropanamina (Aldrich) usando el Procedimiento general H con HATU y TEA

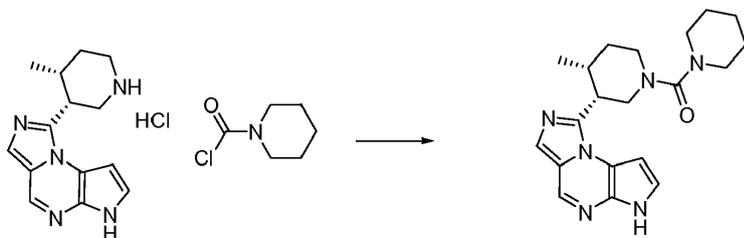
Ácido carboxílico	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método a)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
ácido 2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acético (Ejemplo W.1.2)		H.5.1	1.45	353

5 Procedimiento general I: Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo

A un matraz que contiene una amina o una sal de amina (1 equiv) en un solvente orgánico (como THF o 1,4-dioxano, preferentemente THF) se le agrega una base (como DIEA o TEA, preferentemente TEA [3-5 equiv, preferentemente 4 equiv]) y se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 0-30 min (preferentemente alrededor de 5 min) y después se le agrega un cloruro de carbamoilo (0.5-2 equiv, preferentemente 0.75 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 0-90 °C (preferentemente aproximadamente 45 °C) durante alrededor de 2-24 h (preferentemente alrededor de 18 h). Se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida. El material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general I

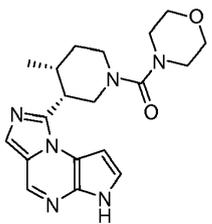
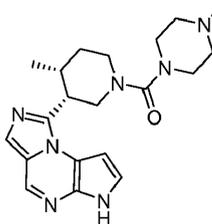
Ejemplo N° 1.1.1*: ((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)(piperidin-1-il)metanona



Se cargó un balón con clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.050 g, 0.17 mmol, Ejemplo N° 5, paso J), TEA (0.10 mL, 0.69 mmol) en THF (1.6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min a temperatura ambiente y después se le agregó cloruro de piperidina-1-carbonilo (0.019 g, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con agua (3 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se

purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método f) para dar ((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)(piperidin-1-il)metanona (0.018 g, 8%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.80 min; MS m/z 367 (M+H)⁺.

5 **Tabla I.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general I con TEA**

Cloruro de carbamoilo	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de morfolina-4-carbonilo		1.1.2*	1.48 (b)	369
clorhidrato de cloruro de 4-metil-1-piperazinacarbonilo		1.1.3*	1.22 (b)	382

10 **Tabla I.2 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-(*cis*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° Q.1 con NaOH, y E con HCl 4 N en 1,4-dioxano) usando el Procedimiento general I con TEA**

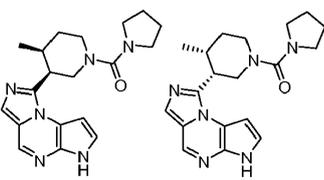
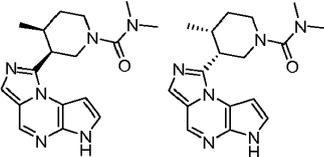
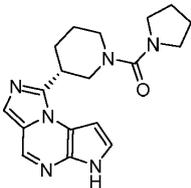
Cloruro de carbamoilo	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo		1.2.1	1.63 (b)	353
cloruro de dimetilcarbamoilo		1.2.2	1.52 (b)	327

Tabla I.3 Ejemplo preparado a partir de clorhidrato de (R)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 6, paso H) usando el Procedimiento general I con TEA

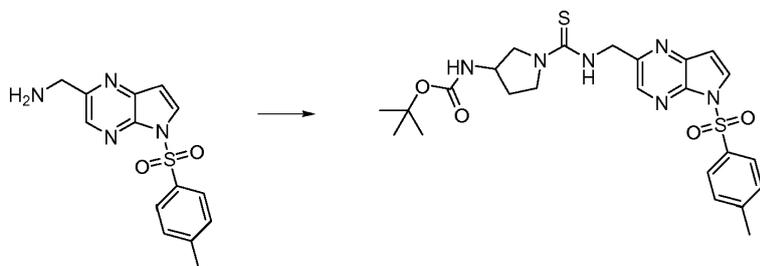
Cloruro de carbamoilo	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo		1.3.1*	1.53 (b)	339

Procedimiento general J: Formación de una urea o una tiourea utilizando CDI o tiocarbonildiimidazol, respectivamente

5 A una solución o suspensión densa de una amina o sal de amina (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente DCM) a aproximadamente -20-40 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) se le agrega una base orgánica, como TEA, DIEA o piridina (preferentemente TEA) (1-10 equiv, preferentemente 1-3 equiv) seguida de CDI o 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.5-2 equiv, preferentemente 1 equiv). Después de alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 0.5-1 h), se agrega una segunda amina o sal de amina (1-10 equiv, preferentemente 3 equiv) pura o como una solución o una suspensión densa en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente DCM). La reacción se mantiene a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 10-60 min (preferentemente alrededor de 15-30 min) y después se permite que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 12-16 h), la mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como EtOAc, DCM o 1,4-dioxano) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). Opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se particiona como antes. En cualquiera de los casos, la capa acuosa se extrae después opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio y concentrar al vacío o secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a presión reducida para dar el compuesto deseado. Los compuestos intermedios y finales preparados a través de este procedimiento general se pueden purificar opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes.

Preparación N° J.1: 1-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo

25



30 A una solución de clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (0.50 g, 1.5 mmol, Ejemplo N° 5, paso C) en DCM (10 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó TEA (0.226 mL, 1.62 mmol). A la mezcla de reacción homogénea se le agregó una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.29 g, 1.6 mmol) en DCM (10 mL). Después de alrededor de 30 min, se agregó a la mezcla de reacción una suspensión densa de pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.83 g, 4.4 mmol, TCI) en DCM (10 mL). Después de agitar durante alrededor de 20 min, se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante alrededor de 15 h, se agregó a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-40% de EtOAc en DCM para dar 1-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,54 g, 69%) como un cristal amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.37 min; MS m/z: 531 (M+H)⁺.

Procedimiento general J.1: Formación de una urea o una tiourea utilizando CDI o tiocarbonildiimidazol, respectivamente

40

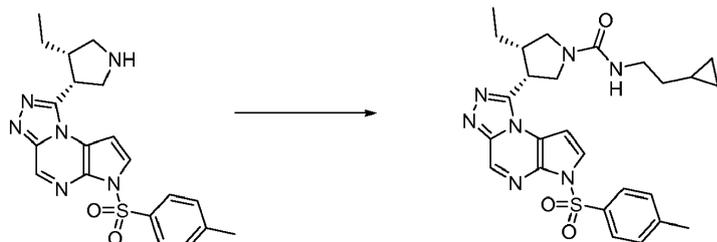
45 A una solución o suspensión densa de una amina o sal de amina (1-3 equiv, preferentemente 1-2 equiv) en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente DMF) a aproximadamente 20-80 °C (preferentemente aproximadamente 65 °C) se le agrega opcionalmente una base orgánica, como TEA, DIEA o piridina (preferentemente TEA) (1-10 equiv, preferentemente 1-5 equiv) seguida de CDI o 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.5-2 equiv, preferentemente 1 equiv). Después de alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 1-3 h), se agrega una segunda amina o sal de amina (1-10 equiv, preferentemente 1-3 equiv) pura o como una solución o una suspensión densa en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente DMF). La reacción se mantiene a aproximadamente 20-80 °C (preferentemente aproximadamente 65 °C) durante alrededor de 2-24 h (preferentemente alrededor de 3 h). Si la mezcla de reacción se calienta, se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como EtOAc, DCM o 1,4-dioxano) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). Opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se particiona como antes. En cualquiera de los casos, la capa acuosa se extrae después opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio y concentrar al vacío o secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a

55

presión reducida para dar el compuesto deseado. Opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo purifica directamente.

Ilustración del Procedimiento general J.1

5 **Preparación N° J.1.1: (*cis*)-*N*-(2-ciclopropiletil)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida**



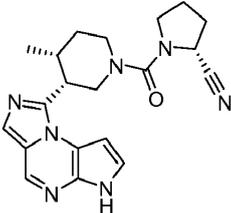
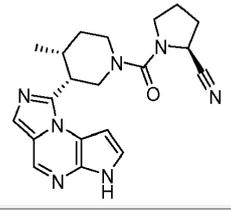
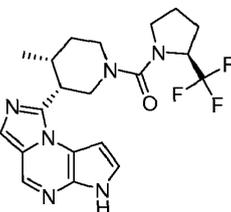
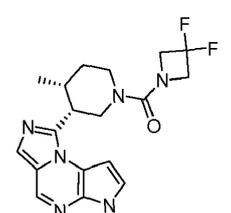
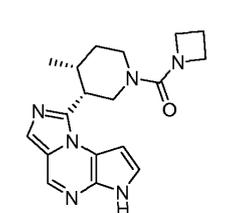
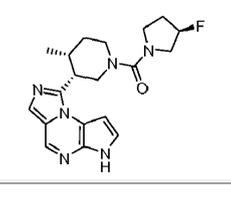
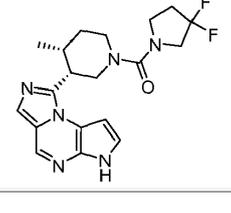
10 A una solución de 2-ciclopropiletanamina (0.068 g, 0.804 mmol, Oakwood) en DMF (3 mL) se le agregó CDI (0.150 g, 0.926 mmol). La solución se agitó a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó 1-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.250 g, 0.609 mmol, Ejemplo N° 36, paso F) y la mezcla de reacción se continuó calentando a aproximadamente 65 °C. Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar (*cis*)-*N*-(2-ciclopropiletil)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (0.238 g, 64%) como producto: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.17$ min; MS m/z : 522 (M+H)⁺.

20 **Tabla J.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((*cis*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° Q.1 con NaOH, y E con HCl 4 N en 1,4-dioxano) usando el Procedimiento general J con CDI**

Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo [AstaTech Inc]		J.1.1	1.48 (b)	364
2-aminoacetonitrilo		J.1.2	1.37 (b)	338

25 **Tabla J.2 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general J con CDI**

Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
clorhidrato de pirrolidina-3-carbonitrilo [Tyger]		J.2.1*	1.51 (b)	378
clorhidrato de (R)-pirrolidina-2-carbonitrilo [AstaTech Inc]		J.2.2*	1.61 (b)	378

Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
clorhidrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrilo [AstaTech Inc]		J.2.3*	1.63 (b)	378
(S)-2-(trifluorometil)pirrolidina		J.2.4*	1.99 (b)	421
clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina		J.2.5*	1.71 (b)	375
azetidina		J.2.6*	1.51 (b)	339
clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina		J.2.7*	1.59 (b)	371
clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina		J.2.8*	1.71 (b)	389
(R)-pirrolidin-2-ilmetanol		J.2.9*	1.45 (b)	383

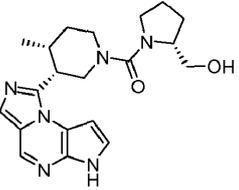
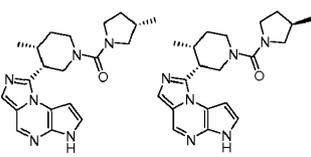
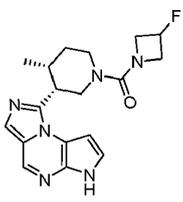
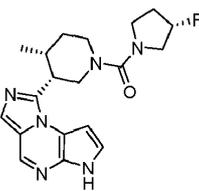
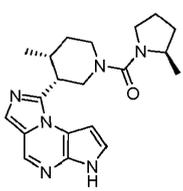
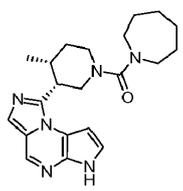
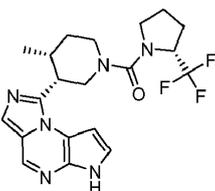
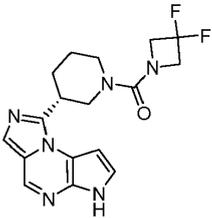
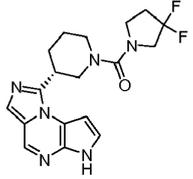
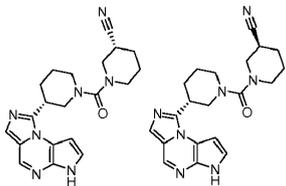
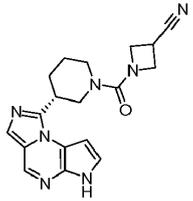
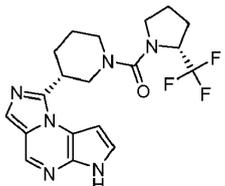
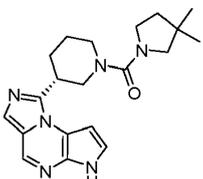
Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
3-metilpirrolidina [Tyger]		J.2.10*	1.75 (b)	367
clorhidrato de 3-fluoroazetidina [Parkway Scientific]		J.2.11*	1.53 (b)	357
clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina		J.2.12*	1.56 (b)	371
(R)-2-metilpirrolidina		J.2.13*	1.74 (b)	367
hexametenimina		J.2.14*	1.87 (b)	381
(R)-2-(trifluorometil)pirrolidina		J.2.15*	2.03 (b)	421

Tabla J.3 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de (R)-1-(piperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (Ejemplo N° 6, paso H) usando el Procedimiento general J con CDI y piridina

Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina		J.3.1*	1.56 (b)	361

Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina		J.3.2*	1.60 (b)	375
piperidina-3-carbonitrilo [ChemBridge-BB]		J.3.3*	1.55 (b)	378
clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo [AstaTech Inc]		J.3.4*	1.36 (b)	350
(R)-2-(trifluorometil)pirrolidina		J.3.5*	1.76 (b)	407
clorhidrato de 3,3-dimetilpirrolidina [Matrix Scientific]		J.3.6*	1.75 (b)	367
clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina		J.3.7*	1.71 (b)	389
piperidina-4-carbonitrilo [Oakwood]		J.3.8*	1.48 (b)	378

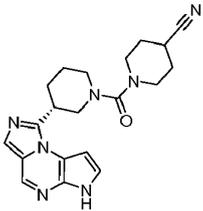
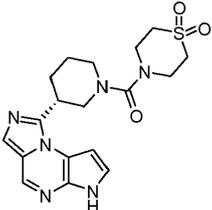
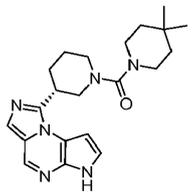
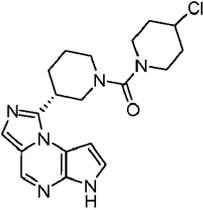
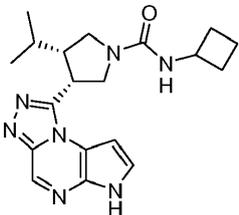
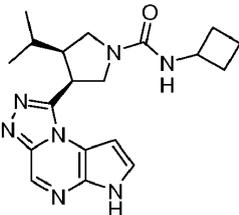
Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
1,1-dióxido de tiomorfolina [TCI-Europe]		J.3.9*	1.31 (b)	403
clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina [Matrix Scientific]		J.3.10*	1.93 (b)	381
clorhidrato de 4-cloropiperidina [AstaTech Inc]		J.3.11*	1.72(b)	387

Tabla J.4 Ejemplos preparados a partir de 1-((3R,4S)-4-isopropilpirrolidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando Y del Ejemplo N° D.1.143) usando el Procedimiento general J con CDI

Amina o clorhidrato de amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
Ciclobutanamina (Aldrich)	 	J.4.1	1.58 (a)	368

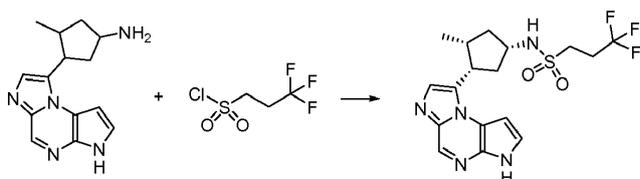
5

Procedimiento general K: Formación de una sulfonamida a partir de una amina

A una mezcla de una amina o una sal de amina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como THF, DMA, DCM o DMF (preferentemente DMF) se le agrega una base orgánica como TEA o DIEA (1-10 equiv, preferentemente 2-4 equiv) o una base acuosa como NaHCO₃ acuoso saturado (5-20 equiv, preferentemente 5-10 equiv) (preferentemente una base orgánica) y un cloruro de sulfonilo (0.9-3 equiv, preferentemente 1-1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -10-25 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 0.5-150 h (preferentemente alrededor de 144 h). Opcionalmente, se puede agregar otra base (1-10 equiv) y/o cloruro de sulfonilo (0.4-2 equiv) en cualquier momento durante el tiempo de reacción. La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: La reacción se diluye con agua y se extrae con un solvente orgánico como DCM o EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción cruda se purifica por HPLC preparativa directamente o luego de la adición de un solvente orgánico como MeOH o DMF o un tampón acuoso como NH₄OAc 50 mM con o sin concentración de la mezcla a presión reducida previamente. Método 3: El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se particiona entre un solvente orgánico como DCM o EtOAc (preferentemente EtOAc) y agua. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 4: La reacción se diluye con agua y el sólido resultante se recoge por filtración al vacío.

20 Ilustración del Procedimiento general K

Ejemplo N° K.1: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida



Se agregó gota a gota clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (0.194 g, 0.987 mmol, Matrix) a una solución de TEA (0.31 mL, 2.2 mmol) y 3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (0.28 g, 1.1 mmol, Preparación N° 53) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 144 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y agua (20 mL de cada uno). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando el Procedimiento general AA (Tabla 2, Método 9, R_t = 17.7 min, o = negativo) para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (0.021 g, 4.6%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.79 min; MS *m/z* 416 (M+H)⁺.

Tabla K.1 Ejemplos preparados a partir de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Preparación N° 19.1) usando el Procedimiento general K

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de 5-metilisoxazol-4-sulfonilo [Maybridge]		K.1.1*	1.91 (a)	402

Tabla K.2 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-(*cis*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° Q.1 con NaOH, y E con HCl 4 N en 1,4-dioxano) usando el Procedimiento general K

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de ciclopropanosulfonilo		K.2.1	1.66 (b)	360

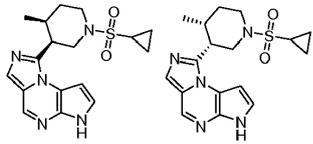
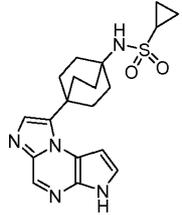
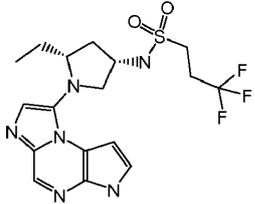
Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				

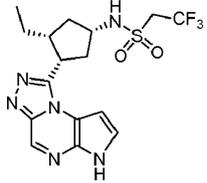
Tabla K.3 Ejemplos preparados a partir de bromhidrato de 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Preparación N° F.1) usando el Procedimiento general K

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de ciclopropanosulfonilo		K.3.1	1.59 (a)	386

5 Tabla K.4 Ejemplos preparados a partir de bromhidrato de (3*S*,5*R*)-5-etil-1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)pirrolidina-3-amina (Preparación N° TTT.1) usando el Procedimiento general K

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix)		K.4.1*	1.86 (a)	431

10 Tabla K.5 Ejemplos preparados a partir de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (preparada a partir del Ejemplo N° 8, paso M, usando D) usando el Procedimiento general K

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de 2,2,2-trifluoroetano-1-sulfonilo		K.5.1	1.89 (a)	417

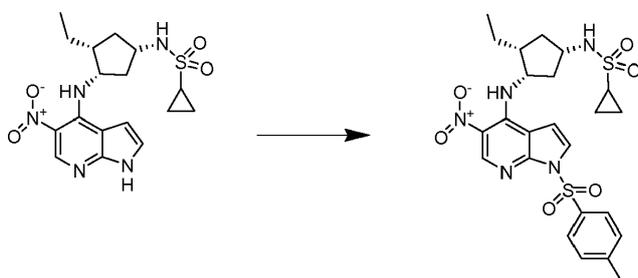
Procedimiento general K.1: Formación de una sulfonamida a partir de una amina o un heterociclo que contiene nitrógeno (condiciones adicionales)

- 15 A una mezcla de una amina, una sal de amina o un heterociclo que contiene nitrógeno (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como THF, DMA, DCM o DMF (preferentemente DMF) se le agrega una base orgánica como TEA o DIEA (1-10 equiv, preferentemente 2-4 equiv) o una base acuosa como NaHCO₃ acuoso saturado (5-20 equiv, preferentemente 5-10 equiv) o una base inorgánica como NaH (1-10 equiv, preferentemente 1-3 equiv) y un cloruro de sulfonilo (0.9-3 equiv, preferentemente 1-1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -10-25 °C (preferentemente a aproximadamente 0 °C) durante alrededor de 5 min-150 h (preferentemente alrededor de 90 min). Opcionalmente, se puede agregar otra base (1-10 equiv) y/o cloruro de sulfonilo (0.4-2 equiv) en cualquier momento durante el tiempo de reacción. En los casos en que hay un halógeno presente, el halógeno se
- 20

puede eliminar y se puede obtener el alqueno. La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: La reacción se diluye con agua y se extrae con un solvente orgánico como DCM o EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con una base acuosa saturada y solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción cruda se purifica directamente por HPLC preparativa o luego de la adición de un solvente orgánico como MeOH o DMF o un tampón acuoso como NH₄OAc 50 mM con o sin concentración de la mezcla a presión reducida previamente. Método 3: El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se particiona entre un solvente orgánico como DCM o EtOAc (preferentemente EtOAc) y agua. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 4: La reacción se diluye con agua y el sólido resultante se recoge por filtración al vacío.

Ilustración del Procedimiento general K.1

15 **Preparación N° K.1:** *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



20 A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (Ejemplo N° 23, paso G) (0.123 g, 0.314 mmol) en DMF (3.0 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (al 60% en aceite mineral, 0.015 g, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min. Se le agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0.060 g, 0.314 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Se agregó NaH (al 60% en aceite mineral, 0.007 g, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 10 min. Se agregó NaH (al 60% en aceite mineral, 0.005 g, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 min. Se agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0.012 g, 0.063 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante de 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)-ciclopropanosulfonamida (0.218 g) como un aceite rojo anaranjado que contenía 40 moles % de DMF y 1 equiv de EtOAc: LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.88 min; MS *m/z* 548 (M+H)⁺.

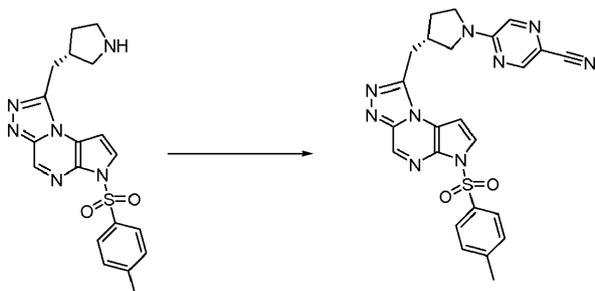
Procedimiento general L: Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina

35 A un recipiente para microondas o a un balón se le agrega una amina o una sal de amina (preferentemente 1 equiv), un haluro de arilo o de heteroarilo (1-10 equiv, preferentemente 1.5 equiv), un solvente (como MeCN, *n*-PrOH, *n*-BuOH, tolueno, DMSO, DMF o EtOH, preferentemente *n*-PrOH [microondas] o DMF [calentamiento térmico]), y una base (como K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA o DIEA, preferentemente TEA, DIEA o K₂CO₃, 1-5 equiv, preferentemente 2-4 equiv). La mezcla de reacción se calienta térmicamente a aproximadamente 40-220 °C (preferentemente aproximadamente 65 °C) durante alrededor de 0.5-16 h (preferentemente alrededor de 8.5 h) o se somete a un calentamiento en microondas a aproximadamente 100-200 °C (preferentemente aproximadamente 130-150 °C) durante alrededor de 0.5-8 h (preferentemente alrededor de 0.5-2 h). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, la reacción se puede volver a someter a calentamiento térmico a aproximadamente 40-220 °C (preferentemente aproximadamente 65 °C) durante alrededor de 0.5-8 h (preferentemente alrededor de 1-2 h) o calentamiento en microondas a aproximadamente 120-200 °C (preferentemente aproximadamente 130-150 °C) durante alrededor de 1-8 h más (preferentemente alrededor de 0.5-2 h) con una adición opcional de más haluro de arilo o heteroarilo (1-10 equiv, preferentemente 1.5 equiv) y/o base (como K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA o DIEA, preferentemente TEA, DIEA o K₂CO₃, 1-5 equiv, (preferentemente 2-4 equiv). Este proceso se repite hasta que la reacción no procede más. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: La reacción se concentra a presión reducida. Método 2: Una mezcla de reacción que contiene un precipitado se puede filtrar para recoger el compuesto deseado, mientras se lava opcionalmente con uno o más solventes orgánicos como Et₂O, DCM y/o éter de petróleo. Método 3: La mezcla de reacción se diluye con un solvente orgánico como MeOH, se le agrega gel de sílice, y la mezcla se concentra a presión reducida para prepararla para la separación por cromatografía con carga de sólido. Método 4: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida antes de la adición de un solvente orgánico como EtOAc o DCM y después se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o

MgSO₄ anhidro, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 5: Se agrega un solvente orgánico como EtOAc o DCM con la adición opcional de agua o solución saturada de cloruro de sodio y las capas se separan. La capa acuosa se extrae después opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio o agua, se secan en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidro, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general L

Preparación N° L.1: (S)-5-(3-((6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo



Una mezcla de (S)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.160 g, 0.404 mmol, preparada utilizando **B** de la Preparación N° A.1 y **E** con HCl), 2-cloro-5-cianopirazina (0.084 g, 0.60 mmol, ArkPharm) y DIEA (0.28 mL, 1.6 mmol) en *n*-PrOH (2.0 mL) se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 30 min (250 psi de presión máxima, 10 min de tiempo máximo de rampa, 200 watts de potencia máxima). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó DCM (20 mL). La solución se lavó con agua (20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en DCM (10 mL), se adsorbió en gel de sílice (1 g), y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% de EtOAc para dar un sólido rosado. El material se trituró con una mezcla de EtOAc (10 mL) y 10% de MeOH en DCM (10 mL). Este material insoluble se recogió por filtración para dar (S)-5-(3-((6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo como un sólido blancuzco (0.056 g, 27%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.34 min; MS *m/z*: 500 (M+H)⁺.

Tabla L.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-(*cis*)-4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (preparada utilizando **D** de la Preparación N° Q.1 con NaOH, y **E** con HCl 4 N en 1,4-dioxano) usando el Procedimiento general L

Haluro de heteroarilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
6-cloropiridazina-3-carbonitrilo [ArkPharm]		L.1.1	1.68(b)	359
2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm]		L.1.2	1.81 (b)	359
6-cloronicotinonitrilo		L.1.3	1.88 (b)	358
2-clorotiazol-5-carbonitrilo [ArkPharm]		L.1.4	1.84 (b)	364

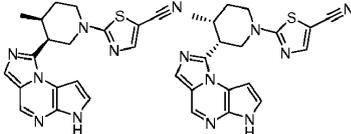
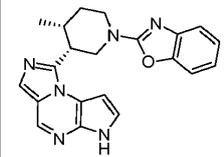
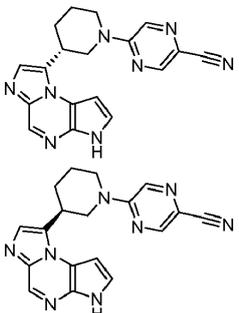
Haluro de heteroarilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				

Tabla L.2 Ejemplo preparado a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general L

Haluro de heteroarilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-clorobenzoxazol [TCI America]		L.2.1 *	1.94 (b)	373

- 5 **Tabla L.3 Ejemplos preparados a partir de bromhidrato de (*R*)-8-(piperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina y bromhidrato de (*S*)-8-(piperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 3, paso G) usando el Procedimiento general L**

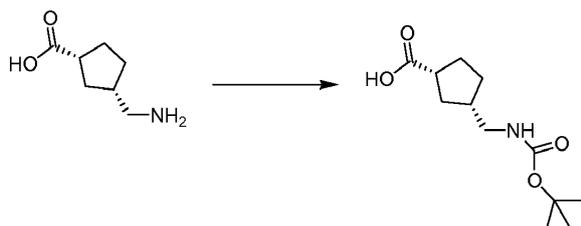
Cloruro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm]		L.3.1	1.71 (a)	345

Procedimiento general M: Protección de una amina con Boc

- 10 A una solución de una amina o sal de amina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo MeCN, 1,4-dioxano o THF, preferentemente THF) se le agrega una base acuosa como Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ o NaHCO₃ (2-20 equiv, preferentemente 2-10 equiv de Na₂CO₃) o una base orgánica como TEA o DIEA (1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv de TEA) seguida de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1-3.0 equiv, preferentemente 1.2 equiv). La adición de base es opcional si no se usa una sal de amina. La reacción se agita a aproximadamente 10-40 °C (preferentemente temperatura ambiente) durante alrededor de 2-24 h (preferentemente alrededor de 2-6 h) y después se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: Se agregan un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM) y agua, y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con más solvente orgánico y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar antes de concentrarlas a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM) y un ácido acuoso (como HCl). La capa ácida se extrae con más solvente orgánico y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se puede secar opcionalmente en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar antes de concentrarla a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general M

Preparación N° M.1*: ácido (1*R*,3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclopentanocarboxílico



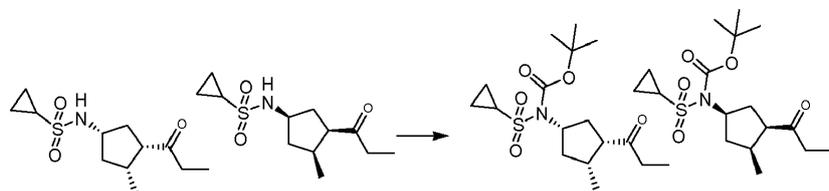
5 A una solución de ácido (1*R*,3*S*)-3-(aminometil)ciclopentanocarboxílico (0.500 g, 3.49 mmol, AFID) en THF (4 mL) y agua (4 mL) se le agregó Na₂CO₃ (1.11 g, 10.5 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.915 g, 4.19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. Se le agregaron EtOAc (15 mL) y HCl acuoso (1 N, 15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido (1*R*,3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclopentanocarboxílico (0.300 g, 35%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.89-2.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.19 (m, 2H).

Procedimiento general M.1: Protección con Boc de un compuesto que contiene nitrógeno

15 A un compuesto que contiene nitrógeno (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo DCM, MeCN, 1,4-dioxano o THF, preferentemente DCM) se le agrega una base acuosa como Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ o NaHCO₃ (preferentemente Na₂CO₃, 2-20 equiv, preferentemente 2-10 equiv) o una base orgánica como TEA o DIEA (preferentemente TEA, 1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv de TEA) seguida de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1-3 equiv, preferentemente 1.2 equiv). Se agrega opcionalmente DMAP (0.1-2 equiv, preferentemente 0.1 equiv) a la mezcla de reacción. La reacción se agita a aproximadamente 10-40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 1 h) y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: Se agregan un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM) y agua, y se separan las capas. La capa acuosa se extrae opcionalmente con solvente orgánico adicional y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar antes de concentrarlas a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM) y un ácido acuoso (como HCl). La capa ácida se extrae con más solvente orgánico y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se puede secar opcionalmente en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar antes de concentrarla a presión reducida. Método 3: Se agrega agua o una solución acuosa (como solución saturada de cloruro de sodio) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae opcionalmente con solvente orgánico adicional (como Et₂O, EtOAc o DCM) y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar antes de concentrarlas a presión reducida.

35 Ilustración del Procedimiento general M.1

Preparación N° M.1.1: ciclopropilsulfonil(*cis*-3-metil-4-propionilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



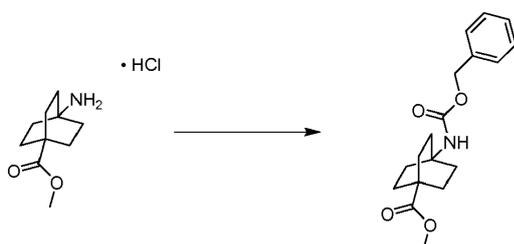
40 A una solución de *N*-(*cis*-3-metil-4-propionilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (2.70 g, 10.4 mmol, preparada utilizando **H** a partir de ácido *cis*-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico (WO2009152133) con clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina, **MMMM** con cloruro de etilmagnesio) en DCM (52 mL) se le agregó TEA (1.60 mL, 11.5 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.90 mL, 12.5 mmol) y DMAP (0.127 g, 1.04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se le agregó agua (50 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 30 mL) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar ciclopropilsulfonil(*cis*-3-metil-4-propionilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (3.71 g, 99%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 2.62 min; MS *m/z*: 360 (M+H)⁺.

50 Procedimiento general N: Protección de una amina con Cbz

Se agita una solución de una amina o una sal de amina (preferentemente 1 equiv) y una base (por ejemplo, Na₂CO₃ o NaOH, 1-3 equiv, preferentemente Na₂CO₃, 1.6 equiv) en agua o un solvente orgánico acuoso (por ejemplo, agua/1,4-dioxano o agua/MeCN, preferentemente agua/1,4-dioxano) a temperatura ambiente durante alrededor de 1-10 min (preferentemente 5 min). Se agrega a la reacción una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo (1-2 equiv, preferentemente 1.0 equiv) en un solvente orgánico como 1,4-dioxano o MeCN. La reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 8-144 h (preferentemente alrededor de 72 h). Opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. La solución acuosa resultante se diluye con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Los extractos orgánicos se lavan opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Alternativamente, la solución acuosa resultante se acidifica por adición de un ácido como NH₄Cl o HCl acuoso y después se extrae con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM).

Ilustración del Procedimiento general N

15 Preparación N° N.1: 4-(benciloxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



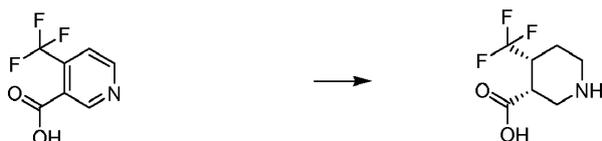
A una solución de clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (1.16 g, 5.29 mmol, Prime Organics) en 1,4-dioxano (15 mL) se le agregó una solución de Na₂CO₃ (0.90 g, 8.49 mmol) en agua (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min a temperatura ambiente. Se agregó 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo (1.32 g, 5.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(benciloxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (1.68 g, 95%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.44 min; MS m/z: 318 (M+H)⁺.

Procedimiento general O: Reducción de una piridina

Se disuelve una piridina sustituida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como AcOH, EtOH o MeOH; preferentemente AcOH si se usa un agitador Parr o EtOH si se usa un H-Cube™). Se usa un catalizador adecuado como óxido de platino (IV) o Pd/C (0.05-0.20 equiv, preferentemente 0.05-0.10 equiv de óxido de platino (IV) para una reacción en agitador Parr Shaker, o cartuchos de catalizador ThalesNano CatCart® 10% en peso de Pd/C para un H-Cube™) para la reducción bajo atmósfera de hidrógeno a aproximadamente 15-1450 psi (preferentemente aproximadamente 220 psi para un agitador Parr, o preferentemente 1305 psi para un H-Cube™). La reacción se lleva a cabo durante alrededor de 1-10 d (preferentemente alrededor de 3-5 d) a aproximadamente 20-100 °C (preferentemente aproximadamente 25 °C) para el agitador Parr, o alrededor de 1-3 mL/min (preferentemente 1 mL/min) a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 1-10 h (preferentemente alrededor de 3 h) para un H-Cube™. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite® si se usa un agitador Parr y se concentra a presión reducida en cualquiera de los casos.

Ilustración del Procedimiento general O

45 Preparación N° 0.1: ácido cis-4-(trifluorometil)piperidina-3-carboxílico



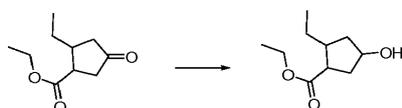
Se pasó una solución de ácido 4-(trifluorometil)nicotínico (1.50 g, 7.85 mmol) en EtOH (78 mL) a través de un H-cube™ equipado con un cartucho de catalizador ThalesNano CatCart® de 10% en peso de Pd/C a aproximadamente 1.0 mL/min, a aproximadamente 80 °C, bajo aproximadamente 1305 psi de hidrógeno. Después de alrededor de 3 h, el solvente se eliminó a presión reducida para obtener ácido *cis*-4-(trifluorometil)piperidina-3-carboxílico (1.55 g, 100% crudo): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 0.54 min; MS m/z: 198 (M+H)⁺.

Procedimiento general P: Reducción de un carbonilo a un alcohol

Se agrega un reductor (1.0-3.0 equiv, preferentemente 1.25 equiv), como LAH, DIBAL-H, NaBH₄ o LiBH₄ (preferentemente DIBAL-H), en porciones como un sólido, o gota a gota como una solución en un solvente orgánico (como THF, Et₂O, EtOH o MeOH, preferentemente THF), a una solución de un compuesto carbonilo (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, Et₂O, EtOH o MeOH, preferentemente MeOH) a aproximadamente -40-50 °C (preferentemente a temperatura ambiente). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 16 h) antes de detenerla con una solución acuosa (como NH₄Cl o NaHCO₃, preferentemente NH₄Cl acuoso saturado). La reacción se agita durante alrededor de 10 min-3 h (preferentemente alrededor de 20-30 min) y después la solución se particiona con un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM, preferentemente Et₂O). La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general P

15 Preparación N° P.1: 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo



A 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (10 g, 54.3 mmol, Ejemplo N° 8, paso G) en MeOH (143 mL) se le agregó en porciones NaBH₄ (2.57 g, 67.8 mmol). La suspensión resultante se agitó durante alrededor de 16 h a temperatura ambiente y después se le agregó NH₄Cl acuoso saturado (240 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 20 min y después la solución se particionó con Et₂O (300 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con Et₂O (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (220 g) eluyendo con un gradiente de 30-70% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (8.51 g, 84%, predominantemente (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo y (1R,2S,4R)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.02 min; MS m/z: 187 (M+H)⁺.

30 Tabla P.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento general P con DIBAL-H

Compuesto carbonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilacetato de etilo (Preparación N° W.1.2)		P.1.1	1.47 (b)	300
2-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilacetato de etilo (Preparación N° W.1.1)		P.1.2	1.47 (b)	300

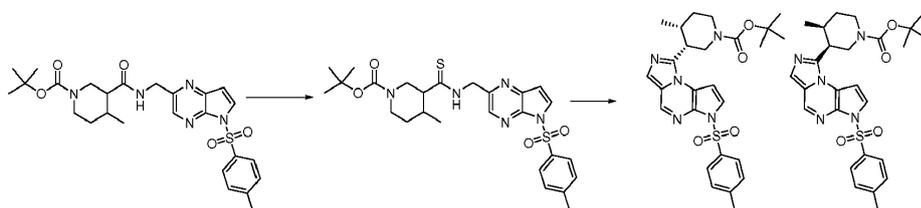
Procedimiento general Q: Ciclación de una amida usando un reactivo ditiadifosfetano

A una solución de una amida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega un reactivo ditiadifosfetano como el reactivo de Lawesson o el reactivo de Belleau (2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (preferentemente reactivo de Lawesson) (0.5-2.0 equiv, preferentemente 0.6 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 25-120 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 0.5-10 h (preferentemente alrededor de 1 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra opcionalmente a presión reducida para dar un residuo. La mezcla de reacción o el residuo se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente EtOAc) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar una tioamida. A una solución de tioamida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente 1,4-

dioxano) se le agrega un ácido de Lewis, como diacetoximercurio, dicloruro de mercurio, trifluoroacetato de mercurio (II), trifluoroacetato de plata, nitrato de plata, bromuro de cobre (preferentemente diacetoximercurio o trifluoroacetato de mercurio (II)) (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 20-60 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 0.5-4 h (preferentemente alrededor de 1 h).
 5 Opcionalmente se agrega más ácido de Lewis (preferentemente diacetoximercurio o trifluoroacetato de mercurio (II)) (0.2-1.0 equiv, preferentemente 0.6 equiv) y la reacción se continúa durante alrededor de 10 min-3 h (preferentemente alrededor de 15 min). La mezcla de reacción se diluye opcionalmente con tiosulfato de sodio saturado, agua y/o un solvente orgánico (preferentemente EtOAc) y se filtra, preferentemente a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se puede enjuagar con más solvente orgánico (preferentemente
 10 EtOAc o DCM). El filtrado se concentra a presión reducida. El material crudo se particiona opcionalmente entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y se lava con tiosulfato de sodio saturado y/o agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra presión reducida.

15 Ilustración del Procedimiento general Q

Preparación N° Q.1: *cis*-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se cargó un balón con *cis*-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.62 g, 10.6 mmol, preparado utilizando **O** a partir de ácido 4-metilnicotínico, **M**, **H** del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y DIEA) y reactivo de Lawesson (3.0 g, 7.4 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener *cis*-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.2 g, 90%): %):
 25 LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.65 min; MS *m/z*: 544 (M+H)⁺. Se cargó un balón con *cis*-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.6 g, 4.8 mmol) y trifluoroacetato de mercurio (II) (2.1 g, 4.8 mmol) en 1,4-dioxano (72 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se enjuagó con DCM (30 mL) y EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener *cis*-4-metil-3-((6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.2 g, 90%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.57 min; MS *m/z*: 510 (M+H)⁺.
 30
 35
 40

Procedimiento general R: Formación de una bromometilcetona a partir de un ácido

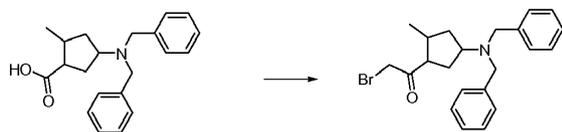
A una solución de un ácido carboxílico (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (DCM o DCE, preferentemente DCM) se le agrega lentamente cloruro de oxalilo (1.2-3.0 equiv, preferentemente 2.2 equiv) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.01-0.20 equiv, preferentemente aproximadamente 0.15 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 0-40 °C (preferentemente temperatura ambiente) durante alrededor de 3-24 h (preferentemente alrededor de 14 h) antes de concentrarla a presión reducida hasta un peso constante para dar el cloruro de ácido crudo. Se agrega una solución de un cloruro de ácido crudo (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, MeCN, Et₂O o THF/MeCN, preferentemente THF/MeCN) se agrega a
 45 trimetilsilildiazometano (2.0 M in Et₂O) o solución de diazometano en Et₂O (preparado partir de Diazald® según el protocolo de Aldrich o J. Chromatogr. Sci. 1991, 29, 8) (2-10 equiv, preferentemente 3.5 equiv de trimetilsilildiazometano) a aproximadamente -20-20 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) en un solvente orgánico como THF, MeCN, Et₂O o THF/MeCN (preferentemente THF/MeCN). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 0.5-5 h (preferentemente alrededor de 3 h) a aproximadamente -20-20 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) antes de la adición gota a gota de HBr acuoso al 48% (5-40 equiv, preferentemente aproximadamente 10 equiv). Después de alrededor de 0-30 min, (preferentemente alrededor de 5 min) la mezcla de reacción se puede concentrar hasta sequedad para dar el producto deseado, neutralizar mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado o lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio después de la adición opcional de un solvente orgánico (como EtOAc o DCM, preferentemente EtOAc). En los casos en los que la
 50
 55

mezcla de reacción se somete a un procesamiento acuoso, la capa orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros (preferentemente MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general R

5

Preparación N° R.1: 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona



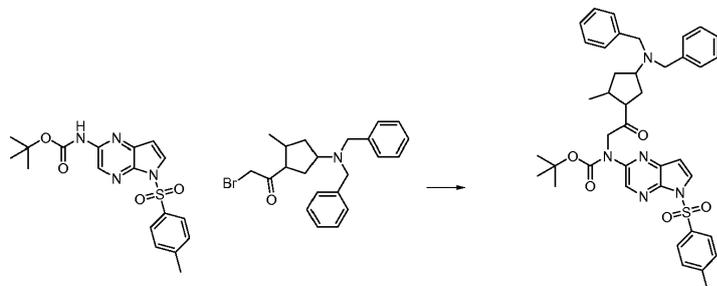
- 10 A una solución de ácido 4-(dibencilamino)-2-metil ciclopentanocarboxílico (7.34 g, 22.7 mmol, Preparación N° TT.1) en DCM (100 mL), se le agregó lentamente cloruro de oxalilo (4.37 mL, 49.9 mmol) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.26 mL, 3.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h y el solvente se eliminó a presión reducida para dar cloruro de 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarbonilo como un sólido beige.
- 15 El sólido se disolvió en THF y MeCN (1:1, 100 mL) y se agregó a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et₂O, 39.7 mL, 79.4 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y MeCN (100 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 3 h y después se detuvo por adición gota a gota de HBr acuoso al 48% (25 mL, 221 mmol). La mezcla resultante se neutralizó mediante adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-45% de EtOAc en heptano para dar 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (6.3 g, 69%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.90 min; MS m/z 400, 402 (1:1) (M+H)⁺.

Procedimiento general S: N-alkilación utilizando un haluro de alquilo o una α-halocetona

- 25 Se carga un balón con una base como NaH (dispersión al 60% en aceite mineral), K₂CO₃ o Cs₂CO₃ (preferentemente NaH (dispersión al 60% en aceite mineral), 0.9-1.5 equiv, preferentemente 0.95 equiv) y un solvente orgánico (como DMF o NMP, preferentemente DMF). La mezcla se enfría hasta una temperatura entre aproximadamente -10 °C y 10 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) y se le agrega una solución de una amina sustituida apropiadamente (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DMF). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 5-90 min (preferentemente alrededor de 15-30 min) a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y temperatura ambiente (preferentemente aproximadamente a 0 °C) seguido de la adición de un haluro de alquilo o una α-halocetona (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv). Alternativamente, se puede agregar una solución de una amina y una base en un solvente orgánico a una solución de un haluro de alquilo o una α-halocetona en un solvente orgánico a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y temperatura ambiente (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 0.5-2 h (preferentemente alrededor de 1 h). El solvente orgánico se elimina a presión reducida. Opcionalmente, la mezcla cruda se puede diluir con agua y un solvente orgánico (por ejemplo, EtOAc o DCM). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae posteriormente con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se secan en MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general S

- 45 **Preparación N° S.1: 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo**



- 50 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.058 g, 1.45 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó gota a gota una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.59 g, 1.519 mmol, Ejemplo N° 3, paso E) en DMF (5 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante alrededor de 30 min y después se agregó gota a gota a una solución de 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (0.73 g, 1.823 mmol, Preparación N° R.1) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a

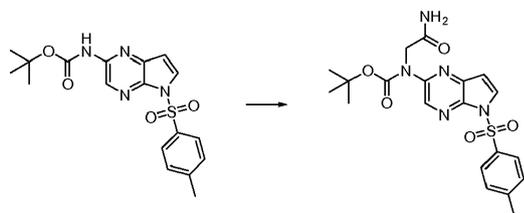
aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1.04 g, 97%) como un sólido amorfo amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.30 min; MS *m/z* 708 (M+H)⁺.

Procedimiento general S.1: *N*-alquilación utilizando un haluro de alquilo, una α-halocetona o una α-haloamida

Se carga un balón con una base como NaH (dispersión al 60% en aceite mineral), K₂CO₃ o Cs₂CO₃ (preferentemente NaH (dispersión al 60% en aceite mineral), 0.9-1.5 equiv, preferentemente 0.95 equiv) y un solvente orgánico (como DMF, DCM, 1,4-dioxano o NMP, preferentemente DMF). La mezcla se enfría hasta una temperatura entre aproximadamente -10 °C y temperatura ambiente (preferentemente aproximadamente 0 °C) y se le agrega una solución de una amina sustituida apropiadamente (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DMF). Alternativamente, la base se puede agregar en porciones a una solución de la amina y un solvente orgánico, a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 5-90 min (preferentemente alrededor de 15-30 min) a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y temperatura ambiente (preferentemente aproximadamente 0 °C) seguido de la adición de un haluro de alquilo, una α-halocetona o una α-haloamida (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv). Alternativamente, una solución de una amina y una base en un solvente orgánico se puede agregar a una solución de un haluro de alquilo, una α-halocetona o una α-haloamida en un solvente orgánico, a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y temperatura ambiente (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 1 h). Opcionalmente, el solvente orgánico se puede eliminar a presión reducida. Opcionalmente, se puede diluir la mezcla de reacción o el residuo con agua, NH₄Cl acuoso o NaHCO₃ acuoso. Si se forma un precipitado, el sólido se puede recoger opcionalmente por filtración al vacío para dar el compuesto deseado. Alternativamente, se agrega un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) a la mezcla acuosa y se separan las capas. Opcionalmente la capa acuosa se puede extraer posteriormente con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con más soluciones acuosas como solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general S.1

Preparación N° S.1.1: 2-amino-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



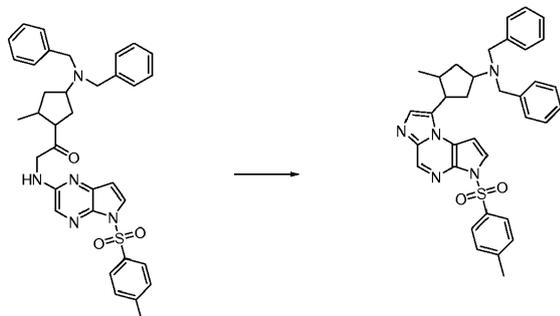
A una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1.00 g, 2.57 mmol, Ejemplo N° 3, paso E) y DMF (13 mL) bajo nitrógeno a aproximadamente 0 °C, se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.113 g, 2.83 mmol) en una porción. Después de alrededor de 30 min, se le agregó 2-bromoacetamida (0.391 g, 2.83 mmol) en una porción. Después de alrededor de 30 min, se retiró el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Se le agregó NH₄Cl acuoso/agua (1:1, 100 mL). Después de agitar durante alrededor de 10 min, la mezcla se filtró usando agua para lavar la torta de filtración. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). La torta de filtración se disolvió en EtOAc y se agregó a la capa orgánica. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-100% de EtOAc/heptano para dar 2-amino-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0.980 g, 82%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.70 min; MS *m/z* 446 (M+H)⁺.

Procedimiento general T: Ciclación de una cetona usando un reactivo ditiafosfetano

A una solución de una cetona (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como THF o 1,4-dioxano (preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega un reactivo de tiolación como el reactivo de Lawesson o el reactivo de Belleau (2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (0.5-2.0 equiv, preferentemente reactivo de Lawesson) (0.5-0.6 equiv). La reacción se calienta a una temperatura entre aproximadamente 30 °C y 120 °C (preferentemente aproximadamente 60-70 °C) durante alrededor de 0.5-10 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). Opcionalmente, se puede agregar más reactivo de tiolación (0.5-2.0 equiv, preferentemente 0.5-0.6 equiv) a la mezcla de reacción y se puede continuar el calentamiento durante alrededor de 0.5-10 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general T**Preparación N° T.1: *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina**

5



Una mezcla de 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)etanona (5.32 g, 8.75 mmol, Preparación N° 50) y reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol) y se continuó con la agitación a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se eliminó el solvente y el residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 87%) como un sólido amorfo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.99$ min; MS m/z 590 (M+H)⁺.

10

15

Procedimiento general U: Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido

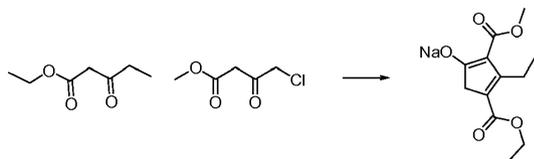
Se carga un balón con un solvente orgánico (por ejemplo THF o dietilenglicol dimetil éter; preferentemente THF), seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, preferentemente 1 equiv). Se puede agregar opcionalmente un solvente orgánico. La mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente -15-5 °C (preferentemente aproximadamente -10-0 °C). Se agrega gota a gota β-cetoéster (preferentemente 1 equiv) a una velocidad para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se agita a aproximadamente 0-60 °C (preferentemente aproximadamente 25 °C) durante alrededor de 0.1-2 h (preferentemente alrededor de 0.5 h), seguido de la adición gota a gota de una α-halocetona apropiadamente sustituida (preferentemente 0.45-0.55 equiv). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 40-80 °C (preferentemente aproximadamente 50 °C) durante alrededor de 3-24 h (preferentemente alrededor de 19 h). Se elimina el solvente orgánico a presión reducida y el material crudo resultante se agita con agua mientras se enfría en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtra después de alrededor de 0.5-3 h (preferentemente alrededor de 2 h) y la torta de filtración se lava con agua y se seca al vacío durante alrededor de 1-3 h (preferentemente alrededor de 1 h). El sólido resultante se suspende en un solvente orgánico (preferentemente Et₂O), se recoge por filtración al vacío, se lava con un solvente orgánico (preferentemente Et₂O), y se seca al vacío para dar el producto deseado como una sal sódica del enolato. Opcionalmente, se agrega tolueno y el agua se hace azeótropa. El sólido resultante se resuspende en un solvente orgánico (preferentemente Et₂O), se recoge por filtración al vacío, se lava con un solvente orgánico (preferentemente Et₂O) y después se seca al vacío.

20

25

30

35

Ilustración del Procedimiento general U**Preparación N° U.1: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio**

40

Se cargó un balón con THF (1.5 L) seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se agregó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente -10 °C. Se le agregó gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) en alrededor de 1 h para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h para dar una solución amarilla clara y después se le agregó gota a gota 4-cloroacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) en alrededor de 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 19 h para dar una suspensión rojiza anaranjada. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitado y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la

45

50

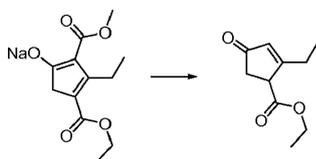
torta de filtración se enjuagó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante alrededor de 1 h. El sólido se suspendió en Et₂O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et₂O (1.5 L) y se secó al vacío. El sólido resultante se hizo azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et₂O (1 L) y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con Et₂O (500 mL) y se secó el vacío para dar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204.2 g, 89%) como un sólido beige: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Procedimiento general V: Descarboxilación de un enolato de β-cetoéster

Se carga un balón con un β-cetoéster apropiado o su enolato de sodio (preferentemente 1 equiv), un solvente orgánico (por ejemplo dietilenglicol dimetil éter o tolueno, preferentemente tolueno), AcOH (2-5 equiv, preferentemente 3.5 equiv), NaI o KCl (1-5 equiv, preferentemente 1.4-1.5 equiv de KCl) con o sin agua (preferentemente con agua). La reacción se calienta a reflujo durante alrededor de 1-10 h (preferentemente alrededor de 3-6 h). La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se agrega a gota a gota a NaHCO₃ acuoso (preferentemente NaHCO₃ al 8-10%). La mezcla resultante se extrae con un solvente orgánico como Et₂O o MTBE (preferentemente MTBE). Las capas orgánicas combinadas se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general V

Preparación N° V.1: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



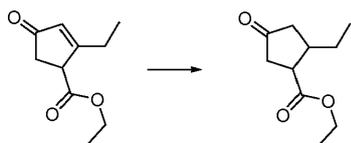
Se cargó un balón de 5 litros con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol, Preparación N° U.1), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), tolueno (1850 mL) y agua (130 mL). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota a NaHCO₃ acuoso al 8% (3.5 L). La mezcla bifásica resultante se extrajo con MTBE (2 × 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 191 g de material crudo que se purificó por destilación al vacío (97-99 °C, 0.600 mm de Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160 g, 69%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

Procedimiento general W: Hidrogenación de un alqueno

Se carga un balón con 10% en peso de Pd/C (aproximadamente 0.005-0.05 equiv, preferentemente 0.02 equiv). El matraz se evacúa y después se enjuaga con nitrógeno 2-5 veces (preferentemente 3 veces), después se enfría opcionalmente a aproximadamente -10-10 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) antes de la adición de un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente EtOAc o MeOH) bajo atmósfera de nitrógeno. Se retira el baño de enfriamiento y se agrega a la mezcla un alqueno (preferentemente 1 equiv) puro u opcionalmente como una solución en un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente EtOAc o MeOH). Se hace burbujear hidrógeno gas a través de la mezcla de reacción durante alrededor de 1-20 min (preferentemente alrededor de 5 min) y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante alrededor de 12-60 h (preferentemente alrededor de 48 h). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se retira la fuente de hidrógeno, se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante alrededor de 1-20 min (preferentemente alrededor de 5 min), después se filtra a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentra a presión reducida. El material crudo se vuelve a someter a las condiciones de reacción descritas previamente durante alrededor de 2-20 h (preferentemente alrededor de 5 h). La fuente de hidrógeno se retira y se hace burbujear nitrógeno en la mezcla durante alrededor de 1-20 min (preferentemente alrededor de 5 min) y después se filtra a través de una almohadilla the Celite®. La torta de filtración se enjuaga con un solvente orgánico (como EtOAc, MeOH o EtOH, preferentemente el solvente de reacción) y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto crudo.

Ilustración del Procedimiento general W

Preparación N° W.1: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un balón con 10% en peso de Pd/C (10 g, 9.4 mmol). El balón se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó EtOAc (400 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se retiró el baño de enfriamiento y se agregó 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47.8 g, 263 mmol, Preparación N° V.1). Se hizo burbujear hidrógeno gas a través de la mezcla durante alrededor de 5 min y después la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante alrededor de 48 h. Se retiró la fuente de hidrógeno, se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante alrededor de 5 min y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc (400 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (aproximadamente una mezcla 9:1 *cis:trans*) (48.0 g, 99%) como un líquido amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H).

Tabla W.1 Ejemplo preparado con el Procedimiento general W

Alqueno	Producto	Ej. #	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
N-(4-(3- <i>alil</i> -6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)biciclo [2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (Ejemplo N° D.1.40)		W.1.1	1.95 (a)	428
ácido 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilideno)acético (preparado a partir de la Preparación N° 25 utilizando III con fosfonoacetato de trietilo, Z con NaOH, D con NaOH)		W.1.2	1.47	314

15

Procedimiento general W.1: Hidrogenación de un alqueno

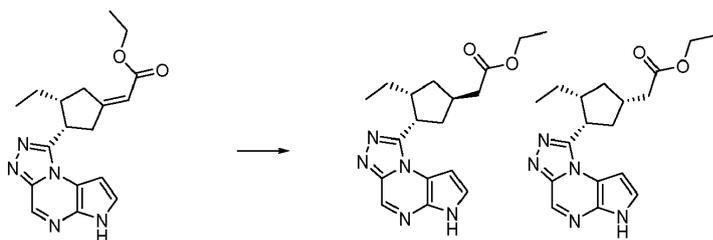
Se carga un balón con una suspensión densa de Pd(OH)₂ sobre carbón o Pd/C (aproximadamente 0.005-0.10 equiv, preferentemente 0.05 equiv) en un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como THF, EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente THF) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agrega a un alqueno (preferentemente 1 equiv) puro u opcionalmente como una solución en un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como THF, EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente THF) u opcionalmente el alqueno se agrega a la mezcla de Pd. La mezcla de reacción se asperja con hidrógeno. La mezcla se mezcla o se agita (preferentemente se mezcla cuando se usa hidrógeno atmosférico o se agita cuando se usan mayores presiones de hidrógeno) bajo hidrógeno a una presión atmosférica de aproximadamente -60 psi (preferentemente a presión atmosférica) a aproximadamente 20-60 °C (preferentemente temperatura ambiente) durante alrededor de 0.5-5 días (preferentemente alrededor de 3 días). La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se enjuaga con un solvente orgánico (como THF, EtOAc, DCM, MeOH o EtOH, preferentemente el solvente de reacción) y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto crudo.

30

Ilustración del Procedimiento general W.1

Preparación N° W.1.1 y W.1.2: 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo y 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo

35



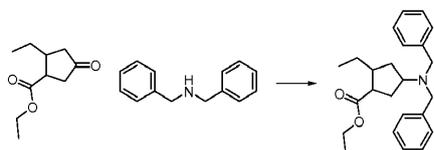
5 A una suspensión de 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre carbón (0.134 g, 0.192 mmol) en THF (20 mL) se le agregó una solución de (*E*) 2-((*cis*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (1.3 g, 3.83 mmol, Ejemplo N° 38, paso G) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 3 días, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con EtOAc para obtener un sólido marrón oscuro/negro. El compuesto se purificó aún más por cromatografía quiral (Tabla 2, Método 47) para obtener 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo [W.1.1] (*R*_t = 12.0 min, o = negativo) (0.400 g, 31%); LC/MS (Tabla 1, Método a) *R*_t = 1.85 min; MS *m/z*: 342 (M+H)⁺ y 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo [W.1.2] (*R*_t = 13.7 min, o = negativo) (0.420 g, 32%) como un sólido blanco; LC/MS (Tabla 1, Método a) *R*_t = 1.85 min; MS *m/z*: 342 (M+H)⁺.

15 Procedimiento general X: Aminación reductora de una cetona o un aldehído

Se carga un balón con una cetona o un aldehído (1-40 equiv; preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCE, MeCN, MeOH o MeCN/MeOH; preferentemente DCE). La mezcla se enfría opcionalmente hasta aproximadamente -10-10 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) y se le agregan gota a gota AcOH (1-3 equiv; preferentemente 1.5 equiv) y una amina (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv), seguido de la adición en porciones de un reductor adecuado como NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, preferentemente NaBH(OAc)₃ (1-6 equiv, preferentemente 1.5 equiv). Alternativamente, a una solución de una amina (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCE, MeCN o MeOH; preferentemente DCE) se le agrega una cetona o un aldehído (1-40 equiv; preferentemente 1 equiv) seguido de la subsiguiente adición en porciones de un reductor apropiado como NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, preferentemente NaBH(OAc)₃ (1-6 equiv, preferentemente 1.5 equiv). La mezcla se agita durante alrededor de 5-20 min (preferentemente alrededor de 15 min) seguido de la adición gota a gota de AcOH (1-3 equiv; preferentemente 1.5 equiv). Si la mezcla de reacción se torna demasiado viscosa para agitarla libremente, se agrega opcionalmente más solvente orgánico (como DCE, MeCN, MeOH o mezcla MeCN/MeOH; preferentemente DCE) para ayudar en la agitación. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 20 h). La mezcla de reacción se vierte lentamente en una solución de una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) seguido de la adición opcional de NaHCO₃ sólido y se agita durante alrededor de 0.5-3 h (preferentemente alrededor de 2 h). Las capas orgánicas se separan y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida.

35 Ilustración del Procedimiento general X

Preparación N° X.1: 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



40 Se cargó un balón con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95.9 g, 521 mmol, Preparación N° W.1) y DCE (1.8 L). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron gota a gota AcOH (45 mL, 780 mmol) y dibencilamina (120 mL, 625 mmol), resultando en la formación de una suspensión densa. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 10 °C y se le agregó más DCE (500 mL). Se agregó en porciones NaBH(OAc)₃ (166 g, 781 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado en agitación (1.5 L), seguido de la adición en porciones de NaHCO₃ sólido (175 g). La mezcla se agitó durante alrededor de 2 h y la capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en heptano para dar 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (136.6 g, 72%) como un sólido blanco; LC/MS (Tabla 1, Método a) *R*_t = 3.26 min; MS *m/z*: 366 (M+H)⁺

Tabla X.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general X con NaBH₃CN

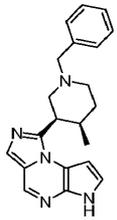
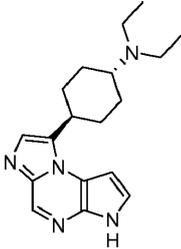
Aldehído	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
benzaldehído		X.1.1*	1.51 (b)	346

Tabla X.2 Ejemplos preparados a partir de acetaldehído usando el Procedimiento general X con NaBH₃CN

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(<i>trans</i>)-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclohexanamina (Ejemplo N° F.1.2)		X.2.1	0.97 (a)	312

5 Tabla X.3 Ejemplos preparados a partir de 4,4,4-trifluorobutiraldehído [Matrix] usando el Procedimiento general X con Na(OAc)₃BH

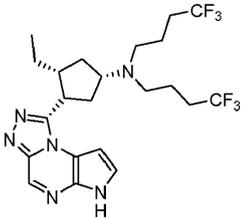
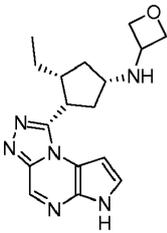
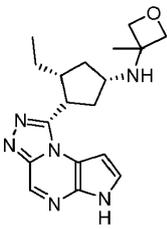
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Preparación N° 44)		X.3.1	1.90 (a)	491

Tabla X.4 Ejemplos preparados a partir de (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanona (preparada utilizando D de la Preparación N° 25 usando D) y el Procedimiento general X con Na(OAc)₃BH

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
oxetan-3-amina [Synthonix]		X.4.1	1.01 (a)	327
3-metiloxetan-3-amina [Synthonix]		X.4.2	1.06 (a)	341

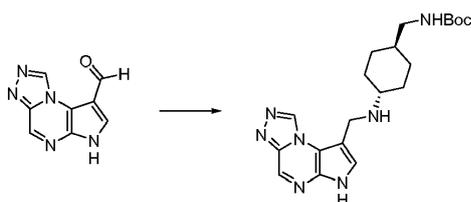
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				

Procedimiento general X.1: Aminación reductora de una cetona o un aldehído

Se disuelve o se suspende opcionalmente una cetona o un aldehído (1-40 equiv; preferably 1 equiv) en uno o más solventes orgánicos como DCE, MeCN, MeOH, MeCN/MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH o DCM (preferentemente DCE). La mezcla de reacción se enfría opcionalmente hasta aproximadamente -10-10 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C). Opcionalmente, se agrega AcOH (1-3 equiv; preferentemente 1.5 equiv). Se agrega una amina (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) pura o como una solución en uno o más solventes orgánicos como DCE, MeCN, MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH o DCM (preferentemente DCE). Alternativamente, se puede agregar una cetona o un aldehído o una solución de cetona o aldehído a una amina o solución de una amina. Opcionalmente se puede agregar un deshidratante como tamices moleculares o tetraisopropóxido de titanio (IV) o eliminar agua usando una trampa Dean-Stark. El solvente se elimina opcionalmente a presión reducida y se pueden agregar uno o más solventes orgánicos como DCE, MeCN, MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH o DCM. Después de agitar durante alrededor de 5 min-24 h (preferentemente 15 min) a una temperatura entre 0 °C y 100 °C (preferentemente temperatura ambiente), se agrega en porciones un reductor adecuado como NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, preferentemente NaBH(OAc)₃ (1-10 equiv, preferentemente 1.5 equiv). Si la reacción se torna demasiado viscosa para agitarla libremente, se agrega opcionalmente más solvente orgánico para ayudar en la agitación. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 20 h). Opcionalmente, la mezcla de reacción se puede tratar con agua y después filtrar o eliminar los volátiles a presión reducida. La mezcla de reacción se vierte lentamente en una solución de una base acuosa, agua o ácido acuoso (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado) o alternativamente la solución acuosa se agrega lentamente a la mezcla de reacción. Opcionalmente, se puede agregar más NaHCO₃ sólido. La mezcla se agita vigorosamente durante alrededor de 0.5-20 h (preferentemente alrededor de 2 h). Las capas se separan y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general X.1

Preparación N° X.1.1: (*trans*-4-((6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-*il*)metilamino)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo



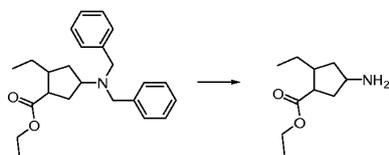
Se agregó *trans*-4-aminociclohexilmetilcarbamato de *tert*-butilo (0.059 g, 0.258 mmol, AMRI) a una mezcla de 6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-8-carbaldehído (0.0403 g, 0.215 mmol, Preparación N° 38) y THF (1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 90 minutos. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.068 g, 0.32 mmol). Después de alrededor de 3 h, se le agregó DMF (0.500 mL). Después de alrededor de 15 h, se le agregó Na(OAc)₃BH (0.091 g, 0.43 mmol). Después de alrededor de 24 h, se le agregó Na(OAc)₃BH (0.091 g, 0.43 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 40 °C. Después de alrededor de 22 h, se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. Se le agregó NaHCO₃ acuoso/agua (1:1, 2 mL). Después de agitar vigorosamente durante alrededor de 1 h, la solución se diluyó con agua (3 mL) y después se extrajo con EtOAc (6 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-100% [(1% de NH₃ 7 N en MeOH) en 10% MeOH/DCM]/DCM para dar (*trans*-4-((6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-*il*)metilamino)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0.0476 g, 53%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.24 min; MS m/z 400 (M+H)⁺.

Procedimiento general Y: Hidrogenación de una amina protegida con bencilo o Cbz

A un recipiente cargado con una amina protegida con bencilo o Cbz (preferentemente 1 equiv) se le agrega un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(OH)₂ sobre C o Pd/C; preferentemente Pd(OH)₂ sobre C) (0.01-0.2 equiv, preferentemente 0.02-0.15 equiv) y un solvente orgánico (como MeOH o EtOH, preferentemente EtOH). La mezcla se revuelve o se agita a aproximadamente 25-60 °C (preferentemente aproximadamente 50 °C) durante alrededor de 1-96 h (preferentemente alrededor de 1.5-3 h) a aproximadamente 15-60 psi de hidrógeno (preferentemente aproximadamente 30-50 psi de hidrógeno). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se retira la fuente de hidrógeno, se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante alrededor de 5-20 min (preferentemente alrededor de 5 min), después se filtra a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentra a presión reducida. El material crudo se vuelve a someter a las condiciones de reacción descritas previamente durante alrededor de 2-20 h (preferentemente alrededor de 3-5 h). Cuando la reacción se completa monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se retira la fuente de hidrógeno, se introduce una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto deseado.

15 Ilustración del Procedimiento general Y

Preparación N° Y.1: 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



A un recipiente que contenía una suspensión densa de 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (12.9 g, 18.4 mmol) en EtOH (1.0 L) se le agregó 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmol, Preparación N° X.1). La reacción se agitó durante alrededor de 90 min a aproximadamente 50 °C bajo aproximadamente 30 psi de hidrógeno. Después de retirar la fuente de hidrógeno e introducir la atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (64.5 g, 99%) como un jarabe amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H).

30 Tabla Y.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general Y

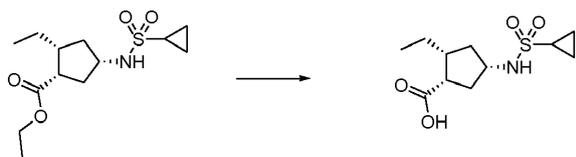
Dibencilamina	Producto	N° de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>trans</i> -1-(4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclohexil)- <i>N,N</i> -dibencilmetanamina (preparada utilizando S a partir de 4-(aminometil)ciclohexanocarboxilato de metilo [preparado como se describe en Moleculas 2008, 13, 1111-1119] y bromuro de bencilo, Z con NaOH, R , S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH)		Y.1.x	1.27 (a)	270

Procedimiento general Z: Hidrólisis básica de un éster a un ácido carboxílico

A un matraz que contiene un éster (preferentemente 1 equiv) puro o en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega una base acuosa (como NaOH o LiOH acuoso, 1-10 equiv, preferentemente 2-6 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 0-100 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 4-8 h). La mezcla de reacción se acidifica después por adición de un ácido acuoso adecuado (como HCl acuoso). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico (como EtOAc o DCM, preferentemente DCM). La capa o capas orgánicas se secan opcionalmente en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado crudo. Alternativamente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado crudo como una sal de carboxilato.

45 Ilustración del Procedimiento general Z

Preparación N° Z.1*: ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico



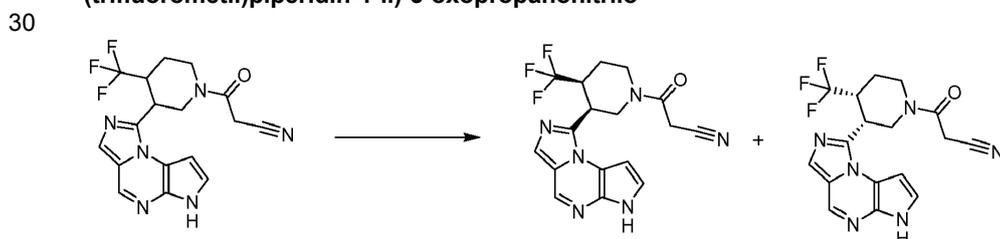
5 A un matraz que contenía (1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentano-carboxilato de etilo (11.1 g, 38.4 mmol, preparado utilizando **K** de la Preparación N° Y.1, cloruro de ciclopropanosulfonilo y TEA, **AA** [Tabla 2, Método 1, $R_t = 9.5$ min, o = negativo]) se le agregó NaOH acuoso (1 N, 210 mL, 210 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 8 h, la reacción se acidificó hasta aproximadamente pH 1 usando HCl acuoso 6 N y se extrajo con DCM (3 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico con 25 moles % de DCM como excipiente
10 (10.7 g, 99%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.71$ min; MS m/z : 260 (M-H).

Procedimiento general AA: Purificación quiral por HPLC preparativa

15 La purificación quiral se lleva a cabo utilizando bombas Varian 218 LC, un equipo Varian CVM 500 con válvulas de alternación y calentadores para solvente automático, control de columna y temperatura y un colector de fracción Varian 701. Los métodos de detección incluyen un detector de longitud de onda variable Varian 210, un polarímetro en línea (polarímetro láser avanzado PDR-quiral, modelo ALP2002) utilizado para medir la rotación óptica cualitativa (+/-) y un detector evaporativo de dispersión de la luz (ELSD) (a PS-ELS 2100 (Polymer Laboratories)) usando un flujo de división 100:1. Los ajustes de ELSD son los siguientes: evaporador: 46 °C, nebulizador: 24 °C y flujo de gas: 20 1.1 SLM. La estereoquímica absoluta de los compuestos purificados se asignó arbitrariamente y se indica como tal. Los compuestos dados a conocer en este documento cuya estereoquímica absoluta ha sido determinada mediante el uso de un material de partida comercial enantioméricamente puro o un compuesto intermedio estereoquímicamente definido, o por difracción de rayos X se indican con un asterisco luego del número del ejemplo.

25 Ilustración del Procedimiento general AA

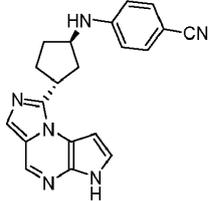
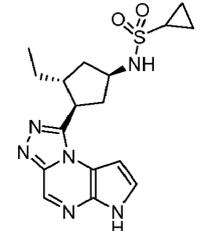
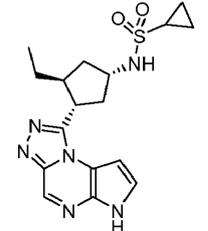
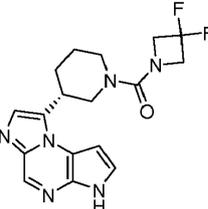
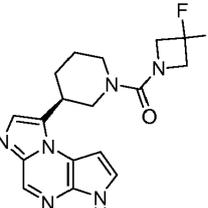
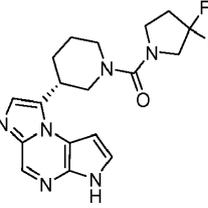
Ejemplos N° AA.1.1 y AA.1.2: 3-((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo y 3-((3S,4S)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

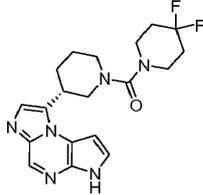
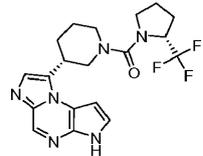
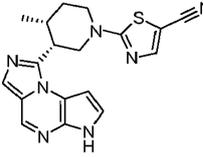
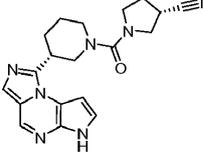
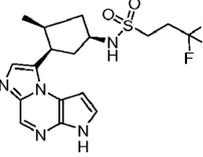
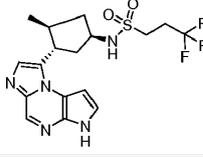
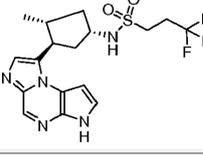
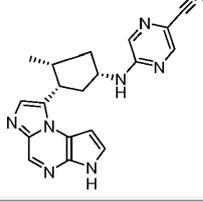


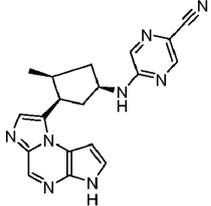
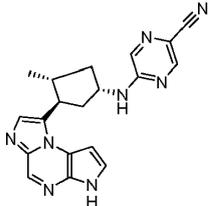
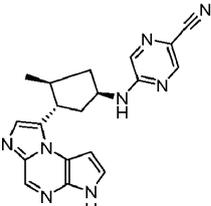
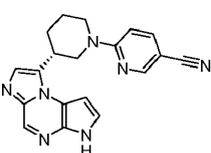
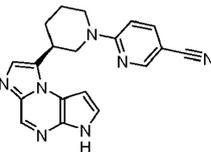
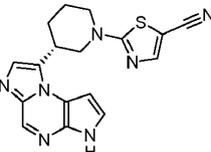
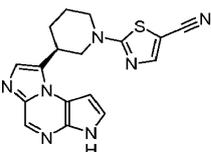
35 Una mezcla de 3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (0.067 g, 0.18 mmol, preparado utilizando **O** a partir de ácido 4-(trifluorometil)nicotínico, **N**, **H** con el Ejemplo N° 5, paso C, HATU y DIEA, **Q** con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), **D** con NaOH, **F**, **H** con ácido 2-cianoacético, HATU y DIEA) se disolvió en DMSO:MeOH (2:1, 3 mL). La mezcla se separó usando bombas Varian 218 LC, un Varian CVM 500 con válvulas de alternación y calentadores para solvente automático, control de columna y temperatura y un colector de fracción Varian 701 usando el Método 4 (Tabla 2) para dar 3-((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo ($R_t = 12.2$ min, o = positivo) (0.0284 g, 15%) [AA.1.1] y 3-((3S,4S)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo ($R_t = 5.3$ min, o = negativo) (0.0282 g, 15%) [AA.1.2]: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.55$ min; MS m/z : 377 (M+H)⁺.

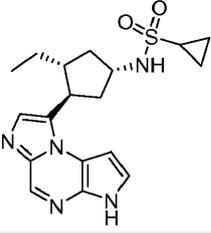
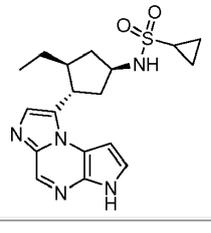
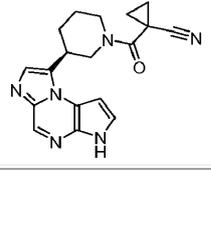
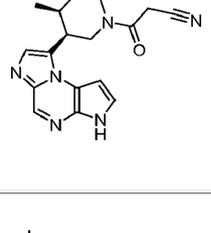
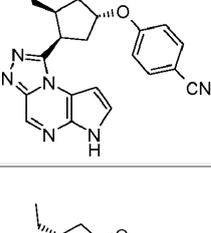
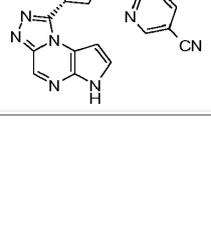
Tabla AAA.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general AA

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
4-((1R,3R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)ciclopentilamino)benzonitrilo y 4-((1R,3S)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)ciclopentilamino)benzonitrilo (preparado utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y ácido (1R,3R)-3-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Acros],		AA.1.3*	1.84 (b)	343

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>HATU y DIEA; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II); E con HCl; PP a partir de ácido 4-cianofenilborónico; D con NaOH)</p> <p>[Tabla 2, Método 18, R_t = 14.5 min, o = ND]</p>				
<p><i>N</i>-3-etil-4-(6H-pirroló[2,3-<i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-1-il)-(ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y la Preparación N° Z.1 con HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH)</p> <p>[Tabla 2, Método 2, R_t = 10.4 min, o = negativo]</p>		AA.1.4*	1.76 (a)	375
<p><i>N</i>-3-etil-4-(6H-pirroló[2,3-<i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-1-il)-(ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y la Preparación N° Z.1 con HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH)</p> <p>[Tabla 2, Método 2, R_t = 11.3 min, o = positivo]</p>		AA.1.5*	1.86 (a)	375
<p>(3-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona (preparada utilizando J del Ejemplo N° 3, paso G, y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina con CDI)</p> <p>[Tabla 2, Método 12, R_t = 11.4 min, o = positivo]</p>		AA.1.6*	1.58(b)	361
<p>(3-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona (preparada utilizando J del Ejemplo N° 3, paso G, y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina con CDI)</p> <p>[Tabla 2, Método 12, R_t = 7.4 min, o = negativo]</p>		AA.1.7*	1.5 (b)	361
<p>(3-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)(3,3-difluoropirrolidín-1-il)metanona (preparada utilizando J del Ejemplo N° 3, paso G, y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina con CDI)</p> <p>[Tabla 2, Método 8, R_t = 11.5 min, o = positivo]</p>		AA.1.8*	1.64 (b)	375
<p>(3-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)(4,4-difluoropiperidín-1-il)metanona (preparada utilizando J del Ejemplo N° 3, paso G, y clorhidrato de</p>		AA.1.9*	1.72 (b)	389

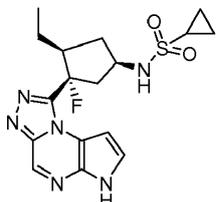
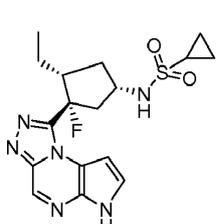
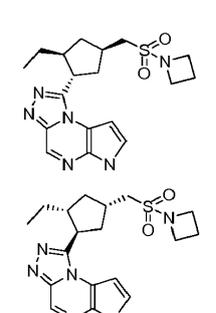
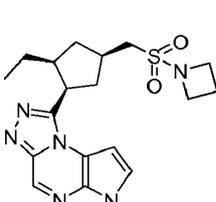
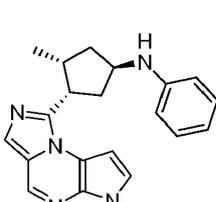
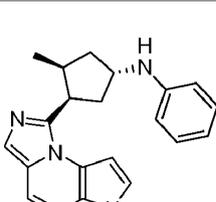
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4,4-difluoropiperidina con CDI)				
[Tabla 2, Método 13, R _t = 15.6 min, o = positivo]				
(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)((<i>R</i>)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metanona (preparada utilizando J del Ejemplo N° 3, paso G, y (<i>R</i>)-2-(trifluorometil)pirrolidina con CDI)		AA.1.10*	1.87 (b)	407
[Tabla 2, Método 9, R _t = 10.4 min, o = positivo]				
2-(3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 5, paso J, y 2-clorotiazol-5-carbonitrilo [ArkPharm])		AA.1.11*	1.89 (b)	364
[Tabla 2, Método 15, R _t = 13.4 min, o = positivo]				
1-((<i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo (preparado utilizando J del Ejemplo N° 6, paso H, y pirrolidina-3-carbonitrilo [Tyger] con CDI)		AA.1.12*	1.41 (b)	364
[Tabla 2, Método 14, R _t = 16.9 min, o = positivo]				
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 53 y cloruro de 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo [Matrix])		AA.1.13	1.79 (a)	416
[Tabla 2, Método 9, R _t = 14.3 min, o = positivo]				
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 53 y cloruro de 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo [Matrix])		AA.1.14	1.79 (a)	416
[Tabla 2, Método 9, R _t = 12.4 min, o = positivo]				
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando K de la Preparación N° 51 y cloruro de 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo [Matrix])		AA.1.15	1.79 (a)	416
[Tabla 2, Método 9, R _t = 11.9 min, o = negativo]				
5-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 53 y 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm])		AA.1.16	1.69 (a)	359
[Tabla 2, Método 8, R _t = 18.6 min, o = negativo]				
5-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-		AA.1.17	1.69 (a)	359

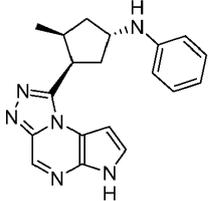
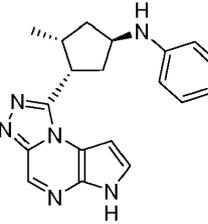
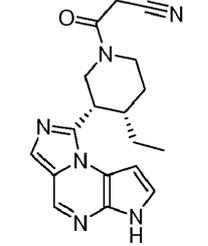
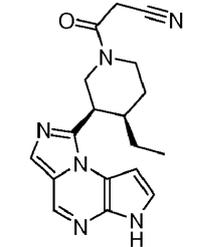
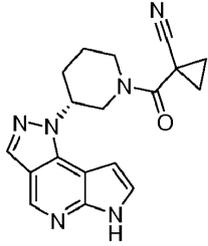
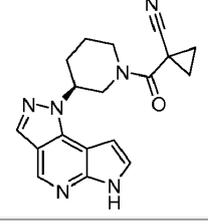
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
metilciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 51 y 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm])				
[Tabla 2, Método 8, R _t = 14.8 min, o = positivo]				
5-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 53 y 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm])		AA.1.18	1.69 (a)	359
[Tabla 2, Método 8, R _t = 11.5 min, o = positivo]				
5-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando L de la Preparación N° 51 y 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm])		AA.1.19	1.69 (a)	359
[Tabla 2, Método 8, R _t = 9.5 min, o = negativo]				
6-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 3, paso G, y 2-cloro-5-cianopiridina)		AA.1.20*	1.81 (a)	344
[Tabla 2, Método 7, R _t = 14.9 min, o = positivo]				
6-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 3, paso G, y 2-cloro-5-cianopiridina)		AA.1.21*	1.81 (a)	344
[Tabla 2, Método 7, R _t = 11.9 min, o = negativo]				
2-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 3, paso G, y 2-cloro-5-cianotiazol [ArkPharm])		AA.1.22*	1.74 (a)	350
[Tabla 2, Método 5, R _t = 12.5 min, o = positivo]				
2-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (preparado utilizando L del Ejemplo N° 3, paso G, y 2-cloro-5-cianotiazol [ArkPharm])		AA.1.23*	1.74 (a)	350
[Tabla 2, Método 5, R _t = 9.4 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando TT de la Preparación N° X.1 con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con HCl 4 N en 1,4-dioxano, T usando reactivo de Lawesson, D con NaOH,		AA.1.24	1.64 (a)	374

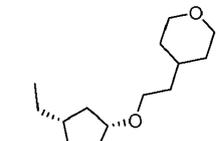
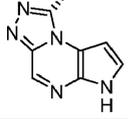
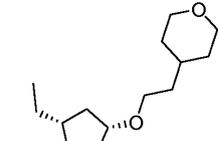
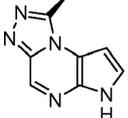
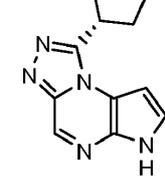
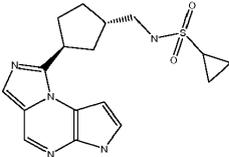
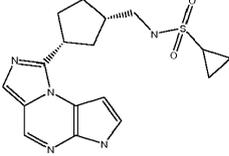
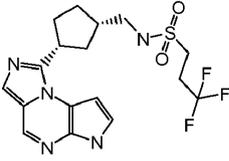
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
Y con Pd(OH) ₂ sobre C , y K a partir de cloruro de ciclopropilsulfonilo [Tabla 2, Método 6 , R _t = 8.2 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando TT de la Preparación N° X.1 con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con HCl 4 N en 1,4-dioxano, T usando reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y con Pd(OH) ₂ sobre C , y K a partir de cloruro de ciclopropilsulfonilo)		AA.1.25	1.64 (a)	374
[Tabla 2, Método 6 , R _t = 13.0 min, o = positivo]				
1-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)piperidina-1-carbonil)ciclopropano carbonitrilo (preparado utilizando H del Ejemplo N° 3, paso G, y ácido 1-ciano-1-ciclopropano-carboxílico)		AA.1.26*	1.46 (a)	335
[Tabla 2, Método 5 , R _t = 7.3 min, o = negativo]				
3-(3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (preparado utilizando N del Ejemplo N° 5, paso D con <i>N</i> -(benciloxicarbonilo)succinimida, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con HCl 4 N en 1,4-dioxano, T usando reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y con Pd/C, y H a partir de ácido cianoacético, EDC y DIEA)		AA.1.27	1.36 (a)	323
[Tabla 2, Método 4 , R _t = 15.9 min, o = negativo]				
4-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-benzonitrilo (preparado utilizando II a partir de 4-hidroxibenzonitrilo y la Preparación N° FF.1, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.28	2.12 (b)	373
[Tabla 2, Método 17 , R _t = 20.8 min, o = positivo]				
6-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-nicotinonitrilo (preparado utilizando II a partir de 6-hidroxinicotinonitrilo y la Preparación N° FF.1, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.29	2.07 (b)	374
[Tabla 2, Método 18 , R _t = 14.6 min, o = negativo]				
6-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-nicotinonitrilo (preparado utilizando II a partir de 6-hidroxinicotinonitrilo y la Preparación N° FF.1, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.30	2.04 (b)	374
[Tabla 2, Método 18 , R _t = 16.9 min, o = positivo]				

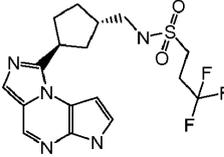
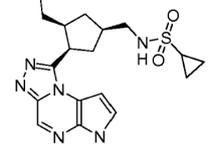
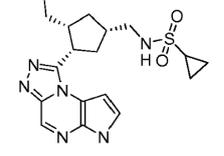
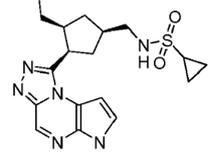
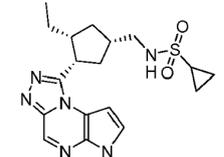
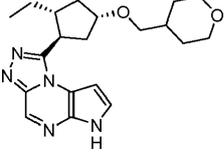
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando Z de la Preparación N° EE.1, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU, y TEA, B con DIEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.31	2.23 (b)	392
[Tabla 2, Método 19, R _t = 17.1 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando Z de la Preparación N° EE.1, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU, y TEA, B con DIEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.32	2.22 (b)	392
[Tabla 2, Método 19, R _t = 19.1 min, o = positivo]				
5-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (Preparación N° LL.1)		AA.1.33	2.04 (b)	375
[Tabla 2, Método 20, R _t = 8.1 min, o = negativo]				
5-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (Preparación N° LL.1)		AA.1.34	2.04 (b)	375
[Tabla 2, Método 20, R _t = 13.9 min, o = positivo]				
6-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)nicotino-nitrilo carbonitrilo (preparado utilizando II a partir de 6-hidroxinicotinonitrilo y la Preparación N° FF.1, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.35	2.03 (b)	374
[Tabla 2, Método 21, R _t = 10.9 min, o = negativo]				
6-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)nicotino-nitrilo carbonitrilo (preparado utilizando II a partir de 6-hidroxinicotinonitrilo y la Preparación N° FF.1, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.36	2.02 (b)	374
[Tabla 2, Método 21, R _t = 7.4 min, o = positivo]				
5-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando LL de la Preparación N° JJ.1)		AA.1.37	1.99 (b)	375
[Tabla 2, Método 22, R _t = 15.5 min, o = negativo]				
5-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (preparado		AA.1.38	1.97 (b)	375

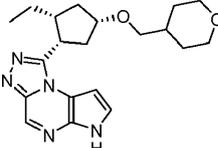
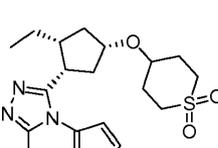
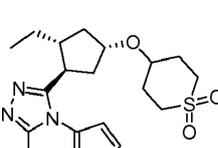
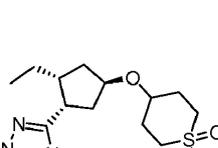
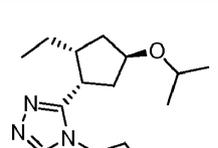
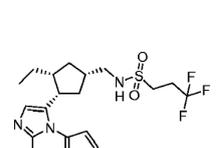
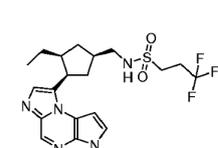
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
utilizando LL de la Preparación N° JJ.1)				
[Tabla 2, Método 22 , R _t = 16.4 min, o = positivo]				
<i>N</i> -(1-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (Ejemplo N° 15)		AA.1.39	1.42 (a)	347
[Tabla 2, Método 16 , R _t = 15.3 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(1-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (Ejemplo N° 15)		AA.1.40	1.42 (a)	347
[Tabla 2, Método 16 , R _t = 12.5 min, o = positivo]				
5-((<i>cis</i> -3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metoxi)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando P a partir de la Preparación N° 11 con LAH, JJ con 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm], TT con HCl, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.41	1.99 (a)	389
[Tabla 2, Method 11 , R _t = 7.5 min, or = ND]				
5-((<i>cis</i> -3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metoxi)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando P a partir de la Preparación N° 11 con LAH, JJ con 2-cloro-5-cianopirazina [ArkPharm], TT con HCl, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.42	1.99 (a)	389
[Tabla 2, Método 11 , R _t = 16.1 min, o = ND]				
<i>N</i> -(<i>cis</i> -4-etil-3-fluoro-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando Z de la Preparación N° 7 con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.43	1.71 (a)	393
[Tabla 2, Método 10 , R _t = 18.3 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(<i>cis</i> -4-etil-3-fluoro-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando Z de la Preparación N° 7 con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.44	1.74 (a)	393
[Tabla 2, Método 10 , R _t = 14.9 min, o = positivo]				
<i>N</i> -(<i>cis</i> -4-etil-3-fluoro-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada		AA.1.45	1.73 (a)	393

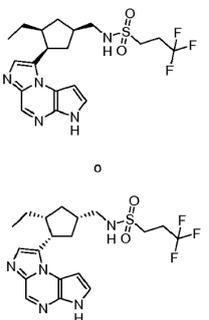
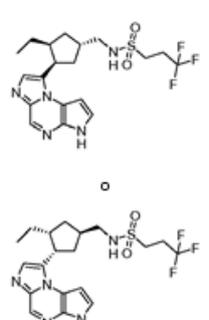
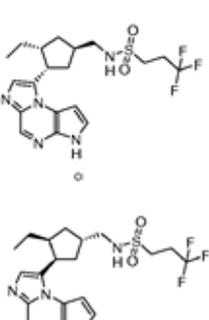
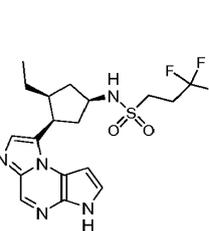
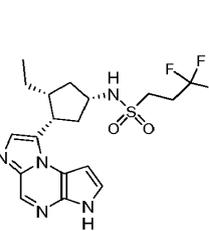
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
utilizando Z de la Preparación N° 7 con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con Na ₂ CO ₃)				
[Tabla 2, Method 10 , R_t = 15.5 min, or = positive]				
<i>N</i> -(<i>cis</i> -4-etil-3-fluoro-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando Z de la Preparación N° 7 con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.46	1.75 (a)	393
[Tabla 2, Método 10 , R_t = 16.5 min, o = negativo]				
1-(<i>cis</i> -4-((azetidín-1-ilsulfonil)metil)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo N° 1, paso K, sustituyendo dietilamina con azetidina, Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH)		AA.1.47	1.70 (a)	389
[Tabla 2, Método 27 , R_t = 14.3 min, racémico]				
1-(<i>cis</i> -4-((azetidín-1-ilsulfonil)metil)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo N° 1, paso K, sustituyendo dietilamina con azetidina, paso Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH)		AA.1.48	1.70 (a)	389
[Tabla 2, Method 27 , R_t = 15.5 min, or = positive]				
<i>N</i> -(3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)anilina (preparada utilizando TT de la Preparación N° 8 con HCl, H del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y TEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), D con NaOH)		AA.1.49	2.27 (a)	332
[Tabla 2, Método 25 , R_t = 8.0 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)anilina (preparada utilizando TT de la Preparación N° 8 con HCl, H del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y TEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), D con NaOH)		AA.1.50	2.24 (a)	332
[Tabla 2, Método 25 , R_t = 7.1 min, o = positivo]				
<i>N</i> -(3-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando TT de la Preparación N° 8 con HCl, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH)		AA.1.51	1.99 (a)	333
[Tabla 2, Método 19 , R_t = 17.1 min, o = negativo]				

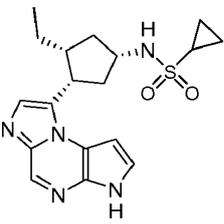
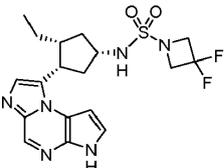
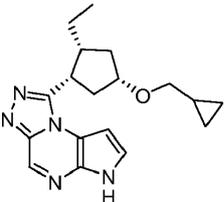
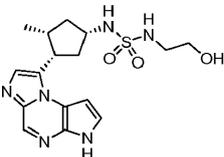
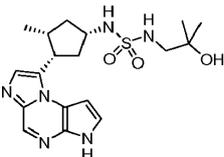
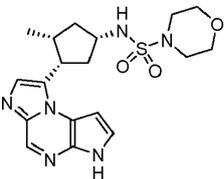
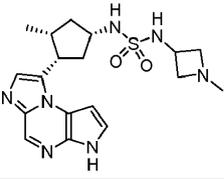
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
<i>N</i> -(3-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (preparada utilizando TT de la Preparación N° 8 con HCl, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH)		AA.1.52	2.02 (a)	333
[Tabla 2, Método 19 , R _t = 18.7 min, o = positivo]				
3-(<i>cis</i> -4-etil-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (preparado utilizando W de la Preparación N° 9 con Pd(OH) ₂ sobre C, TT con HCl, M , H del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y DIEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), D con NaOH, E		AA.1.53	1.73 (a)	337
con HCl, H a partir de ácido cianoacético, EDC y DIEA) [Tabla 2, Método 26 , R _t = 8.9 min, o = negativo]				
3-(<i>cis</i> -4-etil-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (preparado utilizando W de la Preparación N° 9 con Pd(OH) ₂ sobre C, TT con HCl, M , H del Ejemplo N° 5, paso C, HATU y DIEA, Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II), D con NaOH, E con HCl, H a partir de ácido cianoacético, EDC y DIEA)		AA.1.54	1.73 (a)	337
[Tabla 2, Método 26 , R _t = 16.1 min, o = positivo]				
1-(3-(pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i> -il)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo (preparado utilizando Y de la Preparación N° 10 con Pd(OH) ₂ sobre C, H a partir de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, HATU y DIEA)		AA.1.55	1.81 (a)	335
[Tabla 2, Método 10 , R _t = 18.6 min, o = negativo]				
1-(3-(pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1(6 <i>H</i> -il)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo (preparado utilizando Y de la Preparación N° 10 con Pd(OH) ₂ sobre C, H a partir de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, HATU y DIEA)		AA.1.56	1.83 (a)	335
[Tabla 2, Método 10 , R _t = 21.6 min, o = positivo]				

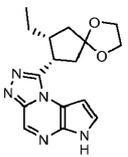
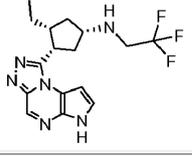
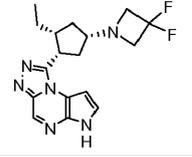
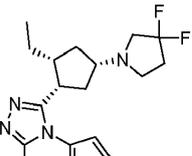
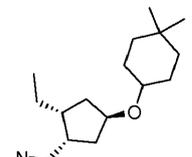
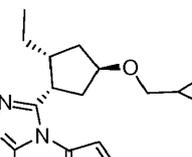
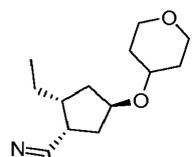
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-etil-4-(2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etoxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D con 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetaldehído (Biofine), Z , A con Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH		AA.1.57	1.85 (a)	384
[Tabla 2, Método 33 , R_t = 11.2 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etoxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D, con 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetaldehído (Biofine), Z , A con Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con TEA, D con NaOH		AA.1.58	1.90 (a)	384
[Tabla 2, Método 33 , R_t = 5.2 min, o = negativo]				
3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanona preparada utilizando D con la Preparación N° 25 y NaOH		AA.1.59	1.34 (a)	270
[Tabla 2, Método 34 , R_t = 9.7 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C y la Preparación N° M.1, HATU y DIEA; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II); K con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix]; D con NaOH)		AA.1.60*	1.67 (a)	360
[Tabla 2, Método 21 , R_t = 9.3 min, o = ND]				
<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y la Preparación N° M.1, HATU y DIEA; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II); K con cloruro de ciclopropanosulfonilo		AA.1.61*	1.70 (a)	360
[Matrix]; D con NaOH) [Tabla 2, Método 21 , R_t = 11.6 min, o = ND]				
<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida y <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y la Preparación N° M.1, HATU y DIEA; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II);		AA.1.62*	1.90 (a)	416

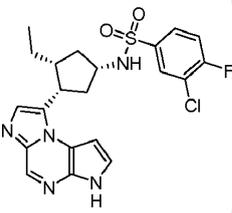
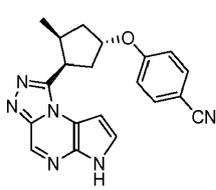
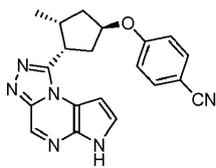
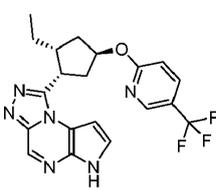
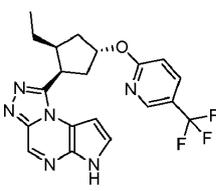
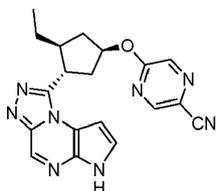
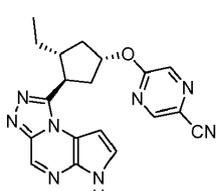
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>K con cloruro de 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo [Matrix]; D con NaOH)</p> <p>[Tabla 2, Método 33, R_t = 11.8 min, o = negativo]</p>				
<p><i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-imidazo[1,5-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida y <i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6<i>H</i>-imidazo[1,5-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando H del Ejemplo N° 5, paso C, y la Preparación N° M.1, HATU y DIEA; Q con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II); K con cloruro de 3,3,3-trifluoro propilsulfonilo [Matrix]; D con NaOH)</p> <p>[Tabla 2, Método 33, R_t = 9 min, o = negativo]</p>		AA.1.63*	1.93 (a)	416
<p><i>N</i>-((3-etil-4-(6<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando K con la Preparación N° 21, paso C y cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix]; QQQ con TFA; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con TEA; D con NaOH)</p>		AA.1.64	1.61 (a)	389
<p>[Tabla 2, Método 5, R_t = 5.8 min, o = positivo]</p>				
<p><i>N</i>-((3-etil-4-(6<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando K con la Preparación N° 21, paso C y cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix]; QQQ con TFA; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con TEA; D con NaOH)</p>		AA.1.65	1.61 (a)	389
<p>[Tabla 2, Método 5, R_t = 11.4 min, o = negativo]</p>				
<p>1-(2-etil-4-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metoxi)ciclopentil)-6<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D, y tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-carbaldehído [J & W PharmLab]; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con TEA; D con NaOH)</p> <p>[Tabla 2, Método 47, R_t = 8.7 min, o = negativo]</p>		AA.1.66	1.83 (a)	370
<p>1-(2-etil-4-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metoxi)ciclopentil)-6<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D y tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-carbaldehído [J & W PharmLab]; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con TEA; D con NaOH)</p>		AA.1.67	1.79 (a)	370

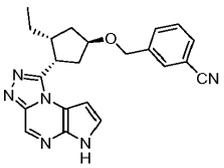
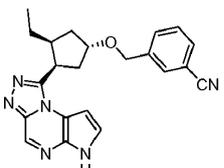
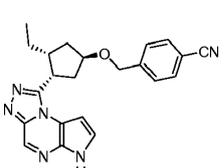
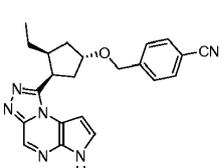
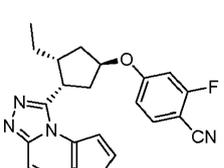
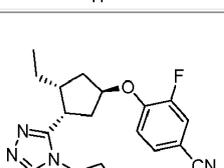
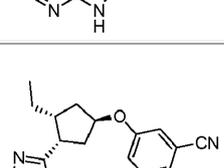
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
[Tabla 2, Método 47, R_t = 13.8 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran-1,1-dióxido-4-iloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D, y dihidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4(3 <i>H</i>)-ona; LLL con <i>m</i> CPBA; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con DIEA; D con NaOH)		AA.1.68	1.67 (a)	404
[Tabla 2, Método 48, R_t = 17.1 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran-1,1-dióxido-4-iloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D y dihidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4(3 <i>H</i>)-ona; LLL con <i>m</i> CPBA; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con DIEA; D con NaOH)		AA.1.69	1.69 (a)	404
[Tabla 2, Método 48, R_t = 11.6 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran-1,1-dióxido-4-iloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico; SS ; W ; FFF con dihidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4(3 <i>H</i>)-ona; LLL con <i>m</i> CPBA; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con DIEA; D con NaOH)		AA.1.70	1.66 (a)	404
[Tabla 2, Método 32, R_t = 17.3 min, o = negativo]				
1-(2-metil-4-isopropoxiciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C con ácido 4-nitrobenzoico; SS ; VV ; FFF con acetona; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con DIEA; D con NaOH)		AA.1.71	1.85 (a)	314
[Tabla 2, Método 28, R_t = 7.1 min, o = negativo]				
<i>N</i> -((3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando X de la Preparación N° 22, paso C con dibencilamina y NaBH(OAc) ₃ ; TT con HCl; R con trimetilsilildiazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E; E con TFA; T usando reactivo de Lawesson; D con NaOH; KK ; Y con Pd(OH) ₂ sobre C; K con cloruro de 3,3,3-difluoropropilsulfonilo [Matrix]; LL con NH ₄ OH)		AA.1.72	1.96 (a)	444
[Tabla 2, Método 49 R_t = 24.9 min después 50 , R_t = 8.6 min, o = negativo]				
<i>N</i> -((3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando X de la Preparación N° 22, paso C con dibencilamina y NaBH(OAc) ₃ ; TT con HCl; R con trimetilsilildiazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E; E con TFA; T usando reactivo de Lawesson; D con		AA.1.73	1.96 (a)	444

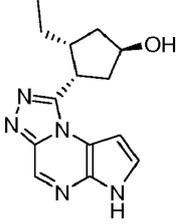
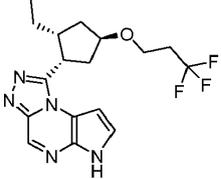
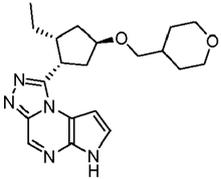
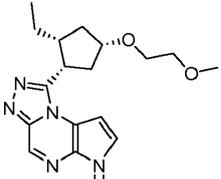
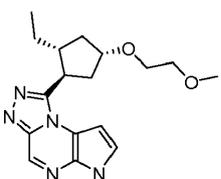
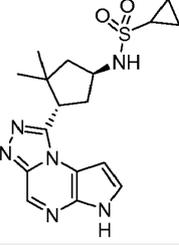
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>NaOH; KK; Y con Pd(OH)₂ sobre C; K con cloruro de 3,3,3-difluoropropilsulfonilo [Matrix]; LL con NH₄OH</p> <p>[Tabla 2, Método 49 R_t = 15 min después 50 R_t = 8.7 min, o = positivo]</p>				
<p><i>N</i>-((3-etil-4-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando X de la Preparación N° 22, paso C, con dibencilamina y NaBH(OAc)₃; TT con HCl; R con trimetilsilildiazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E; E con TFA; T usando reactivo de Lawesson; D con NaOH; KK; Y con Pd(OH)₂ sobre C; K con cloruro de 3,3,3-difluoropropilsulfonilo [Matrix]; LL con NH₄OH)</p> <p>[Tabla 2, Método 49 R_t = 20.7 min después 50 R_t = 9.5 min, o = positivo]</p>		AA.1.74	1.96 (a)	444
<p><i>N</i>-((3-etil-4-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando X de la Preparación N° 22, paso C, con dibencilamina y NaBH(OAc)₃; TT con HCl; R con trimetilsilildiazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E; E con TFA; T usando reactivo de Lawesson; D con NaOH; KK; Y con Pd(OH)₂ sobre C; K con cloruro de 3,3,3-difluoropropilsulfonilo [Matrix]; LL con NH₄OH)</p> <p>[Tabla 2, Método 49 R_t = 26.5 min después 50 R_t = 9 min, o = negativo]</p>		AA.1.75	1.97 (a)	444
<p><i>N</i>-(3-etil-4-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 22, paso B, con dibencilamina, TT con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y, K con cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix) y DIEA)</p> <p>[Tabla 2, Método 31, R_t = 16.9 min, o = positivo]</p>		AA.1.76	1.94 (a)	430
<p><i>N</i>-(3-etil-4-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 22, paso B con dibencilamina, TT con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y, K con cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix) y DIEA)</p> <p>[Tabla 2, Método 31, R_t = 24 min, o = negativo]</p>		AA.1.77	1.94 (a)	430
<p><i>N</i>-(3-etil-4-(3<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>]pirrolo[2,3-<i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada</p>		AA.1.78	1.73 (a)	374

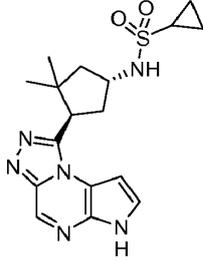
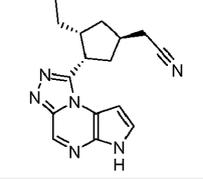
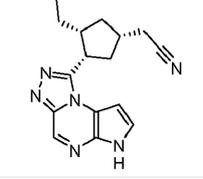
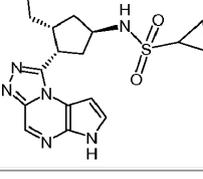
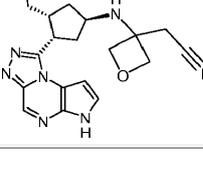
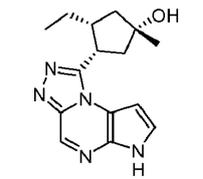
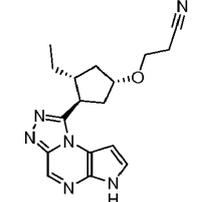
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
utilizando X del Ejemplo N° 22, paso B con dibencilamina, TT con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y , K con cloruro de ciclopropanosulfonilo (Matrix) y DIEA)				
[Tabla 2, Método 12, R _t = 15 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)-3,3-difluoroazetidina-1-sulfonamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 22, paso B con dibencilamina, TT con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y , ZZ , AAA con clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y TEA)		AA.1.79	1.84 (a)	425
[Tabla 2, Método 40, R _t = 15.8 min, o = negativo]				
1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D, y ciclopropanocarboxaldehído, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.80	1.90 (a)	326
[Tabla 2, Método 38, R _t = 13.1 min, o = negativo]				
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-2-hidroxi-etilamino-1-sulfonamida (preparada utilizando D del Ejemplo N° 25, paso R, con NaOH, LL)		AA.1.81	1.21	379
[Tabla 2, Método 32, R _t = 20.2 min, o = negativo]				
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-2-metil-2-hidroxi-propilamino-1-sulfonamida (preparada utilizando AAA del Ejemplo N° 25, paso R, y 2-metil-2-hidroxi-propilamina, D con NaOH, LL)		AA.1.82	1.38	407
[Tabla 2, Método 36, R _t = 12.4 min, o = negativo]				
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)morfolina-4-sulfonamida (preparada utilizando AAA del Ejemplo N° 25, paso R, y morfolina, LL)		AA.1.83	1.53	405
[Tabla 2, Método 37, R _t = 16.4 min, o = negativo]				
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3-amino-1- <i>N</i> -metilazetidina-1-sulfonourea (preparada utilizando AAA del Ejemplo N° 25, paso R, y 3-amino-1- <i>N</i> -metilazetidina, LL)		AA.1.84	1.14	404
[Tabla 2, Método 37, R _t = 16.9 min, o = negativo]				
1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando D de la Preparación N° 25, paso D, y NaOH)		AA.1.85	1.52 (a)	314
[Tabla 2, Método 12, R _t = 9.9 min, o = negativo]				

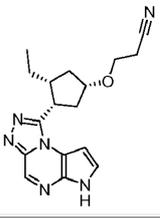
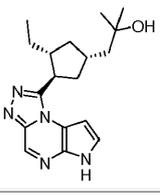
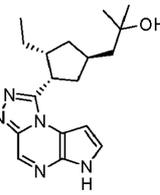
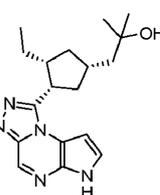
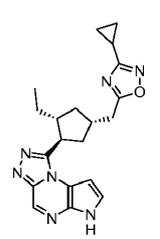
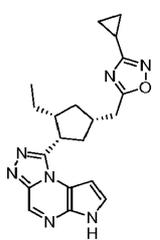
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)ciclopentanamina preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y 2,2,2-trifluoroetanamina, D con NaOH		AA.1.86	1.62 (a)	353
[Tabla 2, Método 31, R _t = 16.9 min, o = negativo]				
1-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina [Matrix], D con NaOH)		AA.1.87	1.57 (a)	347
[Tabla 2, Método 21, R _t = 9.4 min, o = negativo]				
1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina, D con NaOH)		AA.1.88	1.60 (a)	361
[Tabla 2, Método 20, R _t = 9.5 min, o = negativo]				
1-(4-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, W , FFF con 4,4-dimetilciclohexanona, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.89	2.45 (b)	382
[Tabla 2, Método 41, R _t = 10.5 min, o = negativo]				
1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, W , FFF con ciclopropanocarbaldéido, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.90	1.89 (b)	326
[Tabla 2, Método 42, R _t = 6.8 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-iloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C con ácido 4-nitrobenzoico; SS con NaOH, W , FFF con tetrahidro-4 <i>H</i> -piran-4-ona; Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA; D con NaOH)		AA.1.91	1.63 (b)	356
[Tabla 2, Método 33, R _t = 7.6 min, o = negativo]				
3-cloro- <i>N</i> -(3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3-		AA.1.92	2.11 (a)	462

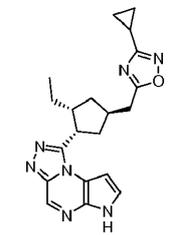
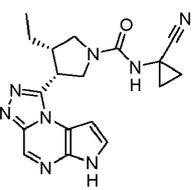
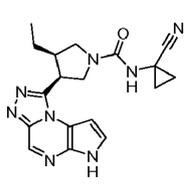
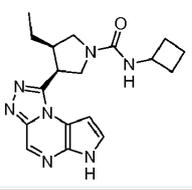
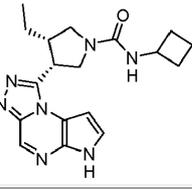
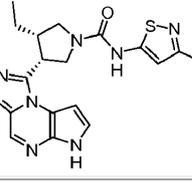
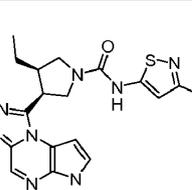
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
e]pirazin-8-il)ciclopentil)-4-fluorobencenosulfonamida (preparada utilizando X del Ejemplo N° 22, paso B con dibencilamina, TT con HCl, R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH, Y , K con cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo [Lancaster] y DIEA				
[Tabla 2, Method 19 , R _t = 24.2 min, o = negative]				
4-(3-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (preparado utilizando P del Ejemplo N° 7, paso G, EE con 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, FF con 2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona, II con hidroxibenzonitrilo, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.93	1.94 (b)	430
[Tabla 2, Método 17 , R _t = 25.7 min, o = positivo]				
4-(3-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (preparado utilizando P del Ejemplo N° 7, paso G, EE con 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° uno, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, FF con 2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona, II con hidroxibenzonitrilo, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.94	1.94 (b)	430
[Tabla 2, Método 17 , R _t = 14.7 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II a partir de 5-(trifluorometil)piridin-2-ol y la Preparación N° FF.1, D con NaOH)		AA.1.95	2.33 (b)	417
[Tabla 2, Método 21 , R _t = 8 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II a partir de 5-(trifluorometil)piridin-2-ol y la Preparación N° FF.1, D con NaOH)		AA.1.96	2.33 (b)	417
[Tabla 2, Método 21 , R _t = 5.3 min, o = positivo]				
5-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando LL de la Preparación N° JJ.1)		AA.1.97	1.99 (b)	375
[Tabla 2, Método 43 , R _t = 19.9 min, o = negativo]				
5-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando LL de la Preparación N° JJ.1)		AA.1.98	2.01 (b)	375
[Tabla 2, Método 43 , R _t = 18.3 min, o = positivo]				
3-((3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-		AA.1.99	2.05 (b)	387

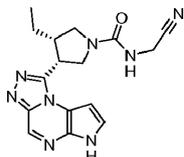
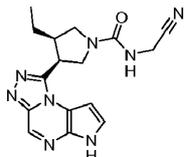
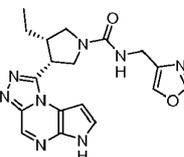
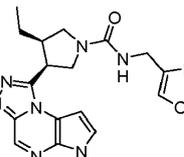
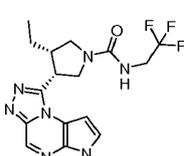
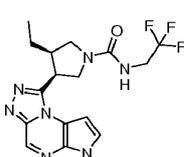
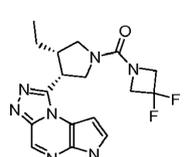
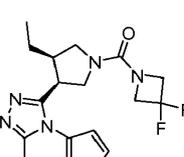
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-il)ciclopentiloxi)metil)benzonitrilo (preparado utilizando JJ a partir de 3-(bromometil)benzonitrilo y la Preparación N° SS.1, LL con TFA e hidróxido de amonio)				
[Tabla 2, Método 34 , R _t = 11.9 min, o = negativo]				
3-((3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)metil)benzonitrilo (preparado utilizando JJ a partir de 3-(bromometil)benzonitrilo y la Preparación N° SS.1, LL con TFA e hidróxido de amonio)		AA.1.100	2.05 (b)	387
[Tabla 2, Método 34 , R _t = 15.1 min, o = positivo]				
4-((3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)metil)benzonitrilo (preparado utilizando JJ a partir de 4-(bromometil)benzonitrilo y la Preparación N° SS.1, LL con TFA e hidróxido de amonio)		AA.1.101	2.04 (b)	387
[Tabla 2, Método 34 , R _t = 13.4 min, o = negativo]				
4-((3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)metil)benzonitrilo (preparado utilizando JJ a partir de 4-(bromometil)benzonitrilo y la Preparación N° SS.1, LL con TFA e hidróxido de amonio)		AA.1.102	2.04 (b)	387
[Tabla 2, Método 34 , R _t = 16.9 min, o = positivo]				
4-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-2-fluorobenzonitrilo (preparado utilizando II a partir de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo y el Ejemplo N° 4, paso J, B con DIEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.103	2.08 (b)	391
[Tabla 2, Método 5 , R _t = 7.7 min, o = negativo]				
4-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-3-fluorobenzonitrilo (preparado utilizando II a partir de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo y el Ejemplo N° 4, paso J, B con DIEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.104	2.12 (b)	391
[Tabla 2, Método 44 , R _t = 12.5 min, o = negativo]				
3-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (preparado utilizando II a partir de 3-hidroxibenzonitrilo y el Ejemplo N° 4, paso J, B con DIEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.105	2.09 (b)	373
[Tabla 2, Método 33 , R _t = 12.1 min, o = negativo]				
3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanol (preparado utilizando II a partir de ácido benzoico y el Ejemplo N° 4, paso J, B con DIEA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.106	1.46 (b)	272
[Tabla 2, Método 45 , R _t = 9.1 min, o = negativo]				

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
1-(2-etil-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando EE de la Preparación N° UU.1 con 3,3,3-trifluoropropanol, Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.107	2.04 (b)	368
[Tabla 2, Método 46 , R _t = 8.1 min,				
1-(2-etil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D, y tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído [Pharmacore]; Z con NaOH; A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA; B con DIEA; D con NaOH)		AA.1.108	1.79 (b)	370
[Tabla 2, Método 47 , R _t = 10 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(2-metoxietoxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D, y 2-metoxiacetaldehído [BBB Scientific], Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.109	1.67 (b)	330
[Tabla 2, Método 44 , R _t = 11.7 min, o = negativo]				
1-(2-etil-4-(2-metoxietoxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina pirazina (preparada utilizando FFF del Ejemplo N° 22, paso D y 2-metoxiacetaldehído [BBB Scientific], Z con NaOH, A del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.110	1.70 (b)	330
[Tabla 2, Método 44 , R _t = 5.6 min, o = negativo]				
N-((1R,4R)-3,3-dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y N-((1S,4S)-3,3-dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada como en WO2009152133A1)		AA.1.111	1.59 (b)	375
[Tabla 2, Método 54 , R _t = 12.4 min, o = negativo]				
N-((1R,4R)-3,3-dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y N-((1S,4S)-3,3-dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada como en WO2009152133A1)		AA.1.112	1.59 (b)	375
[Tabla 2, Método 54 , R _t = 16.9 min, o = positivo]				

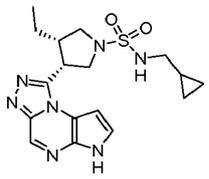
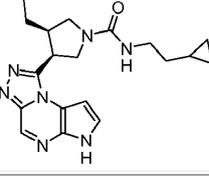
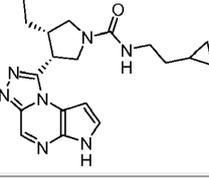
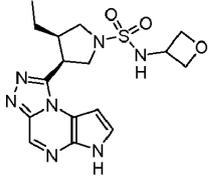
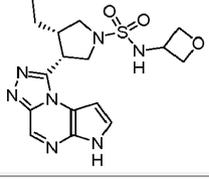
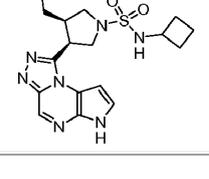
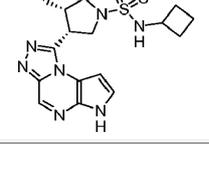
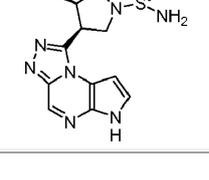
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetonitrilo (preparado utilizando III de la Preparación N° 25, paso E, y cianometilfosfonato de dietilo; BBB ; W.1)		AA.1.113	1.58 (b)	295
[Tabla 2, Método 33 , R _t = 9.6 min, o = negativo]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetonitrilo (preparado utilizando III de la Preparación N° 25, paso E, y cianometilfosfonato de dietilo; BBB ; W.1)		AA.1.114	1.58 (a)	295
[Tabla 2, Método 33 , R _t = 11.8 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil) ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando D de la Preparación N° 25 y NaOH, KK , P con NaBH ₄ , IIII , JJJJ con NaN ₃ , UUUU , K con cloruro de ciclopropilsulfonilo [Matrix], LL)		AA.1.115	1.43 (a)	375
[Tabla 2, Método 56 , R _t = 12.2 min, o = negativo]				
2-(3-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentilamino)oxetan-3-il)acetonitrilo (preparado utilizando D de la Preparación N° 25 y NaOH, KK , P con NaBH ₄ , IIII , JJJJ con NaN ₃ , UUUU , YYY con 2-(oxetan-3-ilideno)acetonitrilo [preparado como		AA.1.116	1.27 (a)	366
se describe en J. Med. Chem, 2010, 53(8) 3227-3246], LL)				
[Tabla 2, Método 5 , R _t = 17.2 min, o = negativo]				
3-etil-1-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanol (preparado utilizando ZZZ del Ejemplo N° 35, paso G, y MeLi, LL)		AA.1.117	1.59 (a)	286
[Tabla 2, Método 33 , R _t = 7.6 min, o = negativo]				
3-(3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)propanonitrilo (preparado utilizando YYY del Ejemplo N° 22, paso C, acrilonitrilo y DBU, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, B con SOCl ₂ y TEA, y D con NaOH)		AA.1.118	1.70 (a)	325
[Tabla 2, Método 60 , R _t = 10.9 min, o = negativo]				

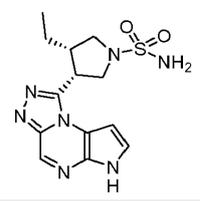
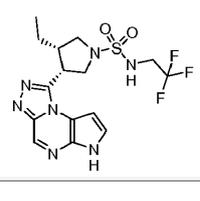
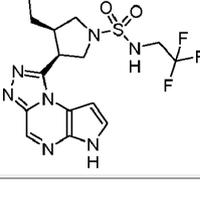
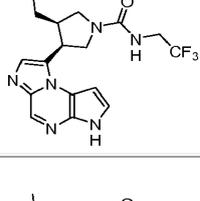
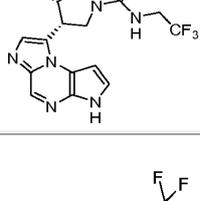
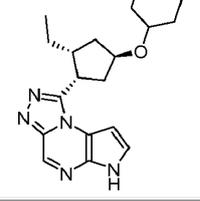
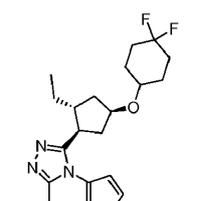
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)propanonitrilo (preparado utilizando YYY del Ejemplo N° 22, paso C, acrilonitrilo y DBU, Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, B con SOCl ₂ y TEA, y D con NaOH)		AA.1.119	1.69 (a)	325
[Tabla 2, Método 60, R _t = 15.0 min, o = negativo]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado utilizando W de la Preparación N° AAAA.1 y PdOH ₂ sobre C, y ZZZ con CH ₃ MgCl ₂)		AA.1.120	1.75 (a)	328
[Tabla 2, Método 40, R _t = 6.0 min, o = negativo]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado utilizando W de la Preparación N° AAAA.1 y PdOH ₂ sobre C, y ZZZ con CH ₃ MgCl ₂)		AA.1.121	1.72 (a)	328
[Tabla 2, Método 40, R _t = 10.3 min, o = negativo]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado utilizando W de la Preparación N° AAAA.1 y PdOH ₂ sobre C, y ZZZ con CH ₃ MgCl ₂)		AA.1.122	1.72 (a)	328
[Tabla 2, Método 40, R _t = 14.8 min, o = negativo]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado utilizando W de la Preparación N° AAAA.1 y PdOH ₂ sobre C, y DDDD with (Z)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida [Tyger Scientific])		AA.1.123	1.95 (a)	378
[Tabla 2, Método 61, R _t = 27.5 min, o = nd]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado utilizando W de la Preparación N° AAAA.1 y PdOH ₂ sobre carbón, y DDDD with (Z)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida [Tyger Scientific])		AA.1.124	1.95 (a)	378
[Tabla 2, Método 61, R _t = 29.4 min, o = nd]				
2-(3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado utilizando W de la Preparación N° AAAA.1 y PdOH ₂ sobre C, y DDDD with (Z)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida [Tyger Scientific])		AA.1.125	1.95 (a)	378
[Tabla 2, Método 61, R _t = 32.8 min, o = nd]				

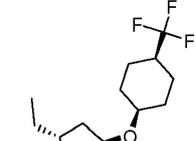
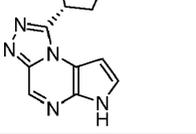
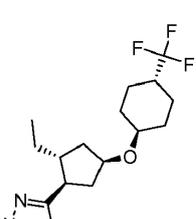
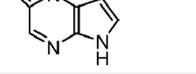
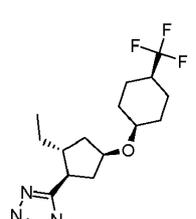
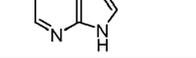
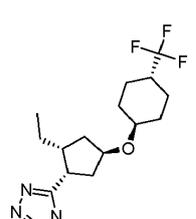
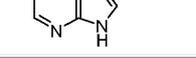
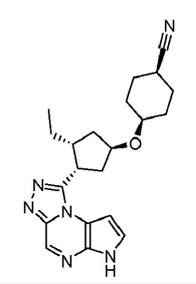
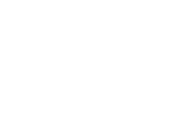
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -(1-cianociclopropil)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo [Astatech], y D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.126	1.47 (a)	365
[Tabla 2, Método 62 , R _t = 11.2 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -(1-cianociclopropil)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo [Astatech], y D con Na ₂ CO ₃)		AA.1.127	1.45 (a)	365
[Tabla 2, Método 62 , R _t = 13.7 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -ciclobutil-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y ciclobutanamina, y D con NaOH)		AA.1.128	1.58 (a)	354
[Tabla 2, Método 34 , R _t = 8.6 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -ciclobutil-3-etil-4-(6-pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y ciclobutanamina, y D con NaOH)		AA.1.129	1.60 (a)	354
[Tabla 2, Método 34 , R _t = 11.2 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(3-metilisotiazol-5-il)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina y D con NaOH)		AA.1.130	1.56 (a)	397
6[Tabla 2, Método 63 , R _t = 10.5 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(3-metilisotiazol-5-il)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina, y D con NaOH)		AA.1.131	1.56 (a)	397
[Tabla 2, Método 63 , R _t = 13.4 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -cianometil-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N°		AA.1.132	1.42 (a)	339

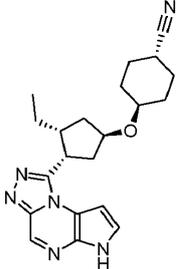
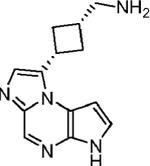
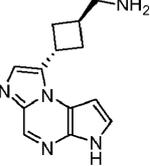
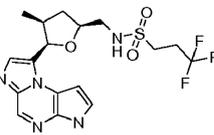
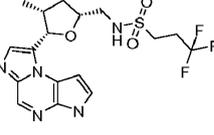
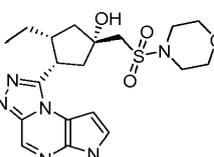
Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
36, paso F, CDI y 2-aminoacetonitrilo, y D.2 con Na ₂ CO ₃)				
[Tabla 2, Método 64 , R _t = 11.0 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -cianometil-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y 2-aminoacetonitrilo, y D.2 con Na ₂ CO ₃)		AA.1.133	1.42 (a)	339
[Tabla 2, Método 64 , R _t = 13.3 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(oxazol-4-ilmetil)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y clorhidrato de oxazol-4-ilmetanamina [J & W Pharmed], y D con NaOH)		AA.1.134	1.44 (a)	381
[Tabla 2, Método 65 , R _t = 10.6 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(oxazol-4-ilmetil)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y clorhidrato de oxazol-4-ilmetanamina [J & W Pharmed], y D con NaOH)		AA.1.135	1.44 (a)	381
[Tabla 2, Método 65 , R _t = 11.8 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y 2,2,2-trifluoroetanamina, y D con NaOH)		AA.1.136	1.62 (a)	382
[Tabla 2, Método 55 , R _t = 14.5 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y 2,2,2-trifluoroetanamina, y D con NaOH)		AA.1.137	1.62 (a)	382
[Tabla 2, Método 55 , R _t = 17.3 min, o = positivo]				
(3,3-difluoroazetidina-1-il)((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-il)metanona (preparada utilizando D con la Preparación N° EEEE.1 y NaOH)		AA.1.138	1.65 (a)	376
[Tabla 2, Método 64 , R _t = 11.4 min, o = negativo]				
(3,3-difluoroazetidina-1-il)((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-il)metanona (preparada utilizando D con la Preparación N° EEEE.1 y NaOH)		AA.1.139	1.65 (a)	376
[Tabla 2, Método 64 , R _t = 12.9 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(oxetan-3-il)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N°		AA.1.140	1.34 (a)	356

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
36, paso F, CDI y oxetan-3-amina [Synthonix], y D con NaOH)				
[Tabla 2, Método 65 , R _t = 7.1 min, o = racémico]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(oxetan-3-il)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y oxetan-3-amina [Synthonix], y D con NaOH)		AA.1.141	1.43 (a)	356
[Tabla 2, Método 65 , R _t = 11.7 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil- <i>N</i> -(oxetan-3-il)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y oxetan-3-amina [Synthonix], y D con NaOH)		AA.1.142	1.42 (a)	356
[Tabla 2, Método 65 , R _t = 13.3 min, o = positivo]				
((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)((<i>R</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (preparada utilizando EEEE del Ejemplo N° 36, paso F, con (<i>R</i>)-pirrolidin-3-ol, y D con NaOH)		AA.1.143	1.44 (a)	370
[Tabla 2, Método 64 , R _t = 10.1 min, o = negativo]				
((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)((<i>R</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (preparada utilizando EEEE del Ejemplo N° 36, paso F, (<i>R</i>)-pirrolidin-3-ol, y D con NaOH)		AA.1.144	1.42 (a)	370
[Tabla 2, Método 64 , R _t = 11.8 min, o = positivo]				
((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)((<i>S</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (preparada utilizando EEEE del Ejemplo N° 36, paso F, con (<i>S</i>)-pirrolidin-3-ol, y D con NaOH)		AA.1.145	1.40 (a)	370
[Tabla 2, Método 67 , R _t = 11.9 min, o = negativo]				
((<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)((<i>S</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (preparada utilizando EEEE del Ejemplo N° 36, paso F, (<i>S</i>)-pirrolidin-3-ol, y D con NaOH)		AA.1.146	1.42 (a)	370
[Tabla 2, Método 67 , R _t = 13.9 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de ciclopropilmetanamina y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.147	1.80 (a)	390
[Tabla 2, Método 33 , R _t = 10.0 min, o = positivo]				

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(cis)-N-(ciclopropilmetil)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de ciclopropilmetanamina y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.148	1.78 (a)	390
[Tabla 2, Método 33, R_t = 14.0 min, o = negativo]				
(cis)-N-(2-ciclopropiletil)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y 2-ciclopropiletanamina [Oakwood], y D con NaOH).		AA.1.149	1.69 (a)	368
[Tabla 2, Método 33, R_t = 6.8 min, o = positivo]				
(cis)-N-(2-ciclopropiletil)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 del Ejemplo N° 36, paso F, CDI y 2-ciclopropiletanamina [Oakwood], y D con NaOH).		AA.1.150	1.70 (a)	368
[Tabla 2, Método 33, R_t = 9.3 min, o = negativo]				
(cis)-3-etil-N-(oxetan-3-il)-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de oxetan-3-amina [Synthonix] y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.151	1.58 (a)	392
[Tabla 2, Método 11, R_t = 6.6 min, o = positivo]				
(cis)-3-etil-N-(oxetan-3-il)-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de oxetan-3-amina [Synthonix] y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.152	1.58 (a)	392
[Tabla 2, Método 11, R_t = 10.8 min, o = negativo]				
(cis)-N-(ciclobutil)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de ciclobutanamina y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.153	1.79 (a)	390
[Tabla 2, Método 33, R_t = 9.5 min, o = positivo]				
(cis)-N-(ciclobutil)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de ciclobutanamina y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.154	1.79 (a)	390
[Tabla 2, Método 33, R_t = 12.7 min, o = negativo]				
(cis)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de 2-aminoacetnitrilo y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.155	1.48 (a)	336
[Tabla 2, Método 68, R_t = 4.9 min, o = positivo]				

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo [4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de 2-aminoacetonitrilo y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.156	1.48 (a)	336
[Tabla 2, Método 68, R _t = 10.4 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo [4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de 2,2,2-trifluoroetanamina y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.157	1.85 (a)	418
[Tabla 2, Método 66, R _t = 12.9 min, o = negativo]				
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo [4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-sulfonamida (preparada utilizando ZZ a partir de 2,2,2-trifluoroetanamina y TEA, AAA con el Ejemplo N° 36, paso F, y D con NaOH).		AA.1.158	1.85 (a)	418
[Tabla 2, Método 66, R _t = 15.8 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 con la Preparación N° F.1.1 y 2,2,2-trifluoroetanamina, y D con NaOH).		AA.1.159	1.52 (a)	381
[Tabla 2, Método 69, R _t = 11.2 min, o = positivo]				
(<i>cis</i>)-3-etil-4-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (preparada utilizando J.1 con la Preparación N° F.1.1 y 2,2,2-trifluoroetanamina, y D con NaOH).		AA.1.160	1.52 (a)	381
[Tabla 2, Método 69, R _t = 15.5 min, o = negativo]				
1-((1,2,4)-4-(4,4-difluorociclohexiloxi)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4,4-difluorociclohexanona [Small Molecule], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.161	2.07 (b)	390
[Tabla 2, Método 28, R _t = 10.1 min, o = negativo]				
1-((1,2,4)-4-(4,4-difluorociclohexiloxi)-2-etilciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4,4-difluorociclohexanona [Small Molecule], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.162	2.05 (b)	390
[Tabla 2, Método 28, R _t = 15.1 min, o = negativo]				
1-((1,2,4)-2-etil-4-((1,4)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)ciclopentil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando II		AA.1.163	2.34 (b)	422

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R_t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4-trifluorometilciclohexanona [Matrix], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)				
[Tabla 2, Método 58 , R_t = 7.8 min, o = negativo]				
1-((1,2,4)-2-etil-4-((1,4)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4-trifluorometilciclohexanona [Matrix], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.164	2.22 (b)	422
[Tabla 2, Método 51 , R_t = 14.6 min, o = negativo]				
1-((1,2,4)-2-etil-4-((1,4)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4-trifluorometilciclohexanona [Matrix], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.165	2.29 (b)	422
[Tabla 2, Método 58 , R_t = 14.6 min, o = negativo]				
1-((1,2,4)-2-etil-4-((1,4)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4-trifluorometilciclohexanona [Matrix], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)		AA.1.166	2.22 (b)	422
[Tabla 2, Método 51 , R_t = 15.8 min, o = negativo]				
(1,4)-4-((1,3,4)-3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)ciclohexanocarbonitrilo (preparado utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4-oxociclohexanocarbonilo [Beta Pharma], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH) [Tabla 2, Método 57 , R_t = 14.3 min, o = negativo]		AA.1.167	1.80 (b)	379
(1,4)-4-((1,3,4)-3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)ciclohexanocarbonitrilo (preparado utilizando II del Ejemplo N° 22, paso C, con ácido 4-nitrobenzoico, SS con NaOH, VV , FFF con 4-		AA.1.168	1.80 (b)	379

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
oxociclohexanocarbonitrilo [Beta Pharma], Z con NaOH, A con el Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, B con DIEA, D con NaOH)				
[Tabla 2, Método 57 , R _t = 19.5 min, o = negativo]				
(<i>cis</i> -3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclobutil)metanamina (preparada a partir de la Preparación N° 36 usando N , R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con anhídrido 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoico, D con NaOH, F.1 con HBr en AcOH)		AA.1.169	2.10 (r)	242
[Tabla 2, Método 71 , R _t = 29.8 min,				
(<i>trans</i> -3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclobutil)metanamina (preparada a partir de la Preparación N° 36 usando N , R con trimetilsilil diazometano, S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con anhídrido 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoico, D con NaOH, F.1 con HBr en AcOH)		AA.1.170	2.10 (r)	242
[Tabla 2, Método 71 , R _t = 27.9 min,				
<i>N</i> -((5-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando E con HCl de la Preparación N° 43, K con		AA.171	1.72 (a)	432
cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo (Matrix), Z con NaOH, H con <i>N,O</i> -dimetilhidroxilamina, ácido clorhídrico, MMMM con bromuro de metilmagnesio, M.1 , LLLL , S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con TFA & TFAA, D con Na ₂ CO ₃)				
[Tabla 2, Método 51 , R _t = 46.2 min, o = positivo]				
<i>N</i> -((5-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (preparada utilizando E con HCl de la Preparación N° 43, K con cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo (Matrix), Z con NaOH, H con <i>N,O</i> -dimetilhidroxilamina, Ácido clorhídrico, MMMM con bromuro de metilo magnesio, M.1 , LLLL , S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con TFA & TFAA, D con Na ₂ CO ₃)		AA.172	1.72 (a)	432
[Tabla 2, Método 51 , R _t = 41.2 min, o = negativo]				
3-etil-1-(morfolinosulfonilmetil)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanol (preparado utilizando NNNN con la Preparación N° 41 y el Ejemplo N° 35, paso G, LL)		AA.173	1.63 (a)	435
[Tabla 2, Método 52 , R _t = 12 min, o = negativo]				
3-etil-1-(morfolinosulfonilmetil)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-		AA.174	1.60 (a)	435

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
e)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (preparado utilizando NNNN con la Preparación N° 41 y el Ejemplo N° 35, paso G, LL)				
[Tabla 2, Método 52 , R _t = 8.9 min, o = negativo]				
3-metil-1-(morfolinosulfonilmetil)-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (preparado utilizando NNNN con la Preparación N° 41 y el Ejemplo N° 35, paso G, LL)		AA.175	1.56 (a)	435
[Tabla 2, Método 53 , R _t = 18.7 min, o = negativo]				
8-(2-metil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-iloxi)ciclopentil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando P del Ejemplo N° 24, paso H, VV , FFF con dihidro-2 <i>H</i> -piran-4(3 <i>H</i>)-ona, Z con NaOH, R , S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH)		AA.176	1.60 (a)	341
[Tabla 2, Método 21 , R _t = 17.6 min, o = negativo]				
8-(2-metil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-iloxi)ciclopentil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando P del Ejemplo N° 24, paso H, VV , FFF con dihidro-2 <i>H</i> -piran-4(3 <i>H</i>)-ona, Z con NaOH, R , S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH)		AA.177	1.65 (a)	341
[Tabla 2, Método 21 , R _t = 5.1 min, o = negativo]				
8-(2-metil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-iloxi)ciclopentil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazina (preparada utilizando P del Ejemplo N° 24, paso H, II con ácido 4-nitrobenzoico, SS , VV , FFF con dihidro-2 <i>H</i> -piran-4(3 <i>H</i>)-ona, Z con NaOH, R , S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH)		AA.178	1.85 (a)	341
[Tabla 2, Método 28 , R _t = 18.6 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-metil-4-(7-metil-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando LLLL de la Preparación N° M.1.1, S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH)		AA.179	1.66 (a)	374
[Tabla 2, Método 6 , R _t = 14.2 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(3-metil-4-(7-metil-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando LLLL de la Preparación N° M.1.1, S del Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, T con reactivo de Lawesson, D con NaOH)		AA.180	1.66 (a)	374
[Tabla 2, Método 6 , R _t = 9.3 min, o = positivo]				
<i>N,N</i> -dibencil-3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentanamina (preparada utilizando X a partir de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico y dibencilamina, FFFFF , GGGGG con la Preparación N° E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, Y con Pd(OH) ₂)		AA.1.181	1.1 (b)	242
[Tabla 2, Método 59 , R _t = 10.5 min, o = ND]				

Estereoisómeros [Método de separación quiral]	Estructura	Ej. #	R _t min (método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N,N</i> -dibencil-3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentanamina (preparada utilizando X a partir de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico y dibencilamina, FFFFF , GGGGG con la Preparación N° E.1.1", KKKK con PFPAA, D con NaOH, Y con Pd(OH) ₂)		AA.1.182	1.17(b)	242
[Tabla 2, Método 59, R _t = 12.0 min, o = ND]				
<i>N,N</i> -dibencil-3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentanamina (preparada utilizando X a partir de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico y dibencilamina, FFFFF , GGGGG con la Preparación N° E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, Y con Pd(OH) ₂)		AA.1.183	1.11 (b)	242
[Tabla 2, Método 59, R _t = 13.5 min, o = ND]				
<i>N,N</i> -dibencil-3-(3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentanamina (preparada utilizando X a partir de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico y dibencilamina, FFFFF , GGGGG con la Preparación N° E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, Y con Pd(OH) ₂)		AA.1.184	1.17(b)	242
[Tabla 2, Método 59, R _t = 17.1 min, o = ND]				
<i>N</i> -(2-ciclopropiletil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y oxetan-3-amina [Synthonix], X usando 2-ciclopropilacetaldehído [Anichem]), y D con NaOH		AA.1.185*	1.38 (a)	395
[Tabla 2, Método 55, R _t = 22.7 min, o = negativo]				
<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X de la Preparación N° 25 y oxetan-3-amina [Synthonix], X usando ciclopropanocarbaldehído, y D con NaOH		AA.1.186*	1.21 (a)	381
[Tabla 2, Método 6, R _t = 15.9 min, o = negativo]				

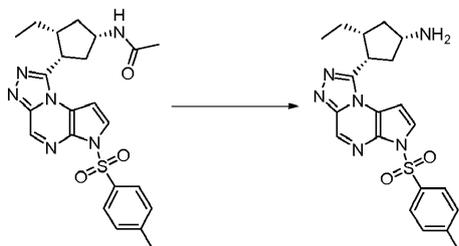
Procedimiento general BB: Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo

- 5 A una solución de una *N*-acetamida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano) se le agrega un ácido, como HCl acuoso 6 N (3-100 equiv, preferentemente 30-40 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 60-100 °C (preferentemente aproximadamente 90-100 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente antes de particionarla entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃, Na₂CO₃

o NaOH, preferentemente NaHCO₃) y la capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico (como EtOAc o DCM). La capa orgánica se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general BB

5 **Preparación N° BB.1*:** (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanamina



10 A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentil)acetamida (6.0 g, 12.86 mmol, Ejemplo N° 8, paso L) en 1,4-dioxano (78 mL) se le agregó HCl acuoso (6 N, 75 mL, 450 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 95 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). La porción acuosa se extrajo con más DCM (3 × 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de DCM/MeOH/NH₄OH (95:45:5) en DCM para dar (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanamina (3.05 g, 56%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.85 min; MS *m/z*: 425 (M+H)⁺.

Procedimiento general CC: Formación de un cloruro de sulfamoilo

25 Se cargó un balón con una amina o una sal de amina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo, DCM o tolueno o tolueno/DCM). Si se usa una sal de amina, se agrega una base como TEA o DIEA, preferentemente DIEA (1-10 equiv, preferentemente 2.5 equiv) y la reacción se agita durante alrededor de 1-20 min, (preferentemente alrededor de 5 min). La mezcla de reacción se enfría después hasta aproximadamente -50-20 °C, (preferentemente aproximadamente -30 °C) durante alrededor de 1-10 min (preferentemente alrededor de 5 min). Se agrega gota a gota a la mezcla de reacción cloruro de sulfurilo o una solución de cloruro de sulfurilo (como 1 M en DCM), preferentemente cloruro de sulfurilo (1-10 equiv, preferentemente 3.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -50-0 °C (preferentemente aproximadamente -30 °C) durante alrededor de 0.5-4 h (preferentemente alrededor de 1 h) después se permite que se caliente hasta temperatura ambiente y se agita durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 5 h). Después la mezcla de reacción se diluye con un solvente orgánico (como DCM, EtOAc o tolueno), y se lava con una solución acuosa de HCl (como 0.1-6 M, preferentemente 1 M). Opcionalmente, la reacción se vierte sobre hielo picado y se separan las capas. Los extractos orgánicos combinados se lavan opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general CC

40 **Preparación N° CC.1: cloruro de azetidina-1-sulfonilo**



45 Se cargó un matraz seco en estufa con clorhidrato de azetidina (2.00 g, 21.38 mmol), DIEA (5.60 mL, 32.10 mmol) y DCM (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min a temperatura ambiente y después se enfrió hasta aproximadamente -30 °C en un baño de hielo seco/MeCN durante alrededor de 5 min. Se le agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (4.30 mL, 53.60 mmol, Acros) en el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -30 °C durante alrededor de 1 h, después a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso (1 N, 15 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 N, 10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida para dar cloruro de azetidina-1-sulfonilo (1.86 g, 56%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.25 - 4.01 (m, 4H), 2.51 - 2.29 (m, 2H).

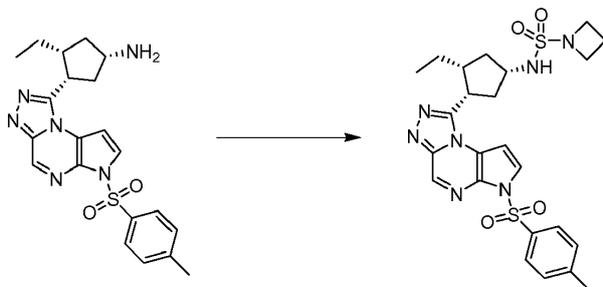
55

Procedimiento general DD: Formación de una sulfonilurea

5 A una solución de una amina (preferentemente 1 equiv) y una base como TEA, DIEA, Na₂CO₃ o K₂CO₃ (1-20 equiv, preferentemente 2.5 equiv de TEA) en un solvente orgánico (como DMF, DMA, DCM, THF o 1,4-dioxano, preferentemente DMF) a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y temperatura ambiente (preferentemente aproximadamente 0 °C) se le agrega cloruro de sulfamoilo (1-5 equiv, preferentemente 2.2 equiv). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 2-4 h) a temperatura ambiente. En los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se agrega en porciones más cloruro de sulfamoilo (1-20 equiv en total, preferentemente 3 equiv por adición) a la mezcla de reacción cada alrededor de 12-72 h (preferentemente cada alrededor de 24 h) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que el progreso de la reacción se detiene monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida y/o se diluye con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavan opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Opcionalmente, la reacción se diluye con agua y el sólido se recoge por filtración al vacío, se lava con más agua y se seca al vacío.

Ilustración del Procedimiento general DD

20 **Preparación N° DD.1*:** *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida



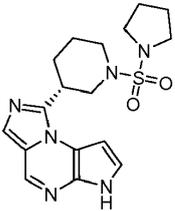
25 Se cargó un matraz con (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanamina (0.200 g, 0.471 mmol, Ejemplo N° 8, paso M) y DMF (4 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C seguido de la adición de TEA (0.16 mL, 1.2 mmol) y cloruro de azetidina-1-sulfonilo (0.165 g, 1.06 mmol, Preparación N° CC.1). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se agregó DCM (10 mL) al residuo resultante. La solución orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 mL de cada una). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-70% de EtOAc en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (0.20 g, 77%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.39 min; MS *m/z*: 544 (M+H)⁺.

Tabla DD.1 Ejemplo preparado a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-*il*)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general DD

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo [ChemBridge-BB]		DD.1.1*	1.79 (b)	389

40 **Tabla DD.2 Ejemplo preparado a partir de clorhidrato de (R)-1-(piperidin-3-*il*)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 6, paso H) usando el Procedimiento general DD**

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo [ChemBridge-BB]		DD.2.1*	1.67 (b)	375

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				

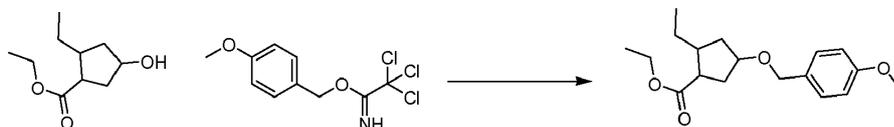
Procedimiento general EE: Formación de un éter a partir de un derivado de tricloroacetimidato

5 A un alcohol (preferentemente 1 equiv) en una mezcla de solventes orgánicos como DCM y ciclohexano (1:1 a 1:5, preferentemente 1:2) a aproximadamente -10-5 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) se le agrega un derivado de 2,2,2-tricloroacetimidato (1-3 equiv, preferentemente 1.6 equiv) seguido de la adición lenta de un ácido como ácido *p*-para toluenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico (0.05-1 equiv, preferentemente 0.08-0.1 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -10-5 °C (preferentemente a aproximadamente 0 °C) durante alrededor de 5-60 min (preferentemente alrededor de 30 min). Se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se
10 agita a temperatura ambiente durante alrededor de 2-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). La suspensión se vierte en agua helada y se agita durante alrededor de 5-60 min (preferentemente alrededor de 30 min). La suspensión se filtra mientras se lava con un solvente orgánico como DCM o se diluye con un solvente orgánico como DCM. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico como DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.
15

Ilustración del Procedimiento general EE

Preparación N° EE.1: 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo

20



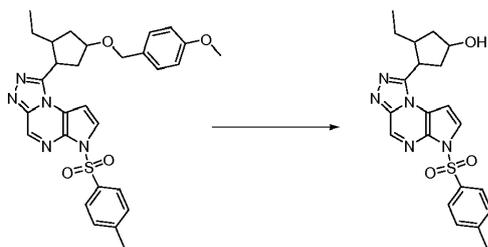
25 A una mezcla de 2-etil-4-hidroxyciclopentanocarboxilato de etilo (37.78 g, 203 mmol, Preparación N° P.1) en DCM (100 mL) y ciclohexano (200 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibencilo (93.58 g, 331 mmol) seguido de la adición gota a gota de ácido trifluorometanosulfónico (1.6 mL, 18.0 mmol) en el transcurso de alrededor de 35 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30 min. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La suspensión se vertió en agua helada (500 mL) y se agitó durante alrededor de 30 min. El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con DCM (100 mL). Las capas en el filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de DCM:EtOAc (95:5) en DCM para dar 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (39.80 g, 64%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.90 min; MS m/z: 307 (M+H)⁺.
35

Procedimiento general FF: Desprotección de un alcohol protegido con PMB

40 A un alcohol protegido con PMB (preferentemente 1 equiv) en una mezcla de solventes como DCM y agua (1:1 a 7:1, preferentemente 5:1) se le agrega 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 8-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). El sólido se elimina por filtración mientras se lava con un solvente orgánico como DCM. Las capas en el filtrado se separan y la capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.
45

Ilustración del Procedimiento general FF

Preparación N° FF.1: 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol



5 A 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1.153 g, 2.11 mmol, preparada utilizando **Z** de la Preparación N° EE.1, **A** del Ejemplo N° 1, paso D, HATU, y TEA, **B** con DIEA) en DCM (18 mL) y agua (3.5 mL) se le agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (0.576 g, 2.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con DCM (150 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 40 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de 30-100% de EtOAc en DCM para dar 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (0.672 g, 75%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.09 min; MS m/z: 426 (M+H)⁺.

Procedimiento general GG: Formación de una lactona

15 A un ácido γ -alcohol carboxílico (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DCM se le agrega una base (como TEA, 3-5 equiv, preferentemente 3 equiv) y BOP-Cl (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-5 h (preferentemente alrededor de 2 h). La mezcla de reacción se vierte en un solvente orgánico (preferentemente Et₂O). El sólido se elimina por filtración mientras se lava con un solvente orgánico como Et₂O. El filtrado se concentra a presión reducida. Alternativamente, 20 el filtrado se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, ácido cítrico acuoso 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general GG

25 Preparación N° GG.1: (1S,4S,5R)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona



30 A ácido (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxílico (0.943 g, 5.96 mmol, Ejemplo N° 4, paso H) en DCM (60 mL) se le agregó TEA (2.5 mL, 18 mmol) y BOP-Cl (1.82 g, 7.15 mmol).

35 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se vertió en Et₂O (350 mL). El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con Et₂O (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que se disolvió en DCM (5 mL) y se le agregó Et₂O para dar un sólido. El sobrenadante se decantó y el sólido se lavó con más Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar (1S,4S,5R)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona que contenía aproximadamente 15 moles % de TEA (0.912 g, 99% crudo): ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, J = 5.4, 3H).

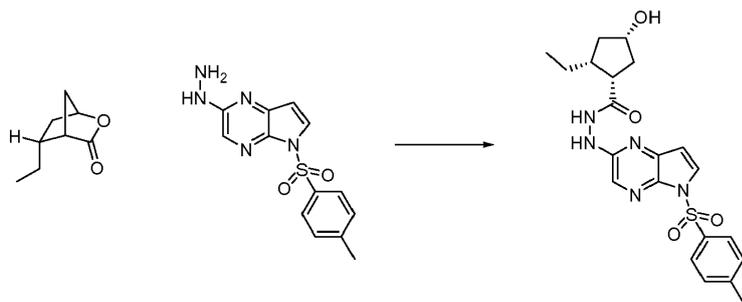
40 Procedimiento general HH: Apertura de una lactona con una amina o hidrazina

45 A una lactona (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como 1,4-dioxano o DCM (preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega una hidrazina (1-1.5 equiv, preferentemente 1 equiv). Alternativamente, se agrega una lactona (preferentemente 1 equiv) a una solución de una sal de HCl de una amina y DIEA (1-1.5 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico o mezcla de solventes (como 1,4-dioxano, DCM, o DCM/DMF, preferentemente DCM). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o se calienta a aproximadamente 40-100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C cuando se usa 1,4-dioxano, a reflujo cuando se usa DCM) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). Si se calienta, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se le agrega gota a gota trimetilaluminio (1-8 equiv, preferentemente 3 equiv) puro o en solución (como 2 M en clorobenceno, 2 M en heptano o 2 M en tolueno, preferentemente 2 M en tolueno) después de la adición opcional de un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, DCM o DMF, preferentemente 1,4-dioxano) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 0.25-16 h (preferentemente alrededor de 0.5 h). 50 Opcionalmente, se puede agregar trimetilaluminio puro o en solución como se describió antes desde el inicio de la

reacción. Se agrega gota a gota HCl (1 N, 3-10 equiv, preferentemente 8 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 10-60 min (preferentemente alrededor de 30 min). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico como EtOAc o DCM (preferentemente EtOAc). Las porciones orgánicas combinadas se lavan con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general HH

Preparación N° HH.1*: (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxi-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



A (1S,4S,5R)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (0.835 g, 5.96 mmol, Preparación N° GG.1) en 1,4-dioxano (12 mL) se le agregó 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Ejemplo N° 1, paso D, 1.81 g, 5.96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 16 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se le agregaron secuencialmente 1,4-dioxano (25 mL) y trimetilaluminio (2 N en tolueno, 9 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min. Se le agregó gota a gota HCl acuoso (1 N, 50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Se separaron las capas. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL), solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 100% de EtOAc para dar (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxi-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentano-carbohidrazida (1.887 g, 53%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.05 min; MS m/z: 444 (M+H)⁺.

Table HH.1 Examples prepared from 1-((3R,4R)-4-methylpiperidin-3-yl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,3-e]pyrazine hydrochloride (Example #5, Step J) using General Procedure HH with DIEA

Lactone	Product	Example #	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
β-propiolactone		HH.1.1*	1.02 (b)	328

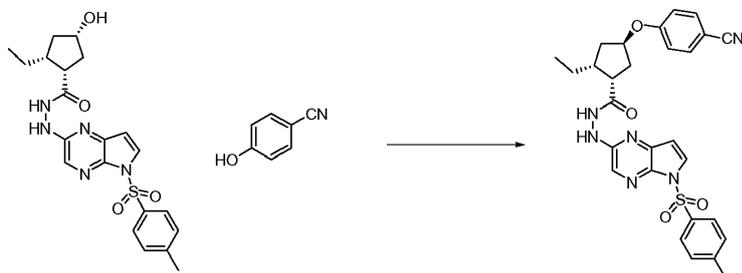
Procedimiento general II: Reacción de Mitsunobu de un alcohol

A un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como THF, benceno, tolueno o 1,4-dioxano (preferentemente THF) se le agrega un reactante adecuadamente ácido (como un ácido carboxílico, un fenol o un heteroaril alcohol, 1-3 equiv, preferentemente 1.5 equiv), seguido de *tri-n*-butilfosfina, trifetilfosfina o trifenilfosfina unida a polímero (preferentemente trifenilfosfina unida a polímero, 1-3 equiv, preferentemente 1.5 equiv), y TEA (1-6 equiv, preferentemente 4.5 equiv). Se agrega gota a gota TMAD, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, DIAD o DEAD (preferentemente DEAD, 1-3 equiv, preferentemente 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 5-48 h (preferentemente alrededor de 16 h). Alternativamente, Después de alrededor de 0.1-24 h (preferentemente alrededor de 1 h), se agregan más reactivo de fosfina (0.2-2 equiv, preferentemente 0.75 equiv) y TMAD, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, DIAD o DEAD (0.2-1 equiv, preferentemente 0.75 equiv) para llevar la reacción a que se complete. Cuando se usa reactivo unido a polímero, la mezcla de reacción se filtra y se lava con una mezcla de solventes como DCM, EtOAc y MeOH (preferentemente DCM y después MeOH). El filtrado se concentra a presión reducida. Cuando no se usa reactivo unido a polímero, la mezcla de reacción se diluye con un solvente orgánico como DCM o EtOAc y después se lava con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general II

Preparación N° II.1*: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-cianofenoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida

5



A (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxi-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentano-carbohidrazida (0.885 g, 1.99 mmol, Ejemplo N° 4, paso J) en THF (15 mL) se le agregó 4-hidroxibenzonitrilo (0.357 g, 2.99 mmol), trifenilfosfina (0.998 g, 2.99 mmol, unida a polímero, 3 mmol/g) y TEA (1.3 mL, 9 mmol). Se le agregó gota a gota DEAD (0.47 mL, 2.99 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h después se le agregaron más trifenilfosfina (0.50 g, 1.50 mmol, unida a polímero, 3 mmol/g) y DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con DCM (5 × 5 mL) y después MeOH (4 × 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en DCM para dar (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-cianofenoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (0.958 g, 88%) como una espuma amarilla: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.56 min; MS m/z : 545 (M+H)⁺.

10

15

Procedimiento general JJ: Desplazamiento de un haluro con un alcohol

20

25

30

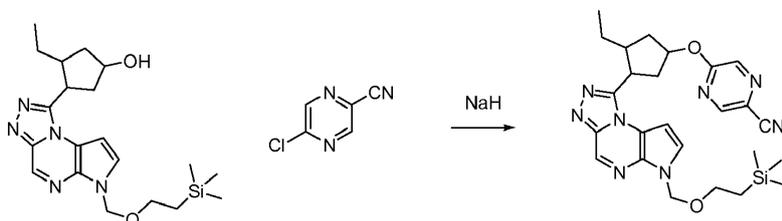
35

A un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DMF, THF o 1,4-dioxano (preferentemente DMF) a aproximadamente 0-25 °C (preferentemente a temperatura ambiente) se le agrega NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1-4 equiv, preferentemente 1.2 equiv) en porciones. Después de alrededor 2-60 min (preferentemente alrededor de 5 min), se le agrega un haluro (1-30 equiv, preferentemente 1.1 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 60-80 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 2 h). Después enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega agua helada a la mezcla de reacción o la mezcla de reacción se vierte en agua helada y después se extrae con un solvente orgánico como DCM o EtOAc (preferentemente DCM). Las porciones orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. Alternativamente, las porciones orgánicas combinadas se lavan con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general JJ

Preparación N° JJ.1: 5-(3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo

35



A 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanol (0.098 g, 0.24 mmol, preparado utilizando FF de la Preparación N° KK.1) en DMF (1 mL) se le agregó NaH (0.012 g, 0.29 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones. Después de alrededor de 5 min, se le agregó 2-cloro-5-cianopirazina (0.039 g, 0.28 mmol, ArkPharm). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le agregó agua helada (2 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con un gradiente de 20-80% de EtOAc en DCM para dar 5-(3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (0.085 g, 69%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.84 min; MS m/z : 505 (M+H)⁺.

40

45

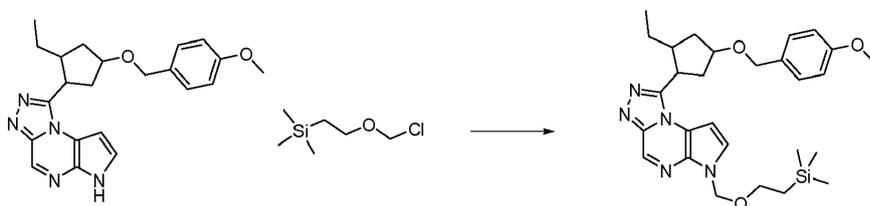
Procedimiento general KK: Protección con SEM

50

A un derivado del pirrol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, 1,4-dioxano o DMF, preferentemente 1,4-dioxano) a aproximadamente 0-40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) se le agrega NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (1-3 equiv, preferentemente 1.05 equiv) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 1-60 min (preferentemente alrededor de 30 min). Después se le agrega SEM-Cl (1-3 equiv; preferentemente 1.5 equiv). Después de alrededor de 15 min-24 h (preferentemente alrededor de 30 min), el solvente se elimina y el residuo se particiona entre un solvente orgánico como EtOAc y agua. Las capas se separan y el solvente orgánico se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado. Alternativamente, la mezcla de reacción se vierte lentamente en agua helada mientras se agita para proporcionar una suspensión. Los sólidos se pueden recoger por filtración y secar para proporcionar el compuesto deseado. Asimismo, el filtrado se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂SO₄ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La porción orgánica se separa y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

15 Ilustración del Procedimiento general KK

Preparación N° KK.1: 1-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



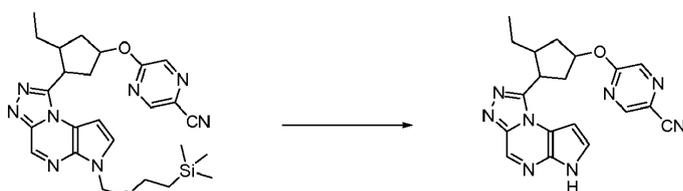
A una suspensión de 1-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.323 g, 0.825 mmol, preparada utilizando **Z** de la Preparación N° EE.1, **A** del Ejemplo N° 1, paso D, HATU, y TEA, **B** con DIEA, **D** con NaOH) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se le agregó NaH (0.035 g, 0.866 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min. Se le agregó SEM-Cl (0.15 mL, 0.83 mmol). Después de alrededor de 30 min, el solvente se eliminó y el residuo se particionó entre EtOAc (12 mL) y agua (2 mL). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc en DCM para dar 1-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.372 g, 86%); LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.96 min; MS m/z: 522 (M+H)⁺.

Procedimiento general LL: Eliminación del grupo protector SEM

A una solución de un compuesto protegido con *N*-SEM (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DMF, 1,4-dioxano o DCM, preferentemente DCM) se le agrega TFA (5-70 equiv, preferentemente 50 equiv) y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 0-40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 1-4 h). Se le puede agregar más TFA (5-20 equiv, preferentemente 10 equiv). La mezcla resultante se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en un solvente orgánico como 1,4-dioxano, MeOH o EtOH (preferentemente 1,4-dioxano). Se agrega una base acuosa (como NaOH o NH₄OH, preferentemente NH₄OH, 30-200 equiv, preferentemente 120 equiv) y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 30-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 30 min-10 h (preferentemente alrededor de 30 min). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se le agrega agua y el producto se aísla por filtración. Alternativamente, la mezcla se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂SO₄ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La porción orgánica se separa y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado. En alguno de los casos se puede aislar un producto intermedio hidroximetilsulfonamida.

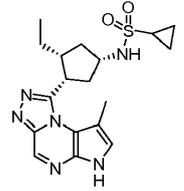
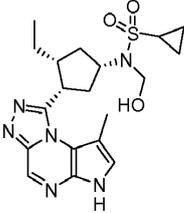
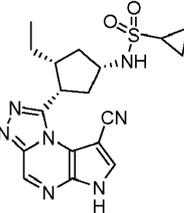
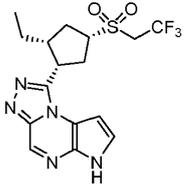
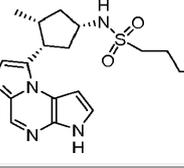
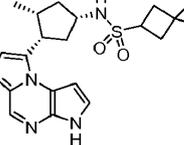
Ilustración del Procedimiento general LL

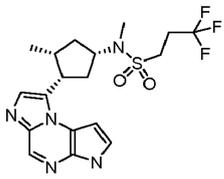
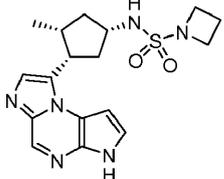
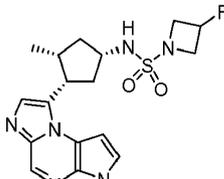
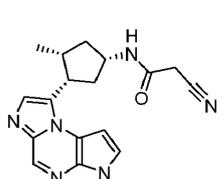
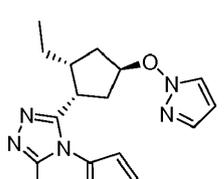
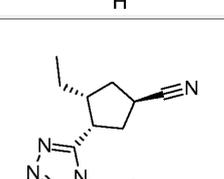
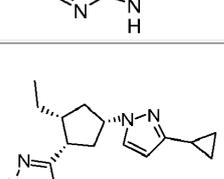
50 Preparación N° LL.1: 5-(3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (Preparación N° LL.1)

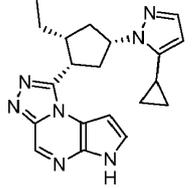
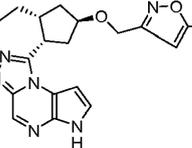
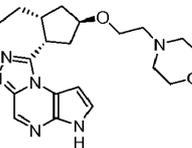
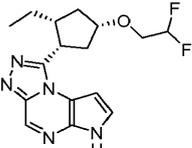
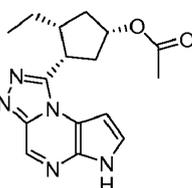
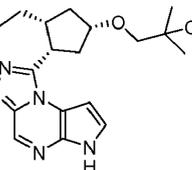
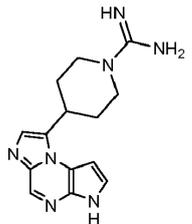


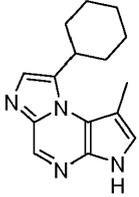
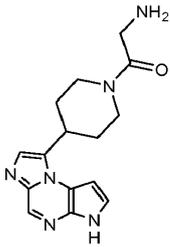
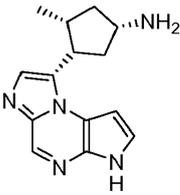
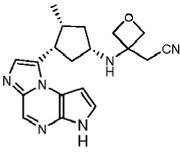
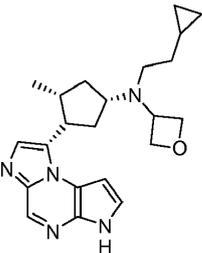
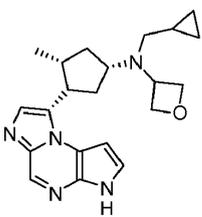
A 5-(3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (0.097g, 0.19 mmol, Preparación N° JJ.1) en DCM (2.5 mL) se le agregó TFA (0.7 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1.5 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1.3 mL). Se agregó hidróxido de amonio (amoníaco acuoso al 28-30%, 2.5 mL, 24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 30 min y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (4 mL) y el precipitado se recogió por filtración para dar 5-(3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)pirazina-2-carbonitrilo (0.0 628 g, 87%): LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.99$ min; MS m/z : 375 (M+H)⁺.

Tabla LL.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general LL

Pirrol protegido con sililo	Producto	N° de Ej.	R_t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(8-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° 23)		LL.1.1*	1.71 (a)	389
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(8-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° 23)		LL.1.2*	1.96 (a)	419
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(8-ciano-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (Preparación N° HHH.1)		LL.1.3*	1.64 (b)	400
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-etil-4-(2,2,2-trifluoroetil sulfonil)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (Preparación N° LLL.1)		LL.1.4	1.81 (a)	402
3-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando FFFFF de la Preparación N° 33, GGGGG con la Preparación N° E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK, Y; K con cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo [Hande])		LL.1.5*	1.53 (b)	380
3,3-difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclobutano-1-sulfonamida (preparada utilizando FFFFF con la Preparación N° 33, GGGGG con la Preparación N° E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK, Y, K con la Preparación N° 34 y DIEA)		LL.1.6*	1.84 (a)	410

Pirrol protegido con sililo	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3,3-trifluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando FFFF con la Preparación Nº 33, GGGG con la Preparación Nº E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y , K con cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix), S con yodometano)		LL.1.7*	2.04	429
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (preparada utilizando FFFF con la Preparación Nº 33, GGGG con la Preparación Nº E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y , ZZ , AAA con azetidina)		LL.1.8*	1.53	375
3-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (preparada utilizando FFFF con la Preparación Nº 33, GGGG con la Preparación Nº E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y , ZZ , AAA con clorhidrato de 3-fluoroazetidina [Parkway])		LL.1.9*	1.73	393
2-ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-8-il)ciclopentil)acetamida (preparada utilizando FFFF con la Preparación Nº 33, GGGG con la Preparación Nº E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y , H con ácido cianoacético)		LL.1.10*	1.61	323
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-iloxi)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada a partir del Ejemplo Nº 35, paso H, usando IIII y JJJJ con <i>N</i> -hidroxipirazol (preparado según Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1995), (3), 243-7).		LL.1.11	1.87	338
(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (preparado a partir del Ejemplo Nº 35, paso H, usando IIII y JJJJ con cianuro de sodio)		LL.1.12	1.75	281
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina (preparada utilizando JJJJ del Ejemplo Nº 35, paso I, con hidruro de sodio y 5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol (ChemBridge))		LL.1.13	1.98	362
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-		LL.1.14	2.02	362

Pirrol protegido con sililo	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada a partir del Ejemplo N° 35, paso I, utilizando JJJJ con hidruro de sodio y 5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol (ChemBridge))				
3-(3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)metil)-5-metilisoxazol (Preparación N° HHHH.1)		LL.1.15	1.71 (b)	367
4-(2-(3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)etil)morfolina (preparada utilizando HHHH del Ejemplo N° 35, paso H, y 4-(2-cloroetil)morfolina [Beta Pharma] con KOH)		LL.1.16	1.16 (b)	385
1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando HHHH del Ejemplo N° 35, paso H, y 2-bromo-1,1-difluoroetano [Lancaster] con KOH)		LL.1.17	1.78 (b)	336
1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando HHHH del Ejemplo N° 35, paso H, y 2-bromo-1,1-difluoroetano [Lancaster] con KOH)		LL.1.18	1.62 (b)	314
1-(3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)-2-metilpropan-2-ol (preparado utilizando HHHH del Ejemplo N° 35, paso H, y 1-cloro-2-metil-2-propanol con KOH)		LL.1.19	1.61 (b)	344
4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboximidamida (preparada utilizando R a partir de ácido 1-(benciloxycarbonil)piperidina-4-carboxílico (Matrix), S con el Ejemplo N° 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , DDDD , EEEE)		LL.1.20	2.04 (r)	284
8-ciclohexil-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (preparada utilizando GGG con 8-ciclohexil-3 <i>H</i> -imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (WO2009152133A1), KK , VVV con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano)		LL.1.21	2.21 (a)	255

Pirrol protegido con sililo	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
2-oxo-2-(4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidin-1-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando R a partir de ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (Matrix), S del Ejemplo, Nº 3, paso E, E con TFA, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , DDDDD , H a partir de ácido 2-(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)acético)		LL.1.22	2.84 (r)	299
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina (preparada utilizando X del Ejemplo Nº 24, paso H, y dibencilamina, FFFFF , GGGGG de la Preparación Nº E.1.1, KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y)		LL.1.23	1.39 (a)	256
2-(3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentilamino)oxetan-3-il)acetonitrilo (Preparación YYY.1)		LL.1.24	1.49 (a)	351
<i>N</i> -(2-ciclopropiletil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X del Ejemplo Nº 24, paso H, y dibencilamina, FFFFF , GGGGG de la Preparación Nº E.1.1), KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y , X con oxetan-3-ona [PharmaBlock], X con 2-ciclopropilacetaldehído [Anichem])		LL.1.25	1.55 (a)	380
<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X del Ejemplo Nº 24, paso H, y dibencilamina, FFFFF , GGGGG de la Preparación Nº E.1.1), KKKK con PFPAA, D con NaOH, KK , Y , X con oxetan-3-ona [PharmaBlock], X con ciclopropanocarbaldéhído)		LL.1.26	1.40 (a)	366

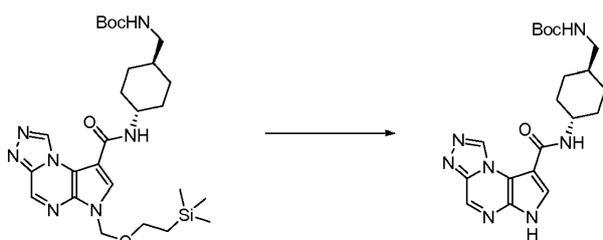
Procedimiento general LL.1: Eliminación del grupo protector SEM

- 5 Un compuesto protegido con *N*-SEM se disuelve o se suspende en un solvente orgánico (como DMF, 1,4-dioxano, THF, MeOH o DCM, preferentemente DCM). Se puede agregar TFA, ácido canforsulfónico o HCl, preferentemente TFA (5-70 equiv, preferentemente 50 equiv) y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 0-40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 1-4 h). Opcionalmente, se puede agregar más TFA (5-20 equiv, preferentemente 10 equiv). La mezcla resultante se concentra a presión reducida. Alternativamente, la solución o suspensión de material protegido con SEM se puede

tratar con una fuente de fluoruro como TBAF o LiBF₄, preferentemente TBAF (1-20 equiv, preferentemente 6 equiv). Opcionalmente, se le puede agregar una base como NaOH acuoso, etilendiamina o NH₄OH acuoso (1-200 equiv, preferentemente etilendiamina, 2 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 30-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 30 min-72 h (preferentemente alrededor de 24 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. Opcionalmente se eliminan los volátiles a presión reducida. La mezcla de reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: El residuo se disuelve en un solvente orgánico como 1,4-dioxano, MeOH o EtOH (preferentemente 1,4-dioxano). Se agrega una base como NaOH acuoso, etilendiamina o NH₄OH acuoso (preferentemente NH₄OH acuoso 1-200 equiv, preferentemente 120 equiv) y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 30-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 5 min-10 h (preferentemente alrededor de 30 min). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se le agrega agua y el producto se aísla por filtración. Método 2: La mezcla se particiona entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂SO₄ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La porción orgánica se separa y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 3: Opcionalmente, se agrega agua, NaHCO₃ acuoso o NH₄Cl acuoso (preferentemente agua). El producto se puede aislar por filtración o la mezcla se puede extraer con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). La capa orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado. En alguno de los casos se puede aislar un producto intermedio hidroximetilsulfonamida.

20 Ilustración del Procedimiento general LL.1

Preparación N° LL.1.1: (*trans*-4-((6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-8-carboxamido)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo

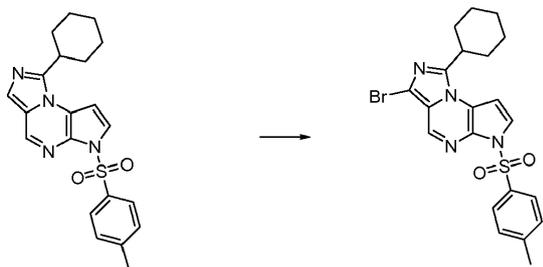


Se agregó etilendiamina (0.011 mL, 0.16 mmol) a una solución de (*trans*-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-8-carboxamido)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0.043 g, 0.079 mmol, preparado utilizando **Z** de la Preparación N° AAAAA.1 y KOH, **H** con *trans*-4-aminociclohexilmetilcarbamato de *tert*-butilo [AMRI], HATU y TEA) en THF (1 mL). Se le agregó TBAF (solución 1.0 M en THF, 0.470 mL, 0.470 mmol en una porción). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 24 h, se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente y se agitó alrededor de 40 h. Se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (4 × 20 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-10% de MeOH/DCM para dar (*trans*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-8-carboxamido)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0.0094 g, 29%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.55 min; MS *m/z*: 414 (M+H)⁺.

40 Procedimiento general MM: Halogenación de un imidazol

A una solución de un imidazol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, MeOH o THF, preferentemente THF) se le agrega un reactivo de halogenación (como bromo, perbromuro de bromhidrato de piridinio, NCS, NBS o NIS) (0.9-1.1 equiv, preferentemente 1 equiv). La reacción se agita a aproximadamente -20-150 °C (preferentemente a aproximadamente 0-60 °C) durante alrededor de 10 min-48 h (preferentemente alrededor de 30 min). La mezcla de reacción se particiona después entre un solvente orgánico (como EtOAc, DCM o 1,4-dioxano, preferentemente EtOAc) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio y concentrar al vacío o secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar antes de concentrarlas a presión reducida para dar el tareagent, y a acetato de mercurio (II) en THF (10 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó una solución de NBS (0.12 g, 0.672 mmol) en THF (2 mL). Después de alrededor de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc:DCM:heptano (1:1:2) para dar 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.27 g 83%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.12 min; MS *m/z* 473, 475 (1:1) (M+H)⁺.

Preparación N° MM.1: 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



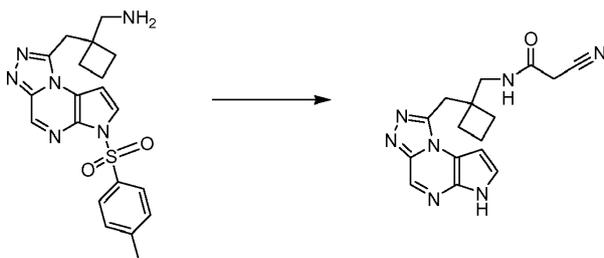
5 A una solución de 1-ciclohexil-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.27 g, 0.67 mmol, preparada utilizando **Q** de la Preparación N° 13, reactivo de Lawesson y acetato de mercurio (II)) en THF (10 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó una solución de NBS (0.12 g, 0.672 mmol) en THF (2 mL). Después de alrededor de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc:DCM:heptano (1:1:2) para dar 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.27 g, 83%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.12 min; MS *m/z* 473, 475 (1:1) (M+H)⁺.

Procedimiento general NN: Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina, con pérdida de un grupo protector sulfonamida

15 A una mezcla de 6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sustituida en la posición 1 con un grupo amino colgante (preferentemente 1 equiv) y un ácido carboxílico (1-2 equiv, preferentemente 1.5 equiv) en un solvente (como DMF o THF, preferentemente DMF) se le agrega un agente de acoplamiento como EDC•HCl o HATU (1.0-2.0 equiv, preferentemente 1.2 equiv) con una base orgánica (como TEA o DIEA, 1-5 equiv, preferentemente 2 equiv). Si se usa EDC•HCl como reactivo de acoplamiento, se agrega HOBT (1-3 equiv, preferentemente 1.2 equiv). Después de alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 18 h) a aproximadamente 20-60 °C (preferentemente a temperatura ambiente), se agrega agua y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Los compuestos intermedios y finales preparados a través de este procedimiento general se pueden purificar opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes.

Ilustración del Procedimiento general NN

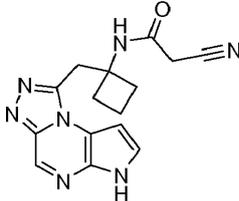
Ejemplo N° NN.1.1: N-((1-((6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)ciclobutil)metil)-2-cianoacetamida



35 A una solución de (1-((6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)-ciclobutil)metanamina (0.225 g, 0.548 mmol) (preparada utilizando **A** del Ejemplo N° 1, paso D, ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)acético [preparado como se describe en WO9921824A1], EDC•HCl, **B** con TEA, **E** con HCl 4.0 M en 1,4-dioxano) en DMF (10 mL) se le agregó ácido cianoacético (0.070 g, 0.822 mmol), HOBT (0.101 g, 0.658 mmol), EDC•HCl (0.126 g, 0.658 mmol) y DIEA (0.190 mL, 1.096 mmol) para dar una solución marrón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar N-((1-((6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)ciclobutil)metil)-2-cianoacetamida como un sólido blancuzco (0.030 g, 17%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.48 min; MS *m/z*: 324 (M+H)⁺.

45 **Tabla NN.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general NN con ácido cianoacético**

Amina	Producto	Ej. #	R _t min (Table 1, Method)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
-------	----------	-------	--------------------------------------	------------------------------------

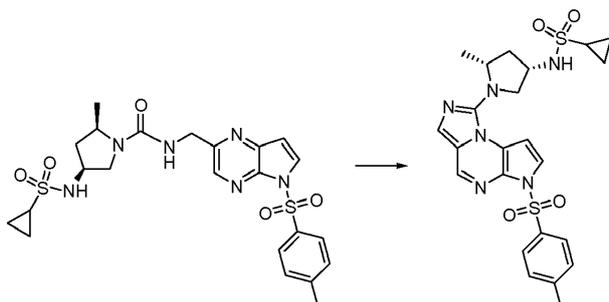
Amina	Producto	Ej. #	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((6-tosil-6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)ciclobutanamina (preparada utilizando A del Ejemplo N° 1, paso D, y ácido 2-(1-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)ciclobutil)acético [preparado como se describe en Eur. J. Med. Chem, 1999, 34, 363] EDC·HCl, B con TEA, E con HCl)		NN.1.2	1.40 (a)	310

Procedimiento general OO: Ciclación con POCl₃

5 A una solución de una urea, una amida o una hidrazida (1-3 equiv, preferentemente 2 equiv) pura o en un solvente orgánico (por ejemplo, 1,4-dioxano) se le agrega POCl₃ (10-200 equiv, preferentemente 100 equiv). La mezcla se calienta a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 1-3 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se le agrega hielo. Luego de la disolución, el pH de la mezcla se ajusta hasta aproximadamente 7 con una base como NaOH

10 acuoso. Si el producto precipita de la mezcla de reacción se puede recoger por filtración. Alternativamente, el producto se puede extraer en un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y las capas orgánicas se pueden lavar opcionalmente con una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar antes de concentrarlas a presión reducida.

15 **Preparación N° OO.1: N-((3S,5R)-5-metil-1-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida**



20 Se cargó un matraz con (2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metil-N-((5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida (0.11 g, 0.207 mmol, preparada utilizando **E** de la Preparación N° 14 y **J** del Ejemplo N° 5, paso C, y CDI) y POCl₃ (1.9 mL, 21 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C dando lugar a una mezcla homogénea. Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó hielo picado. Una vez que se fundió el hielo, se le agregó NaOH acuoso 2 N hasta que se obtuvo un pH de aproximadamente 7. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al

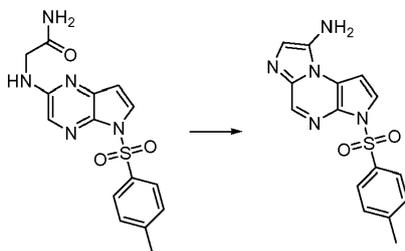
25 vacío para dar N-((3S,5R)-5-metil-1-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (0.10 g, 94%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.14 min; MS m/z: 515 (M+H)⁺.

Procedimiento general OO.1: Ciclación con POCl₃

30 A una urea, una amida o una hidrazida, pura o en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, DCE o tolueno), se le agrega POCl₃ (3-200 equiv, preferentemente 100 equiv). La mezcla se calienta a aproximadamente 25-110 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 1-3 h). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede agregar a hielo o agregarle hielo. Alternativamente, los volátiles se pueden eliminar a presión reducida. Opcionalmente, se

35 agrega DCM seguido de la adición lenta de MeOH y después la mezcla se concentra a presión reducida. Se agrega una capa acuosa como agua o HCl acuoso y se puede agregar un solvente orgánico como 1,4-dioxano y la solución se puede calentar hasta aproximadamente 30-110 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 0.5-6 h (preferentemente alrededor de 3 h). Luego de la concentración a presión reducida, el pH de la mezcla se puede ajustar con una base como NaOH o NaHCO₃ acuosos (preferentemente hasta aproximadamente pH 7) y se

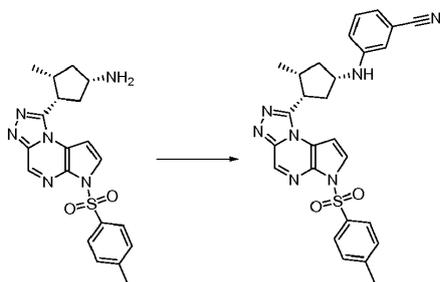
40 agrega un solvente orgánico como EtOAc o DCM. El producto se puede recoger por filtración o extraer en un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Las capas orgánicas se pueden lavar opcionalmente con una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar antes de la concentración a presión reducida.

Preparación N° OO.1.1: 3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-amina

5
 A 2-(5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-ilamino)acetamida (0.845 g, 2.45 mmol, preparada utilizando **E** de la Preparación N° S.1.1 y HCl) bajo nitrógeno, se le agregó POCl₃ (5.0 mL, 54 mmol). Después de alrededor de 15 min, se colocó un condensador de reflujo y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 100 °C. Después de alrededor de 2 h, se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (10 mL) y se trató lentamente con MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL) y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) y HCl acuoso 2 N (5 mL). La solución se calentó hasta aproximadamente 100 °C durante alrededor de 3 h. Se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La mezcla acuosa se suspendió en NaHCO₃ acuoso saturado/agua (1:1, 100 mL) y DCM (50 mL). El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con agua y DCM, y se secó para obtener 3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-amina (0.343 g, 43%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.56 min; MS m/z: 328 (M+H)⁺.

Procedimiento general PP: Reacción de una amina con un ácido arilborónico

20
 A una solución de un ácido borónico (preferentemente 1-3 equiv) en un solvente orgánico (como DCM o MeCN) se le agrega una base orgánica como DIEA (1-5 equiv, preferentemente 1 equiv), un catalizador inorgánico (como acetato de cobre (II) monohidratado (0.1 a 0.5 equiv, preferentemente 0.25 equiv), una amina (preferentemente 1 equiv) y un desecante (como tamices moleculares de 4 Å). La mezcla de reacción se purga con oxígeno (1-5 veces, preferentemente 3 veces) y se calienta a aproximadamente 20-60 °C (preferentemente aproximadamente 40-50 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 18 h) bajo atmósfera de oxígeno. Si la reacción no se completa, se puede agregar más catalizador inorgánico (como acetato de cobre (II) monohidratado (0.1 a 0.5 equiv, preferentemente 0.25 equiv). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente antes de concentrarla a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general PP**Preparación N° PP.1*: 3-((1S,3R,4S)-3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)benzonitrilo**

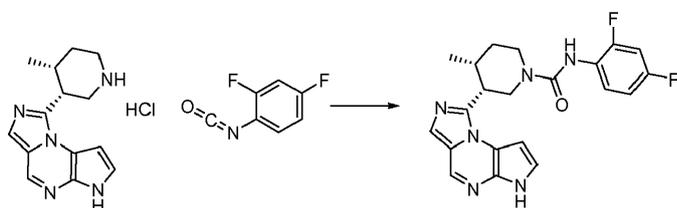
40
 A una solución de ácido 3-cianofenilborónico (0.143 g, 0.974 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó acetato de cobre (II) monohidratado (0.013 g, 0.122 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla de reacción se purgó 3 veces con oxígeno. Se agregó una solución de (1S,3R,4S)-3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.20 g, 0.48 mmol, Preparación N° 19.2) y DIEA (0.085 mL, 0.487 mmol) en MeCN (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 18 h. Se agregó más acetato de cobre (II) monohidratado (0.013 g, 0.122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc en DCM para dar 3-((1S,3R,4S)-3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)benzonitrilo (0.16 g, 48%) como un sólido marrón oscuro: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.54 min; MS m/z: 512 (M+H)⁺.

Procedimiento general QQ: Formación de una urea a partir de una amina y un isocianato

A un matraz que contiene una amina o una sal de amina (1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, DCM o MeCN, preferentemente DCM) se le agrega opcionalmente una base (como DIEA o TEA, preferentemente DIEA, 1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 0-30 min (preferentemente alrededor de 5 min). Se agrega un isocianato (1-5 equiv, preferentemente 1 equiv) y la mezcla se agita a aproximadamente 10-60 °C (preferentemente temperatura ambiente) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 18 h). El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida a menos que se use MeCN en cuyo caso el solvente se elimina preferentemente a presión reducida. El material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se lava opcionalmente con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Los extractos orgánicos combinados se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general QQ

Ejemplo N° QQ.1.1*: (3*R*,4*R*)-*N*-(2,4-difluorofenil)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida



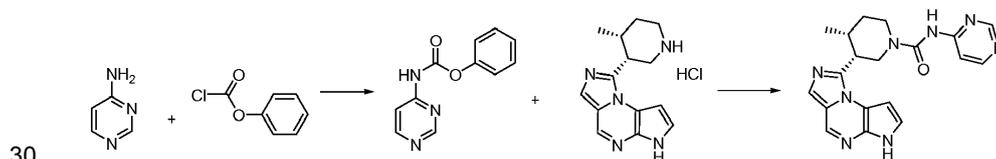
Se cargó un balón con clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.05 g, 0.17 mmol, Ejemplo N° 5, paso J) y DIEA (0.03 mL, 0.17 mmol) en DCM (1.6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min a temperatura ambiente y después se le agregó 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno (0.02 mL, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con agua (2 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método e) para obtener (3*R*,4*R*)-*N*-(2,4-difluorofenil)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida (0.014 g, 20%): LC/MS (Tabla 1, Método j) R_t = 1.77 min; MS *m/z* 411 (M+H)⁺.

Tabla QQ.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general QQ

Isocianato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
2-(4-isocianatofenil)acetonitrilo		QQ.1.2*	1.69 (b)	414
3-isocianatobenzonitrilo		QQ.1.3*	1.76 (b)	400
4-isocianatobenzonitrilo		QQ.1.4*	1.74 (b)	400

Procedimiento general RR: Formación de una urea a partir de una amina, una heteroaril amina y cloroformiato de fenilo

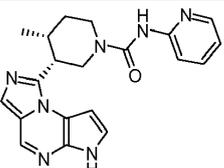
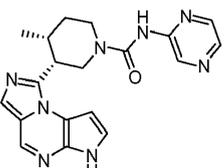
5 A un matraz que contiene una heteroarilamina (1-6 equiv, preferentemente 2.1 equiv) en un solvente orgánico, una mezcla de solventes (como THF/MeCN, THF, DCM o MeCN, preferentemente MeCN), una base como piridina, DIEA o TEA, preferentemente TEA (1-6 equiv, preferentemente 2 equiv) y DMAP (0.1-0.6 equiv, preferentemente 0.2 equiv) se le agrega cloroformiato de fenilo (1-6 equiv, preferentemente 2.0 equiv) a aproximadamente -5-25 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C). La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante alrededor de 1-4 h (preferentemente alrededor de 3 h). El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida. El material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico como EtOAc, DCM o Et₂O (preferentemente Et₂O) y agua o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el carbamato crudo. El carbamato crudo se disuelve en un solvente orgánico como MeCN, THF o DMF (preferentemente MeCN) y se agrega a una solución de amina o sal de amina (1-2 equiv, preferentemente 1 equiv), y una base como piridina, TEA o DIEA (preferentemente DIEA, 1-2 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como MeCN, THF o DMF (preferentemente MeCN) y se agita a aproximadamente 25-80 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante alrededor de 0.5-48 h (preferentemente alrededor de 2-18 h). El solvente se elimina opcionalmente a presión reducida. El material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general RR**Ejemplo N° RR.1.1*: (3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

35 A una solución de 4-aminopirimidina (0.04 g, 0.43 mmol), TEA (0.07 mL, 0.47 mmol) y DMAP (0.006 g, 0.05 mmol) en MeCN (1 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó cloroformiato de fenilo (0.05 mL, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 3 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua (2 mL) y Et₂O (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el carbamato crudo. El carbamato se disolvió en MeCN (1 mL) y a éste se le agregó una solución de clorhidrato de 1-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.06 g, 0.21 mmol, Ejemplo N° 5, paso J) y DIEA (0.04 mL, 0.21 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con agua (2 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (3 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método e) para dar (3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxamida (0.007 g, 9%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.40 min; MS m/z 377 (M+H)⁺.

45 **Tabla RR.1 Ejemplos preparados a partir de clorhidrato de 1-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (Ejemplo N° 5, paso J) usando el Procedimiento general RR**

Heteroaril amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
pirimidin-2-amina		RR.1.2*	1.29 (b)	377
piridin-2-amina		RR.1.3*	1.95 (b)	376

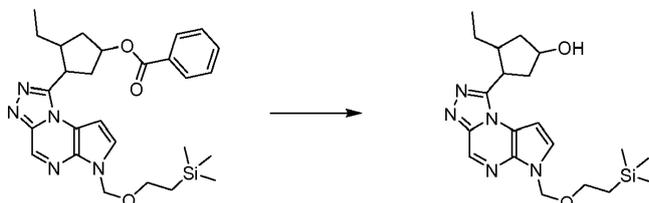
Heteroaril amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Table 1, Method)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
pirazin-2-amina		RR.1.4*	1.41 (b)	377

Procedimiento general SS: Hidrólisis de un éster a un alcohol

5 Una solución de un éster (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como THF, MeOH o EtOH (preferentemente MeOH) se agrega a una base en un solvente orgánico (como NaOH en MeOH) o una base acuosa (como Na₂CO₃ o NaOH) (1-20 equiv, preferentemente 2-10 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 3 h). La mezcla se particiona entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La capa orgánica se separa, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general SS

15 **Preparación N° SS.1: 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol**

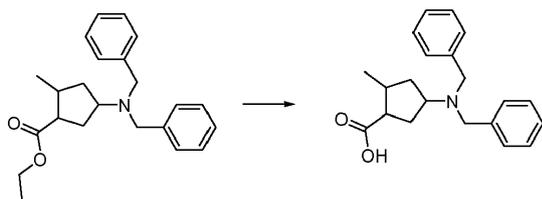


20 A una solución de NaOH (0.088 g, 2.20 mmol) en MeOH (8 mL) se le agregó una solución de benzoato de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.158 g, 0.312 mmol, preparado utilizando **KK** de la Preparación N° 20.2) en MeOH (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se agregó DCM (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL), y solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (0.123 g, 98%) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.34 min; MS m/z: 402 (M+H)⁺.

Procedimiento general TT: Conversión mediada por ácido de un éster en un ácido carboxílico

30 A una solución de un éster (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como 1,4-dioxano o THF (preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega HCl (0.5-12 N, preferentemente acuoso 1-6 N; 5-100 equiv, preferentemente 10-20 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 30-120 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 12-120 h (preferentemente alrededor de 36-72 h). En cualquiera de los casos, cuando está presente un grupo lábil a los ácidos adicional (por ejemplo, un grupo Boc), este grupo también se puede escindir durante la reacción. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el pH se ajusta hasta aproximadamente 8 con una base inorgánica acuosa como NaHCO₃ o Na₂CO₃ (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado) y la fase acuosa se extrae con un solvente orgánico como DCM o EtOAc (preferentemente EtOAc). El extracto orgánico se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en un desecante como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros (preferentemente MgSO₄ anhidro) y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general TT

Preparación N° TT.1: ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico

- 5 Se disolvió 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (3.65 g, 10.38 mmol, Ejemplo N° 7, paso H) en HCl (acuoso 6 N, 20 mL) y 1,4-dioxano (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 72 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó después con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar *ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico* (3.3 g, 98%) como un sólido amorfo blanco: /MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.66 min; MS *m/z* 324 (M+H)⁺.

Procedimiento general UU: Formación de 2,2,2-tricloroacetimidato

- 15 A una mezcla de un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como Et₂O, heptano o DCM, preferentemente DCM) a aproximadamente -20 °C a 30 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) se le agrega una base acuosa (como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuoso, preferentemente hidróxido de potasio acuoso, 1-20 equiv, preferentemente 10 equiv). Se agrega una cantidad catalítica de un reactivo de transferencia de fase (preferentemente sulfato ácido de tetrabutilamonio, 0.01-0.5 equiv, preferentemente 0.1 equiv) seguido de 2,2,2-tricloro acetoniitrilo (1-10 equiv, preferentemente 5 equiv). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se agita a aproximadamente 15-60 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 5-48 h (preferentemente alrededor de 14 h). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM, preferentemente DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, una base acuosa (como Na₂CO₃ o NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida. Alternativamente, se puede usar una base orgánica (como DBU) como base para esta reacción. En este caso, a una mezcla de un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como Et₂O, heptano o DCM, preferentemente DCM) a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y 30 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) se le agrega 2,2,2-tricloroacetoniitrilo (1-10 equiv, preferentemente 5 equiv), seguido de una base orgánica preferentemente DBU (0.2-1 equiv, preferentemente aproximadamente 0.4 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -20-30 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) durante alrededor de 0.5-10 h (preferentemente alrededor de 1 h) y después se concentra.

Ilustración del Procedimiento general UU**Preparación N° UU.1: 2-etil-4-(2,2,2-tricloro-1-iminoetoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo**

- 40 A 2-etil-4-hidroxyciclopentanocarboxilato de etilo (3.52 g, 18.9 mmol, Preparación N° P.1) en DCM (21 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó hidróxido de potasio acuoso (50%, 21 mL, 189 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (0.64 g, 1.891 mmol) y 2,2,2-tricloroacetoniitrilo (9.5 mL, 95 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (4 × 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 50 mL), solución saturada de cloruro de sodio (60 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 15-50% de EtOAc en heptano para dar *2-etil-4-(2,2,2-tricloro-1-iminoetoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo* (2.80 g, 45%) como un aceite incoloro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.91 min; MS *m/z*: 330 (M+H)⁺.

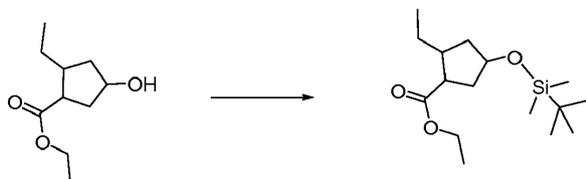
Procedimiento general W: Protección de un alcohol con TBDMS

- 55 A una mezcla de un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente DMF) se le agrega TBDMS-Cl (1-5 equiv, preferentemente 1.2 equiv) e imidazol (1-10 equiv, preferentemente 2.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 10-60 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 3 h). Se le agrega un solvente orgánico (como heptano, hexano o pentano, preferentemente heptano). Las capas se separan y la capa inferior (capa de DMF) se extrae con un solvente

orgánico (como pentano, hexano o heptano, preferentemente heptano). Los extractos combinados se lavan con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.

5 Ilustración del Procedimiento general W

Preparación N° W.1: 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



10 A una solución de 2-etil-4-hidroxyciclopentanocarboxilato de etilo (4.97 g, 26.7 mmol, preparado utilizando **II** de la Preparación N° P.1, **SS** con NaOH)) en DMF (9 mL) se le agregó TBDMS-Cl (4.83 g, 32.1 mmol) e imidazol (4.55 g, 66.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. Se le agregó heptano (30 mL). Se separaron las capas y la capa inferior (capa de DMF) se extrajo con heptano (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 30 mL), solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-15% de EtOAc en heptano para obtener 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (5.16 g, 64%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Procedimiento general WW: Formación de un cetal

25 A una solución de una cetona (preferentemente 1 equiv), un solvente orgánico (como DCM, DCE o tolueno, preferentemente DCM), un diol como etilenglicol (1-3 equiv, preferentemente 2 equiv) y un ácido como ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.1-0.5 equiv, preferentemente 0.2 equiv) se le agrega opcionalmente un deshidratante como ortoformiato de trietilo o ortoformiato de trimetilo (preferentemente ortoformiato de trietilo, 1-4 equiv, preferentemente 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 110 °C (preferentemente a temperatura ambiente, en presencia de un deshidratante como trietilortoformiato o preferentemente 110 °C en ausencia de un deshidratante) durante alrededor de 16-96 h (preferentemente alrededor de 24 h). Si se calienta, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: Se agrega agua a la mezcla de reacción, las capas se separan, y la solución orgánica se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y se decanta o se filtra antes de concentrarla a presión reducida. 35 Método 2: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente.

Ilustración del Procedimiento general WW

Preparación N° WW.1: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



40 Se cargó un balón con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (1.5 g, 8.1 mmol, Ejemplo N° 22, paso B) en DCM (22 mL). Se agregaron al matraz etilenglicol (0.91 mL, 16 mmol), ortoformiato de trietilo (2.0 mL, 12 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.31 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón que se disolvió en el mínimo de EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna Silicycle de 25 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (1.6 g, 83%) como un aceite amarillo claro: LC/MS (Tabla 1, Método c) MS *m/z* 229 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.14 (c, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (c, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

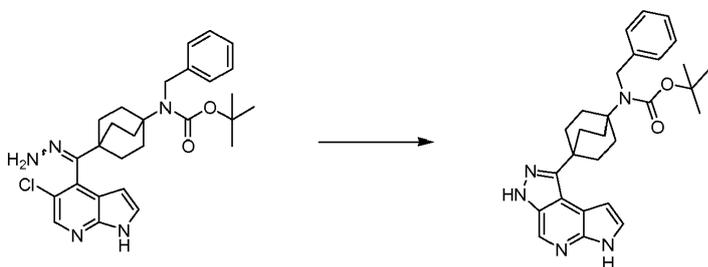
Procedimiento general XX: Acoplamiento de una hidrazona catalizado con paladio

55 A una mezcla de una 5-cloro-4-(hidrazonometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina sustituida (1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente NMP) se le agrega una base (como K₂CO₃ o *tert*-butóxido de sodio, preferentemente *tert*-butóxido

de sodio [1-4 equiv, preferentemente 2.5 equiv]), un catalizador de paladio (preferentemente acetato de paladio [0.01-0.2 equiv, preferentemente 0.1 equiv]) y un ligando (preferentemente (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina [0.01-0.2 equiv, preferentemente 0.1 equiv]). La mezcla de reacción se calienta térmicamente o en un microondas (preferentemente en un microondas) a aproximadamente 100-165 °C (preferentemente 150 °C durante alrededor de 10 min-6 h (preferentemente alrededor de 2 h)). La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite® lavando con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM, preferentemente EtOAc) y se concentra a presión reducida para eliminar el solvente de lavado. El material crudo se vuelve a someter opcionalmente a las condiciones de reacción. Después el material crudo se particiona entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM, preferentemente EtOAc) y agua, y la fase acuosa se extrae con solvente orgánico (como EtOAc o DCM, preferentemente EtOAc), se lava con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general XX

15 **Preparación N° XX.1: bencil(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo**



20 Se cargó un vial de reacción para microondas con bencil(4-((5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-
(hidrazono)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.700 g, 1.38 mmol, Ejemplo N° 29, paso G) y NMP
(11 mL). Se agregaron secuencialmente *tert*-butóxido de sodio (0.331 g, 3.44 mmol), acetato de paladio (0.031 g,
0.138 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0.076 g, 0.138 mmol). La mezcla de
25 reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 2 h (250 psi de
presión máxima, 1 min de rampa, 150 watts de potencia máxima). La mezcla de reacción se filtró a través de una
almohadilla de Celite® lavando con EtOAc (aproximadamente 15 mL), y el EtOAc se eliminó a presión reducida. El
material restante se transfirió a un vial para microondas y se le agregaron *tert*-butóxido de sodio (0.331 g, 3.44
30 mmol), acetato de paladio (0.031 g, 0.138 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etil-di-*tert*-
butilfosfina (0.076 g, 0.138 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 160 °C
durante alrededor de 2 h (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 150 watts de potencia máxima). La mezcla de
reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con EtOAc (aproximadamente 20 mL). Se le agregó
35 agua (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL) y las capas orgánicas
combinadas se lavaron con agua (3 × 10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (5 × 15 mL), se secaron en
MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo oscuro restante se purificó por
40 cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-100% de EtOAc en heptano para dar bencil(4-(3,6-
dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo con 0.5 eq de EtOAc
como excipiente (0.281 g, 39.5%) como un sólido marrón claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.57 min; MS *m/z*:
472 (M+H)⁺.

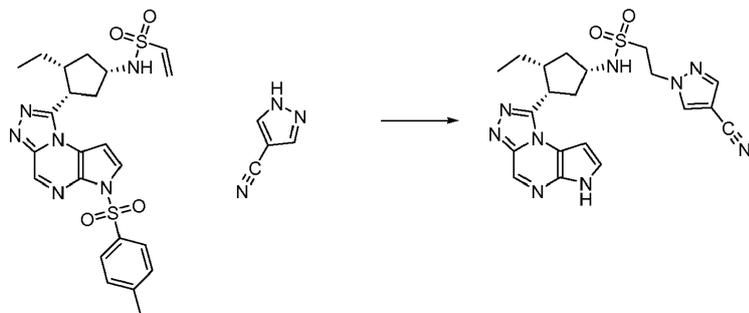
40 **Procedimiento general YY: Adición de Michael de una amina, una sal de amina o un heterociclo a una sulfonamida α,β-insaturada**

A una mezcla de una sulfonamida α,β-insaturada (1-3 equiv, preferentemente 1.0 equiv) y una amina, sal de amina o heterociclo (1-10 equiv, preferentemente 4 equiv) en un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como THF, *n*-PrOH, agua, EtOH, THF/PrOH, THF/EtOH, preferentemente *n*-PrOH) se le agrega opcionalmente una base (como DIEA o TEA 0-25 equiv, preferentemente DIEA 10-20 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 60-80 °C) durante alrededor de 2-72 h (preferentemente alrededor de 18-20 h). En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por LC/MS, HPLC y/o TLC; se puede agregar más amina, sal de amina o heterociclo (1-10 equiv, preferentemente 2 equiv) y/o un cosolvente (como EtOH). La reacción se continúa a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). En los casos en los que hay presente un grupo protector lábil a las bases (por ejemplo, un tosilo), el compuesto se puede desproteger. Se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y el solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida. El material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de

sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general YY

5 **Ejemplo N° YY.1.1*:** 2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida



10 Una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (0.065 g, 0.13 mmol, preparada utilizando **K.1** del Ejemplo N° 8, paso M y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo con TEA), DIEA (0.30 mL, 1.7 mmol) y 1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (0.047 g, 0.51 mmol, American Custom Chemicals Corp) en *n*-PrOH (2.0 mL) se agitó durante alrededor de 2 h a aproximadamente 60 °C y después a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (10 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (5 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para dar 2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (0.024 g, 42%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.63 min; MS *m/z*: 454 (M+H)⁺.

20 **Tabla YY.1 Ejemplos preparados a partir de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanosulfonamida (preparada utilizando **K.1** del Ejemplo N° 8, paso M, y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo con TEA) usando el Procedimiento general YY**

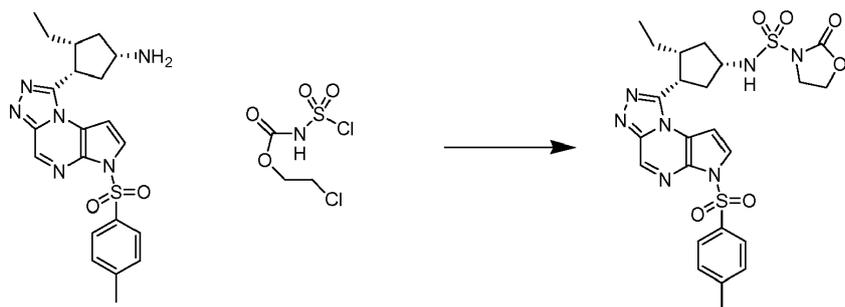
Amina	Estructura	Ej. N°	(Tabla 1, Método) R _t min (método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
1 <i>H</i> -1,2,4-triazol		YY.1.2*	1.41 (b)	430

25 Procedimiento general ZZ: Formación de una oxazolidinona sulfonourea

A una mezcla de una amina o una sal de amina (1 equiv) y clorosulfonilcarbamato de 2-cloroetil (preparado como se detalla en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006 16, 3367-3370)(1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente DCM) se le agrega una base (como DIEA o TEA, preferentemente TEA [2-5 equiv, preferentemente 3 equiv]) y opcionalmente DMAP (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min-6 h (preferentemente alrededor de 1 h). El solvente se elimina a presión reducida. En los casos en los que se usa DMAP, el material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua o solución saturada de cloruro de sodio, secar en MgSO₄ anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general ZZ

40 **Preparación N° ZZ.1*:** *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida



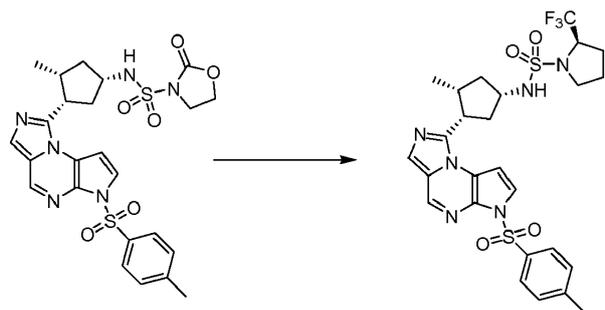
A una mezcla de clorosulfonilcarbamato de 2-cloroetil (preparado como se detalla en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006 16, 3367-3370; 0.052 g, 0.236 mmol) y (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.100 g, 0.236 mmol, Ejemplo N° 8, paso M) en DCM (2.4 mL) se le agregó TEA (0.098 mL, 0.71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida (0.098 g, 65%) como un sólido marrón claro: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.18$ min; MS m/z 574 (M+H)⁺.

Procedimiento general AAA: Formación de una sulfonilurea a partir de una oxazolidinona sulfonourea

A una solución de una oxazolidinona (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente MeCN) se le agrega una amina o una sal de clorhidrato de una amina (1-2 equiv, preferentemente 1.5 equiv) y una base orgánica como TEA o DIEA (1-4 equiv, preferentemente 2 equiv). La reacción se irradia en el microondas a aproximadamente 100-150 °C (preferentemente 120 °C) durante alrededor de 0.5-1 h (preferentemente 0.5 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra opcionalmente a presión reducida para dar un residuo. La mezcla de reacción o el residuo se particiona opcionalmente entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente EtOAc), agua, una solución acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o cloruro de amonio acuoso saturado, preferentemente cloruro de amonio acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Las capas se separan y la capa orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar una sulfonilurea.

Ilustración del Procedimiento general AAA

Preparación N° AAA.1*: (*R*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-sulfonamida



A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida (0.200 g, 0.261 mmol, preparada partir de clorhidrato de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (WO2009152133) y ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-acetamido-2-metilciclopentanocarboxílico [preparado partir de 4-amino-2-metil-ciclopentanocarboxilato de etilo (WO2009152133) utilizando **G**, **AA** y **Z**] utilizando **H**, **OO**, **BB** y **ZZ**) y (*R*)-2-trifluorometilpirrolidina (0.055 g, 0.392 mmol) en MeCN (1.4 mL) se le agregó TEA (0.073 mL, 0.523 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un microondas CEM a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-70% de EtOAc en DCM para dar (*R*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-sulfonamida (0.12 g, 75%, 72% de pureza) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.79$ min; MS m/z : 611 (M+H)⁺.

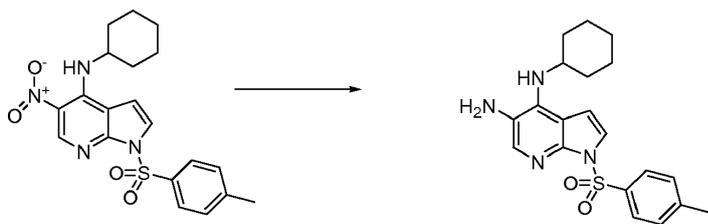
Procedimiento general BBB: Reducción de un grupo nitro

A una solución de un compuesto que contiene nitro (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente EtOH) se le agrega cloruro de estaño (II) dihidratado (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) y la

reacción se agita a aproximadamente 25-80 °C (preferentemente aproximadamente 75 °C) durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). Opcionalmente, se pueden agregar a la mezcla de reacción porciones adicionales de cloruro de estaño (II) dihidratado (1-5 equiv, preferentemente 2 equiv) y se puede continuar el calentamiento durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 5-14 h). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. La mezcla cruda se puede diluir con un solvente orgánico (por ejemplo, EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaOH 1 N o NaHCO₃ acuoso saturado). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se secan en MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

10 Ilustración del Procedimiento general BBB

Preparación N° BBB.1*: *N*-4-ciclohexil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4,5-diamina



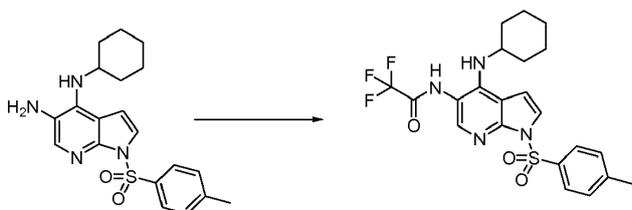
15 A una mezcla de *N*-ciclohexil-5-nitro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina (0.111 g, 0.268 mmol, preparado utilizando **K.1** del Ejemplo N° 21, paso D con cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo, **L** con ciclohexil amina en EtOH (2.5 mL) se le agregó cloruro de estaño (II) dihidratado (0.060 g, 0.268 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 75 min. Se agregó cloruro de estaño (II) dihidratado (0.030 g, 0.134 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 5 h. Se agregó más cloruro de estaño (II) dihidratado (0.060 g, 0.268 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 14 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (25 mL). Se separó la porción orgánica. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-4-ciclohexil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4,5-diamina (0.081 g, 79%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **n**) $R_t = 0.82$ min; MS m/z 385 (M+H)⁺.

Procedimiento general CCC: Formación de una amida

30 A una mezcla de una amina o sal de amina (1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo, DCM o THF, preferentemente DCM) a aproximadamente 0-25 °C (preferentemente 0 °C) se le agrega una base orgánica (TEA o DIEPA, preferentemente TEA) (pura o como una solución en un solvente orgánico (preferentemente DCM)), 1-3 equiv (preferentemente 1 equiv) y un agente de acilación (por ejemplo, un anhídrido o un cloruro de ácido) (preferentemente un anhídrido) (puro o como una solución en un solvente orgánico (preferentemente DCM)), 1-3 equiv (preferentemente 1 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 5 min-6 h (preferentemente alrededor de 10 min). La mezcla de reacción se lava opcionalmente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida.

40 Ilustración del Procedimiento general CCC

Preparación N° CCC.1: *N*-(4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



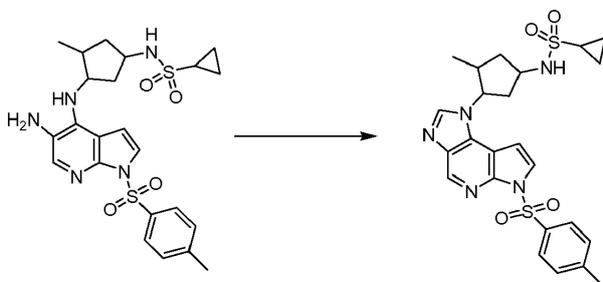
45 A una solución a 0 °C de *N*-4-ciclohexil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4,5-diamina (Preparación N° BBB.1, 0.080 g, 0.208 mmol) en DCM (2.0 mL) se le agregó TEA (2 M en DCM, 0.104 mL, 0.208 mmol) y TFAA (2 M en DCM, 0.104 mL, 0.208 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 10 min. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL) y agua (2 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró presión reducida para dar *N*-(4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con 40 moles % de diclorometano como excipiente (0.089 g, 83%, 90% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **n**) $R_t = 0.88$ min; MS m/z 481 (M+H)⁺.

Procedimiento general DDD: Ciclación para formar un imidazol fusionado

5 A una solución de una diamina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DMF, DCM, 1,4-dioxano o MeOH (preferentemente MeOH) se le agrega el correspondiente reactivo de ciclación como TMOF (1-10 equiv, preferentemente 1-2 equiv). (Opcionalmente se agrega una cantidad catalítica de ácido, como TsOH (0.005-0.5 equiv, preferentemente 0.01 equiv) a la mezcla de reacción cuando se usa TMOF). Alternativamente, una solución de un compuesto amidoaminoaril o heteroaril sustituido en la posición ortho (preferentemente 1 equiv) se cicla en un solvente orgánico como DMF o THF usando un deshidratante como TPP, POCl₃ o HCl (5-100 equiv, preferentemente 10 equiv de TPP). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 25-120 °C (preferentemente aproximadamente 65 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 12-16 h), se enfría hasta temperatura ambiente y opcionalmente se concentra a presión reducida para dar un residuo. El residuo se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente EtOAc), agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general DDD

20 **Preparación N° DDD.1:** *N*-(3-etil-4-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



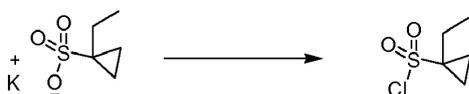
25 A una solución de *N*-(3-(5-amino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.095 g, 75% de pureza, 0.142 mmol, preparada utilizando **L** de la Preparación N° 27 y la Preparación N° 000.1 con DIEA, **K.1** con TsCl y NaH, y **BBB**) y TMOF (0.016 mL, 0.147 mmol) en MeOH (3.09 mL) se le agregó ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (0.0003 g, 0.0015 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 14 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido crudo. El sólido se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó en NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL), agua (5 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (5 mL). La porción orgánica se separó y se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener *N*-(3-etil-4-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopentil) ciclopropanosulfonamida (0.075 g, 99%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.15 min; MS *m/z*: 514 (M+H)⁺.

35 **Procedimiento general EEE: Formación de un cloruro de sulfonilo**

40 A una solución de un ácido sulfónico o la sal de potasio de un sulfonato (preferentemente 1 equiv) en cloruro de tionilo (2-30 equiv, preferentemente 20-25 equiv) se le agrega DMF (0.01-0.10 equiv, preferentemente 0.09 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 50-100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 8-24 h (preferentemente alrededor de 12-16 h). La mezcla de reacción se enfría hasta 0-25 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) y se diluye con agua. La mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y agua o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general EEE

50 **Preparación N° EEE.1: cloruro de 1-etilciclopropano-1-sulfonilo**



A una mezcla de 1-etilciclopropano-1-sulfonato de potasio (0.420 g, 2.23 mmol, Preparación N° JJJ.1) en cloruro de tionilo (3.58 mL, 49.1 mmol) se le agregó DMF (0.016 mL, 0.20 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente

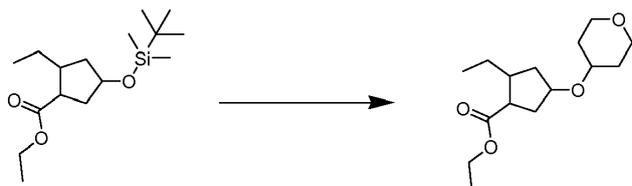
80 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C antes de la adición lenta de agua (10 mL). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener cloruro de *1-etilciclopropano-1-sulfonilo* crudo (0.52 g, 83% de rendimiento, 60% de pureza) como un aceite anaranjado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.09 (c, J = 7.4, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5, 3H).

Procedimiento general FFF: Generación de un éter en condiciones reductoras

A una solución de un éter TBDMS (1.0 equiv) en MeCN a temperatura ambiente se le agrega trietilsilano (1-2 equiv preferentemente 1.5 equiv) y bromuro de bismuto (III) (0.05-0.2 equiv, preferentemente 0.06 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 25-60 °C (preferentemente aproximadamente 25 °C) durante alrededor de 0.5-5 min (preferentemente 1-3 min). A la mezcla de reacción se le agrega un aldehído o una cetona (1-6 equiv, preferentemente 1.5 equiv) que se puede secar opcionalmente en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros. En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, se le puede agregar más trietilsilano (1-2 equiv, preferentemente 1.5 equiv) y/o bromuro de bismuto (III) (0.05-0.2 equiv, preferentemente 0.06 equiv) y/o un aldehído o una cetona (1-6 equiv, preferentemente 1.5 equiv). La reacción se continúa a aproximadamente 25-60 °C (preferentemente aproximadamente 25 °C) durante alrededor de 15 min-24 h (preferentemente alrededor de 1 h). La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se puede enjuagar con solvente orgánico adicional (preferentemente heptano o MeCN) y el filtrado se concentra a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se filtra a través de un Acrodisc® y el filtrado se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general FFF

Preparación N° FFF.1: 2-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi) ciclopentanocarboxilato de etilo



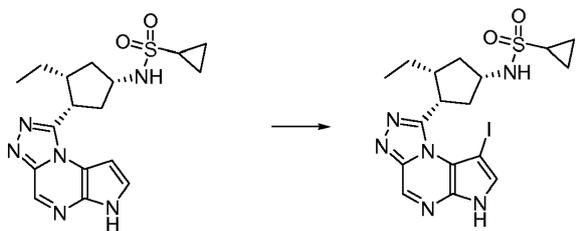
A una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (0.200 g, 0.666 mmol, Ejemplo N° 22, paso D) en MeCN (4.5 mL) se le agregó trietilsilano (0.160 mL, 1.00 mmol) y bromuro de bismuto (III) (0.020 g, 0.045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 min seguido de la adición gota a gota de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0.100 g, 0.998 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min. La reacción se filtró a través de un Acrodisc® y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10-100% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (0.253 g, 94%) como un aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (c, J = 7.1, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.80 (c, J = 8.5, 1H), 2.16 (dt, J = 13.3, 7.7, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.43 (ddd, J = 11.1, 7.4, 5.2, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 3H).

Procedimiento general GGG: Yodación de un heterociclo basado en pirrol

A un heterociclo basado en pirrol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DMF se le agrega una base como KOH (1-10 equiv, preferentemente 3 equiv) a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) y la mezcla se agita durante alrededor de 2-45 min (preferentemente alrededor de 5 min). Se agrega yodo en pequeñas porciones (0.95-1.2 equiv, preferentemente 1.0 equiv) y la mezcla se agita durante 10-100 min (preferentemente alrededor de 30 min). La mezcla se agrega gota a gota a cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL por cada 1 mL de DMF utilizado) y el compuesto deseado se recoge por filtración, se lava con más agua y se seca.

Ilustración del Procedimiento general GGG

Preparación N° GGG.1: N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(8-yodo-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



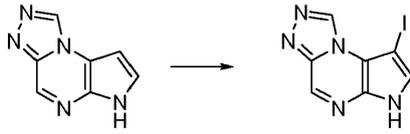
5 A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.396 g, 1.06 mmol, preparada como se detalla en WO2009152133) en DMF (20 mL) se le agregó KOH (0.190 g, 3.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó yodo en pequeñas porciones (0.268 g, 1.058 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se agregó gota a gota a cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(8-yodo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.494 g, 93%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.83$ min; MS m/z 501 (M+H)⁺.

Procedimiento general GGG.1: Yodación, cloración o bromación de un heterociclo basado en pirrol

15 A un heterociclo basado en pirrol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DMF, THF, MeCN, MeOH, AcOH, CHCl₃ o DCM (preferentemente DMF) se le agrega opcionalmente una base como TEA, NaOAc, K₂CO₃ o KOH (1-10 equiv) a aproximadamente 0-40 °C (preferentemente a 0 °C) y la mezcla se agita durante alrededor de 2-45 min (preferentemente alrededor de 5 min). Se agrega en porciones una fuente de halógeno como I₂, Br₂, NBS, tribromuro de piridinio, NCS o NIS (0.95-1.2 equiv, preferentemente 1.0 equiv), puro gota a gota, o como una solución en un solvente como DMF. Si se enfría, el baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante
20 alrededor de 0.1-2 h (preferentemente alrededor de 40 min) a temperatura ambiente. Opcionalmente, se puede agregar un reactivo como tiosulfato de sodio o bisulfato de sodio como una solución en agua, o la mezcla de reacción se agrega a la solución y la mezcla de reacción se agita durante alrededor de 5-60 min (preferentemente alrededor de 30 min). La mezcla se puede diluir con agua o agregar en agua o NH₄Cl acuoso saturado (preferentemente utilizando 10 mL de agua por cada 1 mL de DMF). El compuesto deseado se puede recoger por filtración o extraer usando un solvente orgánico como EtOAc o DCM, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄, filtrar y concentrar a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general GGG.1

Preparación N° GGG.1.1: 8-yodo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

30 

Una solución de 6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.500 g, 3.14 mmol, preparada utilizando **D** de la Preparación N° BBBB.1 y NaOH) y DMF (16 mL) bajo nitrógeno, se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante alrededor de 5 min. Se le agregó *N*-yodosuccinimida (0.707 g, 3.14 mmol). Después de alrededor de 40 min, se agregó tiosulfato de sodio acuoso al 5% (10 mL). Se retiró el baño de enfriamiento. Después de agitar durante alrededor de 30 min, se le agregó agua (15 mL). El sólido se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con agua (2 × 5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (10 mL) y después se filtró enjuagando con agua (2 × 1 mL). El sólido se secó al vacío para obtener un sólido marrón (0.689 g) que contenía una relación aproximada de 4:1 de material monoyodado a diyodado. 8-yodo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.506 gramos, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método n) $R_t = 0.39$ min; MS m/z 286 (M+H)⁺.

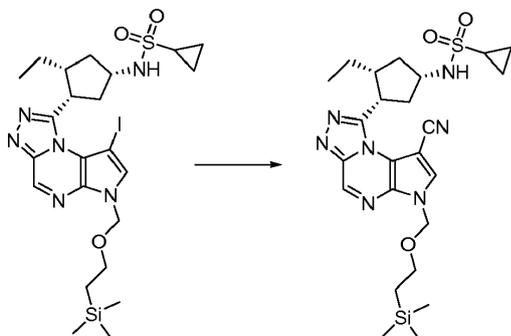
Procedimiento general HHH: Cianuración de un heterociclo

45 A una solución de un haluro de heteroarilo (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, NMP o DMF, preferentemente DMF) se le agrega cianuro de potasio (1-4 equiv, preferentemente 2.5 equiv), yoduro de cobre (I) (1-4 equiv, preferentemente 2.5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0.01-0.05 equiv, preferentemente 0.01 equiv) y 18-corona-6 (0.01-1.0 equiv, preferentemente 0.06-0.07 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 25-120 °C (preferentemente aproximadamente 110 °C) durante alrededor de 0.5-10 h (preferentemente alrededor de 4 h). La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida. El material crudo se puede particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se lava opcionalmente con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Los

extractos orgánicos combinados se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general HHH

5 **Preparación N° HHH.1*:** ***N*((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-ciano-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida**



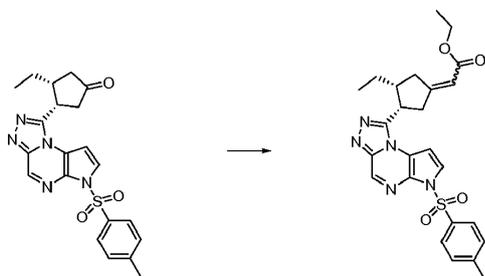
10 A una solución de *N*((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(8-yodo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.1 g, 0.16 mmol, preparada utilizando **KK** de la Preparación N° GGG.1) en DMF (1.2 mL) se le agregó cianuro de potasio (0.03 g, 0.40 mmol), yoduro de cobre (I) (0.076 g, 0.40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.002 g, 0.002 mmol) y 18-corona-6 (0.003 g, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 110 °C durante alrededor de 4 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc (15 mL) y agua (8 mL). La capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-ciano-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.069 g, 82%). LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.50 min; MS *m/z*: 530 (M+H)⁺.

Procedimiento general III: Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de una cetona

25 A un matraz cargado con una base (preferentemente NaH) (1-5 equiv, preferentemente 1.2 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente THF) a aproximadamente 0-50 °C (preferentemente temperatura ambiente) se le agrega un beta-cetofosfonato (1-5 equiv, preferentemente 1.25 equiv). Una vez que ha cesado el desprendimiento de hidrógeno se le agrega una solución de una cetona (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente THF). Después de alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 4 h) la mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente EtOAc) y una fase acuosa como NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separa y se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general III

35 **Preparación N° III.1:** ***(E)*-2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilideno)acetato de etilo**



40 A una suspensión de NaH (0.034 g, 0.85 mmol) en THF (5 mL) se le agregó 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (0.177 mL, 0.886 mmol) a temperatura ambiente. Después de alrededor de 30 min, se le agregó una solución de (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanona (0.300 g, 0.708 mmol, Preparación N° 25) en THF (1 mL). Después de alrededor de 4 h, se le agregaron EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc/heptano/DCM (2:1:1) para dar *(E)*-2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-

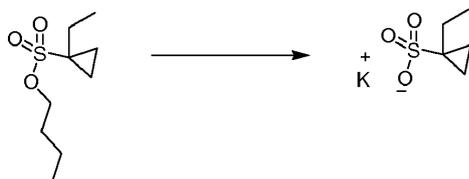
a)]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (0.260 g, 74%). LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.54$ min; MS m/z : 494 (M+H)⁺.

Procedimiento general JJJ: Formación de un sulfonato de potasio

A una solución de un sulfonato (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente 1,4-dioxano) y agua se le agrega tiocianato de potasio (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 80-100 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 5-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general JJJ

Preparación N° JJJ.1: 1-etilciclopropano-1-sulfonato de potasio



A una solución de 1-etilciclopropano-1-sulfonato de butilo (0.46 g, 2.23 mmol preparado a partir de la Preparación N° 6, paso A y yoduro de etilo usando **KKK**) en 1,4-dioxano (2.79 mL) y agua (2.79 mL) se le agregó tiocianato de potasio (0.12 mL, 2.23 mmol). La reacción se calentó hasta aproximadamente 100 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 1-etilciclopropano-1-sulfonato de potasio (0.42 g, 100%) como un sólido cristalino blanco: 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.70 - 1.58 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.5$, 3H), 0.80 (c, $J = 3.8$, 2H), 0.32 (c, $J = 3.8$, 2H).

Procedimiento general KKK: Alquilación de un sulfonato

A una solución de un sulfonato (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente THF), enfriada hasta aproximadamente -78-0 °C (preferentemente -78 °C) se le agrega una base orgánica como *n*-BuLi, KHMDS o LDA (preferentemente *n*-BuLi) (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv) y un reactivo de alquilación como yodometano, yodoetano o yoduro de trifluoroetilo (1-5 equiv, preferentemente 1.2 equiv). La reacción se agita a aproximadamente -78-25 °C (preferentemente aproximadamente -78 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 2 h). Opcionalmente, la reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante alrededor de 1-24 h (preferentemente 2 h). La mezcla de reacción se detiene por adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y agua o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general KKK

Preparación N° KKK.1: 1-metilciclopropano-1-sulfonato de butilo



A una solución de ciclopropanosulfonato de butilo (1.5 g, 8.4 mmol, Preparación N° 6, paso A) en THF (8 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 5.26 mL, 8.42 mmol) y simultáneamente yodometano (0.684 mL, 10.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 2 h y después a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La reacción se detuvo por adición de NH₄Cl acuoso saturado (7 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 5 a 25% de EtOAc en heptanos para dar 1-metilciclopropano-1-sulfonato de butilo (0.8 g, 49%) como un aceite incoloro. 1H RMN (DMSO-*d*₆) δ 4.17 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

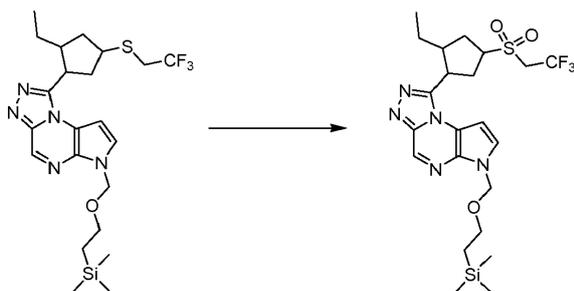
Procedimiento general LLL: Oxidación de un tioéter a una sulfona

A una solución de un tioéter (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente DCM) se le agrega un oxidante (como *m*-CPBA, oxona, preferentemente *m*-CPBA) (1-4 equiv, preferentemente 2 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 0.25-24 h (preferentemente alrededor de 0.5 h). La mezcla de

reacción se filtra opcionalmente, se lava con DCM adicional, y el filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla de reacción se detiene opcionalmente con la adición de una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente DCM). Las capas se separan y se lavan opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida para dar una sulfona.

Ilustración del Procedimiento general LLL

Preparación N° LLL.1: 1-(2-etil-4-(2,2,2-trifluoroetilfsulfonil)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



A una mezcla de 1-(2-etil-4-(2,2,2-trifluoroetilfio)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.100 g, 0.200 mmol, Preparación N° MMM.1) en DCM (0.667 mL) se le agregó *m*-CPBA (0.090 g, 0.400 mmol).

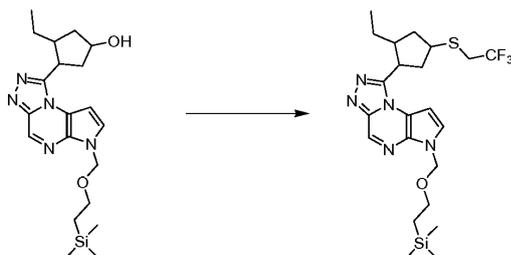
La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h. La mezcla de reacción se detuvo por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL). La porción acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc en DCM para obtener 1-(2-etil-4-(2,2,2-trifluoroetilfsulfonil)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.095 g, 89%, 93% de pureza) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.63 min; MS *m/z*: 532 (M+H)⁺.

Procedimiento general MMM: Reacción de Mitsunobu utilizando un tiol

A una solución de un azodicarboxilato como DIAD, DEAD o TMAD (preferentemente DIAD) (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente THF) se le agrega un reactivo de fosfina como PPh₃ o P(*n*-Bu)₃ (preferentemente P(*n*-Bu)₃) (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv), un alcohol (preferentemente 1 equiv), TEA (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv) y un tiol (1-1.5 equiv, preferentemente 1.2 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-24 h (preferentemente 16 h). La mezcla de reacción se concentra opcionalmente a presión reducida para dar un residuo. La mezcla de reacción o el residuo se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente EtOAc) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un tioéter.

Ilustración del Procedimiento general MMM

Preparación N° MMM.1: 1-(2-etil-4-(2,2,2-trifluoroetilfio)ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



Se cargó un matraz secado en estufa con DIAD (0.177 mL, 0.896 mmol) y THF (3.74 mL). El matraz de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de P(*n*-Bu)₃ (0.221 mL, 0.896 mmol), 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (0.300 g, 0.747 mmol, preparado a partir de la Preparación

Nº 20 usando **KK** y **SS**, TEA (0.125 mL, 0.896 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (0.080 mL, 0.896 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc en DCM para obtener 1-(2-etil-4-(2,2,2-trifluoroetil) ciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.165 g, 44%) como un sólido anaranjado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.02 min; MS m/z: 500 (M+H)⁺.

10 Procedimiento general NNN: Rearreglo de Curtius para formar un isocianato

A una solución de un ácido carboxílico (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como *t*-BuOH o tolueno (preferentemente *t*-BuOH) se le agrega DPPA (1-3 equiv, preferentemente 1-1.1 equiv) y una base orgánica como TEA (2-4 equiv, 2.2 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 25-110 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C para *t*-BuOH y 110 °C para tolueno) durante alrededor de 0.5-16 h (preferentemente alrededor de 2 h). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra opcionalmente a presión reducida para dar un residuo. La mezcla de reacción o el residuo se particiona opcionalmente entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general NNN

25 Preparación Nº NNN.1: *N*-(3-isocianato-4-metilciclopentil) ciclopropanosulfonamida



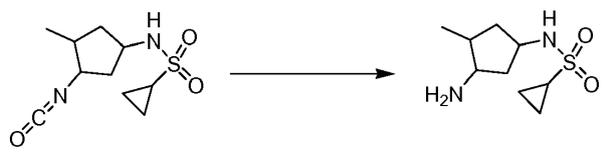
A una solución de ácido 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico (4.10 g, 16.58 mmol, preparado a partir del Ejemplo Nº 24, paso I utilizando **Y**, **K**, y **Z**) y DPPA (3.58 mL, 16.58 mmol) en *t*-BuOH (55 mL) se le agregó TEA (5.0 mL, 36.5 mmol). La reacción se calentó hasta aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un residuo crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener *N*-(3-isocianato-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (3.25 g, 80%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.49 min; MS m/z: 245 (M+H)⁺.

35 Procedimiento general OOO: Hidrólisis de un isocianato

A una mezcla de un isocianato (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente THF) se le agrega una base o ácido acuosos (como NaOH, LiOH o HCl acuosos) (10-50 equiv, preferentemente 20 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 30-100 °C durante alrededor de 5-36 h (preferentemente aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h). La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y agua, una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio. Se separan las capas y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general OOO

50 Preparación Nº OOO.1: *N*-(3-amino-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida



A una mezcla de *N*-(3-isocianato-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1.00 g, 4.09 mmol, Preparación Nº NNN.1) en THF (2.0 mL) se le agregó LiOH acuoso (4 N, 20.5 mL, 82 mmol). La reacción se calentó hasta aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre agua (5 mL) y EtOAc (10 mL). La porción orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida

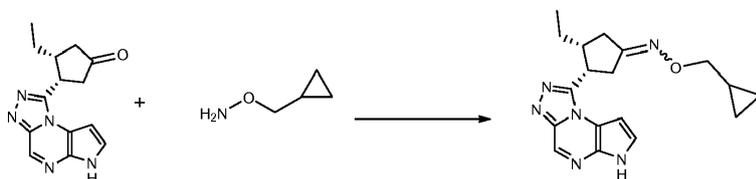
para dar *N*-(3-amino-4-metilciclopentil) ciclopropanosulfonamida cruda (0.66 g, 74%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método n) $R_t = 0.020$ min; MS m/z : 219 (M+H)⁺.

Procedimiento general PPP: Formación de un éter de oxima a partir de una cetona

A una solución de una cetona (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente EtOH) se le agrega una *O*-alquilhidroxilamina (1-10 equiv, preferentemente aproximadamente 1 equiv). Si la *O*-alquilhidroxilamina es una sal de clorhidrato, se agrega una base orgánica como TEA o DIEA (preferentemente TEA, 1-5 equiv, preferentemente aproximadamente 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 12-24 h (preferentemente alrededor de 18 h). En los casos en que la reacción no procede está completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se puede agregar más *O*-alquilhidroxilamina (1-10 equiv, preferentemente aproximadamente 1 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 5 h). El solvente se elimina a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general PPP

Ejemplo N° PPP.1.1: (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanona *O*-ciclopropilmetiloxima



A una solución de (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo [2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanona (0.05 g, 0.19 mmol, Ejemplo N° AA.1.59) en EtOH (1 mL) se le agregó TEA (0.04 mL, 0.28 mmol) y clorhidrato de *O*-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (0.02 g, 0.19 mmol, Huhu Technologies). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 18 h a temperatura ambiente. Se le agregó más clorhidrato de *O*-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (0.02 g, 0.19 mmol, Huhu Technologies). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1-10% de MeOH en DCM para obtener (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanona *O*-ciclopropilmetiloxima (0.051 g, 80%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.94$ min; MS m/z : 339 (M+H)⁺.

Tabla PPP.1 Ejemplos preparados usando PPP y (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanona (Ejemplo N° AA.1.59)

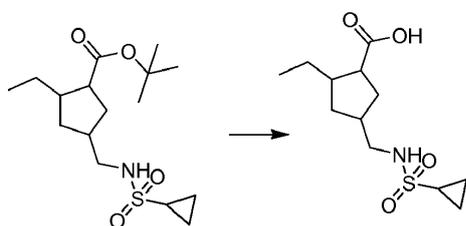
Hidroxilamina	Estructura	Ej. N°	R_t min (Tabla 1 método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>O</i> -(2-(metilsulfonyl)etil)hidroxilamina (Huhu Technologies)		PPP.1.2	1.63 (a)	391
<i>O</i> -(ciclobutilmetil)hidroxilamina (Huhu Technologies)		PPP.1.3	2.15-2.12 (a)	353
<i>O</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4- <i>il</i>)hidroxilamina (Huhu Technologies)		PPP.1.4	1.72 (a)	369

Procedimiento general QQQ: Conversión mediada por ácido de un éster *tert*-butílico en un ácido carboxílico con TFA

5 A un éster *tert*-butílico (preferentemente 1 equiv) se le agrega TFA (10-400 equiv, preferentemente 200-250 equiv). La reacción se mantiene a aproximadamente -20-60 °C (preferentemente aproximadamente 25 °C) durante alrededor de 5-16 h (preferentemente alrededor de 1 h). En cualquiera de los casos, cuando está presente un grupo lábil a los ácidos adicional (por ejemplo, un grupo Boc), este grupo también se puede escindir durante la reacción. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo resultante se puede usar sin purificación adicional o disolver en un solvente orgánico como DCM o EtOAc (preferentemente DCM) y se lava con una base inorgánica acuosa como NaHCO₃ o Na₂CO₃ (preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). La capa orgánica se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general QQQ

15

Preparación N° QQQ.1: ácido 4-(ciclopropanosulfonamidometil)-2-etilciclopentanocarboxílico

20 Se agitó 4-(ciclopropanosulfonamidometil)-2-etilciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (0.080 g, 0.241 mmol, preparado utilizando **K** de la Preparación N° 21 y cloruro de ciclopropilsulfonilo) en TFA (4 mL, 51.9 mmol) a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 1 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida para dar el ácido 4-(ciclopropanosulfonamidometil)-2-etilciclopentanocarboxílico crudo (0.066 g, 100%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.81 min; MS *m/z*: 276 (M+H)⁺.

25

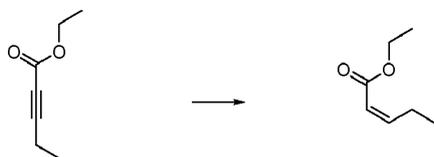
Procedimiento general RRR: Reducción de un alquino a un alqueno

30 A un matraz cargado con un catalizador de hidrogenación (preferentemente catalizador de Lindlar) (0.001 a 1 equiv, preferentemente 0.01 equiv) se le agrega un solvente (preferentemente THF) y un aditivo para evitar la sobrerreducción (como piridina o quinolina, preferentemente piridina) en una relación de 5:1 a 20:1 (preferentemente 10:1) seguido de un alquino (1 equiv). La mezcla de reacción se asperja con hidrógeno durante alrededor de 5-30 min (preferentemente aproximadamente 10 min) y se mantiene una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 1-40 h (preferentemente alrededor de 15 h) la mezcla de reacción se filtra, se diluye con un solvente orgánico (preferentemente Et₂O) y se lava con CuSO₄ acuoso saturado, seguido de agua. La capa orgánica se separa, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

35

Ilustración del Procedimiento general RRR**Preparación N° RRR.1: (Z)-pent-2-enoato de etilo**

40



45 A una suspensión densa de catalizador de Lindlar (0.844 g, 0.396 mmol) en THF (100 mL) y piridina (10.00 mL) se le agregó pent-2-inoato de etilo (5.22 mL, 39.6 mmol). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno durante alrededor de 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 15 h la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se diluyó con Et₂O (30 mL) y se lavó con CuSO₄ acuoso saturado (40 mL), seguido de agua (40 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (Z)-pent-2-enoato de etilo crudo (5 g, 98%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (c, 2 H), 5.72 (m, 1H), 6.21 (m, 1H).

50

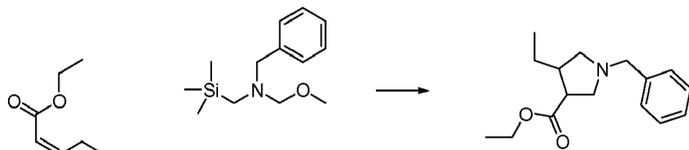
Procedimiento general SSS: Cicloadición 1,3-dipolar para formar una pirrolidina

A una solución de un precursor 1,3-dipolo (0.5-3 equiv, preferentemente 1 equiv) y un dipolarófilo (0.5-3 equiv, preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente DCM) a aproximadamente 0-45 °C

(preferentemente temperatura ambiente) se le agrega un ácido (preferentemente TFA) (0.001-1 equiv, preferentemente 0.01 equiv). Después de alrededor de 1-60 h (preferentemente alrededor de 48 h) la mezcla se concentra al vacío para dar el ciclo-adiucto crudo.

5 Ilustración del Procedimiento general SSS

Preparación N° SSS.1: *cis*-1-bencil-4-etilpirrolidina-3-carboxilato de etilo



10 A una solución de *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (9.98 mL, 39.0 mmol,) y (*Z*)-pent-2-enoato de etilo (5 g, 39.0 mmol, Preparación N° RRR.1) en DCM (50 mL) se le agregó TFA (0.030 mL, 0.390 mmol) a temperatura ambiente. Después de alrededor de 2 d, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar *cis*-1-bencil-4-etilpirrolidina-3-carboxilato de etilo crudo (9.8 g, 96%) como un aceite. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 0.51$ min; MS m/z : 262 (M+H)⁺.

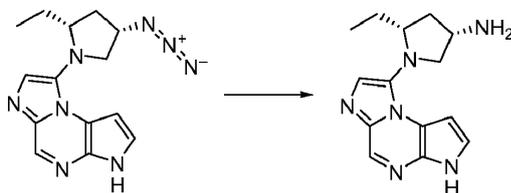
Procedimiento general TTT: Hidrogenación de una azida a una amina

20 A una azida (preferentemente 1 equiv) en EtOH, MeOH, EtOAc o THF (preferentemente EtOH), se le agrega un catalizador como 20% en peso de hidróxido de paladio sobre carbón o 10% en peso de paladio sobre carbón (preferentemente hidróxido de paladio sobre carbón, 0.05-0.5 eq., preferentemente 0.15 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 1-24 h, preferentemente alrededor de 2 h. El catalizador se elimina por filtración a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto deseado.

25

Ilustración del Procedimiento general TTT

Preparación N° TTT.1: (3*S*,5*R*)-5-etil-1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina



30 A la solución de 8-((2*R*,4*S*)-4-azido-2-etilpirrolidin-1-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.136 g, 0.459 mmol, preparada utilizando **S** del Ejemplo N° 3, paso E y bromoacetato de *tert*-butilo, **E** con HCl, **H** con (2*R*,4*S*)-4-azido-2-metilpirrolidina (preparada partir de (2*R*,4*S*)-4-azido-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como se detalla en Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611, después **E** con HCl), **OO**, **D** con NaOH) en EtOH (15 mL), se le agregó 20% de hidróxido de paladio sobre carbón (0.05 g, 0.071 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite® y el solvente se eliminó a presión reducida para dar (3*S*,5*R*)-5-etil-1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (0.11 g, 89%) como un sólido amorfo blancuzco. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.00$ min; MS m/z 271 (M+H)⁺.

40

Procedimiento general UUU: Reacción de un haluro de arilo o heteroarilo con un ácido borónico o éster de boronato seguido de eliminación del tosilo protector

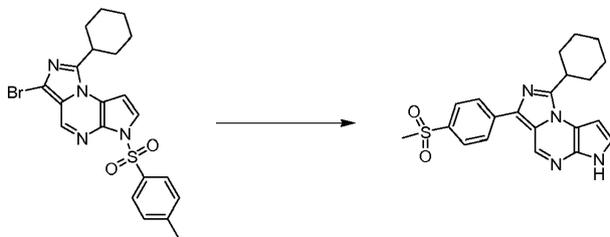
45 A una mezcla de un haluro de arilo (preferentemente 1 equiv), un ácido borónico o un éster de boronato (1-1.75 equiv, preferentemente 1.1 equiv), y una base inorgánica (por ejemplo, fluoruro de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferentemente carbonato de cesio (2-16 equiv, preferentemente 2.5 equiv) en un solvente (por ejemplo THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, DME/agua, 1,4-dioxano/agua, tolueno/EtOH/agua, 1,4-dioxano/EtOH/agua, agua; preferentemente 1,4-dioxano/EtOH/agua) se le agrega un catalizador de paladio (por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(acetato)trifenilfosfinapaladio (II), FibreCat™ 1032 unido a polímero, (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)dicloropaladio (II) complejo con DCM, o diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II); preferentemente diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.01-0.20 equiv, preferentemente 0.1 equiv)). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 40-120 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 6 h) térmicamente, o a aproximadamente 100-200 °C (preferentemente aproximadamente 120 °C durante alrededor de 5-60 min

55

(preferentemente alrededor de 20 min) en un microondas (preferentemente 5 min de tiempo de rampa, 300 Watts de potencia máxima, 250 psi de presión máxima). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. Para reacciones que contienen agua, la mezcla de reacción se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc). Se separan las capas, la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto intermedio. Método 2. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes para dar el compuesto intermedio. Al compuesto intermedio se le agregan un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, preferentemente 1,4-dioxano) y una base acuosa (como Na₂CO₃ acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferentemente 2-3 equiv para NaOH acuoso, preferentemente 15-20 equiv para Na₂CO₃ acuoso). La mezcla se agita a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 1-16 h) térmicamente, o a aproximadamente 80-200 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 10-60 min (preferentemente alrededor de 15 min) en un microondas (preferentemente 5 min de tiempo de rampa, 300 Watts de potencia máxima, 250 psi de presión máxima). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se agregan más base acuosa (como Na₂CO₃ acuoso, 10-20 equiv, preferentemente 10 equiv o NaOH acuoso, 1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv) y/o un cosolvente (como EtOH). La reacción se continúa a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente a aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 0.25-3 h (preferentemente alrededor de 1-2 h) térmicamente o a aproximadamente 80-100 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 10-60 min (preferentemente alrededor de 15 min) en un microondas. En cualquier caso, cuando está presente un grupo lábil a las bases adicional (por ejemplo un éster, o un grupo ciano), este grupo también puede ser hidrolizado. La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida y la solución acuosa se neutraliza con la adición de un ácido acuoso adecuado (como HCl acuoso). Se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 3. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente por uno de los métodos siguientes para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general UUU

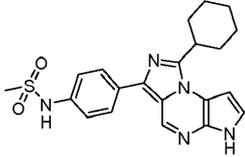
Ejemplo N° UUU.1: 1-ciclohexil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina



Se cargó un vial para microondas con 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.050 g, 0.11 mmol, Preparación N° MM.1), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (0.023 g, 0.12 mmol, Acros), carbonato de cesio (0.086 g, 0.26 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.0066 g, 0.000094 mmol), 1,4-dioxano (0.42 mL), EtOH (0.42 mL) y agua (0.21 mL). El vial se tapó y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 120 °C durante alrededor de 20 min (5 min de tiempo de rampa, 300 Watts de potencia máxima, 250 psi de presión máxima) en un microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido que se disolvió en 1,4-dioxano (1.0 mL) y se transfirió a un vial para microondas. Se agregó NaOH acuoso 2 N (0.11 mL, 0.21 mmol) y el vial se tapó. La solución se calentó hasta aproximadamente 100 °C durante alrededor de 15 min en un microondas (300 W de potencia máxima, 250 psi de presión máxima, 5 min de tiempo de rampa). Se agregaron DCM (10 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (5 mL) a la solución de reacción. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con más DCM (5 mL). Los extractos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido marrón claro. Luego de la adición de DCM (1 mL), se formó un precipitado amarillo que se recogió por filtración al vacío y se secó toda la noche o en un embudo Buchner para dar 1-ciclohexil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.017 g, 41%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.39 min; MS *m/z*: 395 (M+H)⁺.

Tabla UUU.1 Ejemplos preparados a partir de 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (Preparación N° MM.1) usando el Procedimiento general UUU

Ácido borónico o éster de boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
------------------------------------	----------	------------	--------------------------------------	------------------------------------

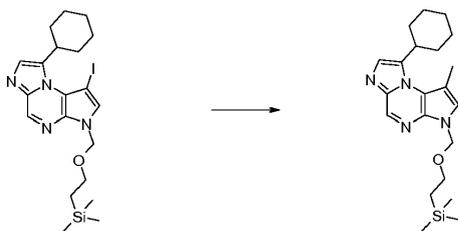
Ácido borónico o éster de boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida		UUU.1.1	2.25 (a)	410

Procedimiento general VVV: Reacción de un haluro de arilo o heteroarilo con un ácido borónico o éster de boronato

- 5 A una mezcla de un haluro de arilo (preferentemente 1 equiv), un ácido borónico o un éster de boronato (1-1.75 equiv, preferentemente 1.1 equiv), y una base inorgánica (por ejemplo, fluoruro de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferentemente carbonato de cesio (1.1-16 equiv, preferentemente 2 equiv) en un solvente (por ejemplo THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, DME/agua, 1,4-dioxano/agua, tolueno/EtOH/agua, 1,4-dioxano/EtOH/agua o agua; preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega un catalizador de paladio (por ejemplo
- 10 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(acetato)trifenilfosfinapaladio (II), FibreCat™ 1032 unido a polímero, complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) con DCM, o diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II); preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)(0.01-0.20 equiv, preferentemente 0.1 equiv) y opcionalmente se agrega un ligando por ejemplo triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butilfosfano; preferentemente triciclohexilfosfina (0.01-1.0 equiv, preferentemente 0.16 equiv)). La mezcla de reacción se
- 15 calienta a aproximadamente 40-120 °C (preferentemente aproximadamente 85 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 2 h) térmicamente, o a aproximadamente 100-200 °C (preferentemente aproximadamente 120 °C) durante alrededor de 5-60 min (preferentemente alrededor de 20 min) en un microondas (preferentemente 5 min de tiempo de rampa, 300 Watts de potencia máxima, 250 psi de presión máxima). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos
- 20 siguientes. Método 1. Para reacciones que contienen agua, la mezcla de reacción se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc). Se separan las capas, la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes para dar el
- 25 compuesto deseado. Método 3. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general VVV

- 30 **Preparación N° VVV.1: 8-ciclohexil-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina**



- 35 A la solución de 8-ciclohexil-1-yodo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.100 g, 0.201 mmol, preparada utilizando **GGG** con 8-ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina [WO2009152133A1], **KK**) en 1,4-dioxano (1 mL) se le agregó carbonato de cesio (0.131 g, 0.403 mmol), triciclohexilfosfina (solución al 20% en peso en tolueno, 0.045 g, 0.032 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.018 g, 0.020 mmol) y borato de trimetilo (0.033 g, 0.262 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a aproximadamente 85 °C durante alrededor de 2 h. El catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método **s**) para dar 8-ciclohexil-1-
- 40 *metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (0.032 g, 41%) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 3.41 min; MS m/z: 385 (M+H)⁺.

Procedimiento general WWW: Formación de un carbamato

- 45 A una amina (2-10 equiv, preferentemente 5 equiv) y DMAP (0-5 equiv, preferentemente 2 equiv) en un solvente orgánico (como THF o 1,4-dioxano, preferentemente 1,4-dioxano) a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y 80 °C (preferentemente aproximadamente 40 °C) se le agrega un carbonato o una solución de un carbonato (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como THF o 1,4-dioxano, preferentemente 1,4-dioxano).

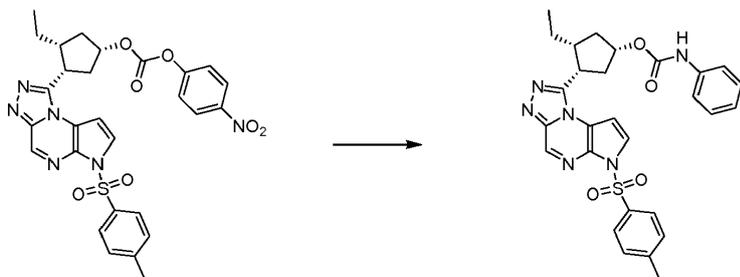
Después de alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 2 h), la mezcla de reacción se concentra a presión reducida o se diluye opcionalmente con un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM, preferentemente EtOAc), se lava con agua y una base acuosa (como Na₂CO₃ o NaHCO₃ acuosos saturados y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

5

Ilustración del Procedimiento general WWW

Preparación N° WWW.1: fenilcarbamato de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo

10



A anilina (0.063 g, 0.677 mmol) y DMAP (0.033 g, 0.271 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) a aproximadamente 40 °C se le agregó una solución de 4-nitrofenilcarbonato de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.080 g, 0.135 mmol, preparado a partir del Ejemplo N° 42, paso N) en 1,4-dioxano (1 mL). Después de alrededor de 2 h, el solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con 0-40% de EtOAc en DCM para dar fenilcarbamato de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.0468 g, 63%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.58 min; MS m/z: 545 (M+H)⁺.

15

20

Procedimiento general XXX: Formación de urea con pérdida del grupo protector

A una solución o suspensión densa de una amina o sal de amina (1-3 equiv, preferentemente 1-2 equiv) en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente THF) a aproximadamente 20-80 °C (preferentemente aproximadamente 20 °C) se le agrega opcionalmente una base orgánica, como TEA, DIEA o piridina (preferentemente DIEA) (1-10 equiv, preferentemente 1-5 equiv) seguido de CDI (1-5 equiv, preferentemente 1 equiv). Después de alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 1-3 h), se agrega una segunda amina o sal de amina (1-10 equiv, preferentemente 1-3 equiv) pura o como una solución o una suspensión densa en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente THF). La reacción se mantiene a aproximadamente 20-80 °C durante alrededor de 2-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). Si la reacción no se completa, la reacción se puede calentar a aproximadamente 40-80 °C (preferentemente 55 °C). Además, se pueden agregar más amina o sal de amina (1-50 equiv, preferentemente 20 equiv) y/o DMAP (1-10 equiv, preferentemente 1 equiv). La reacción se mantiene a aproximadamente 20-80 °C durante alrededor de 24-96 h (preferentemente 72 h). Esto se puede repetir si la reacción no se completa monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particiona opcionalmente entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o Na₂CO₃ acuoso saturado, preferentemente NaHCO₃ acuoso saturado). Alternativamente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se particiona como antes. En cualquiera de los casos, la capa acuosa se extrae después opcionalmente con un solvente orgánico adicional como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio y concentrar al vacío o secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a presión reducida. Opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica directamente.

25

30

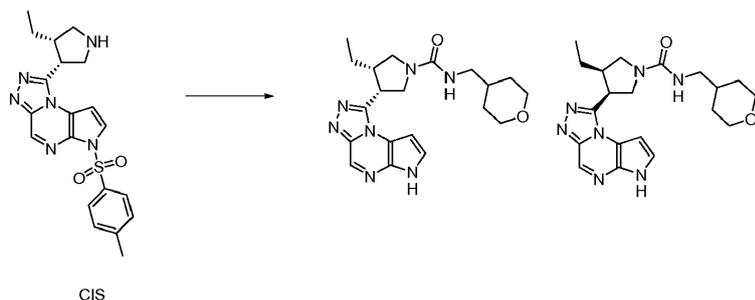
35

40

Ilustración del Procedimiento general XXX

45

Preparación N° XXX.1: (cis)-3-etil-4-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida



5 A una solución de clorhidrato de 1-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pirazina (0.075 g, 0.168 mmol, Ejemplo N° 36, paso F) en THF (1.00 mL) se le agregó DIEA (0.150 mL, 0.861 mmol) y CDI (0.027 g, 0.168 mmol). Después de alrededor de 1 h, se agregó 4-aminometiltetrahidropirano (0.020 g, 0.17 mmol, Acros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 24 h. Se le agregó DMAP (0.021 g, 0.168 mmol) y se continuó agitando a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 48 h. Se le agregó 4-aminometiltetrahidropirano (0.400 g, 3.47 mmol, Acros) y se continuó agitando a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 24 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método **m**) para obtener (*cis*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida (0.007 g, 10%) como producto: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.32$ min; MS m/z : 398 (M+H)⁺.

15 **Tabla XXX.1 Formación de urea con pérdida del grupo protector (preparada partir del Ejemplo N° 36, paso F) usando el procedimiento general XXX**

Material de partida amina	Producto	N° de Ej.	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
Ciclopropilmetanamina		XXX.1	1.62 (a)	354

Procedimiento general YYY: Adición de Michael

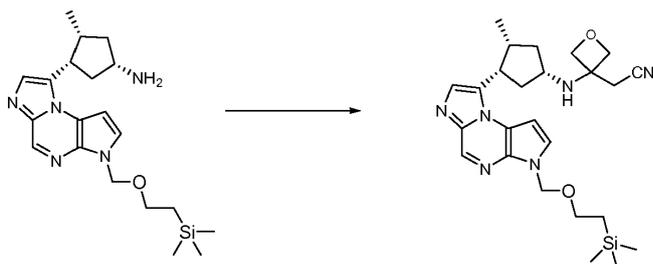
20 A una mezcla de un nucleófilo (como una amina o un alcohol, preferentemente 1 equiv) y un aceptor de Michael (0.5-30 equiv, preferentemente 2-5 equiv) opcionalmente en un solvente orgánico (como DMF, EtOH o MeCN, preferentemente DMF) se le agrega opcionalmente una base orgánica (como TEA, DIEA o DBU, preferentemente DBU, 1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 20-120 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 2-60 h (preferentemente alrededor de 12-16 h). Opcionalmente se agrega más aceptor de Michael (0.5-30 equiv, preferentemente 2-5 equiv) seguido de la adición

25 opcional de una base orgánica (como TEA, DIEA o DBU, preferentemente DBU, 1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv) y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 20-120 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 2-60 h (preferentemente alrededor de 2-5 h). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, la mezcla de reacción se vuelve a someter a las condiciones descritas previamente. Después la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. Opcionalmente, se

30 agrega DCM y la suspensión se filtra. La mezcla de reacción o el filtrado opcional se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general YYY

35 **Preparación N° YYY.1: 2-(3-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentilamino)oxetan-3-il)acetonitrilo**



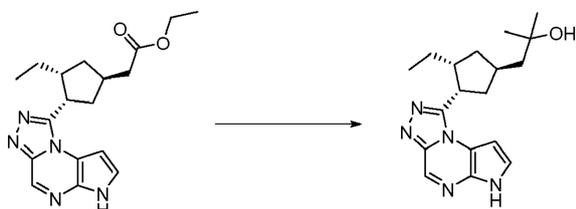
5 A una solución de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-
 10 il)ciclopentanamina (0.605 g, 1.569 mmol, preparado utilizando **FFFFF** de la Preparación N° 33, **GGGGG** con la
 Preparación N° E.1.1, **KKKK** con PFPAA, **D** con NaOH, **KK**, **Y**) en DMF (6 mL) se le agregó 2-(oxetan-3-
 iliden)acetonitrilo (0.298 g, 3.14 mmol, J. Med. Chem. 2010, 53(8), 3227) y la mezcla de reacción se calentó a
 aproximadamente 80 °C durante alrededor de 15 h. Se agregó 2-(oxetan-3-iliden)acetonitrilo (0.149 g, 1.569 mmol) y
 la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 3.5 h. La mezcla de reacción se
 enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice
 eluyendo con 0% a 10% de MeOH en DCM. Una segunda purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo
 con 50% a 100% de EtOAc en heptano seguido de 10% de MeOH en DCM dio 2-(3-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-
a]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentilamino)oxetan-3-il)acetonitrilo (0.262 g, 33%) como un sólido marrón
 pegajoso: LC/MS (Tabla 1, Método **n**) $R_t = 0.75$ min; MS m/z 481 (M+H)⁺.

15 **Procedimiento general ZZZ: Adición de reactivo de Grignard o alquil litio a un compuesto que contiene carbonilo**

Una solución de un compuesto que contiene carbonilo (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como
 20 THF, 1,4-dioxano, Et₂O, preferentemente THF) se enfria hasta aproximadamente -78 °C-50 °C (preferentemente
 aproximadamente 0 °C) seguido de la adición opcional de un aditivo como cloruro de litio (1-10 equiv,
 preferentemente 4 equiv) en un solvente orgánico (como THF o Et₂O, preferentemente THF). A la solución de
 reacción se le agrega una solución de reactivo de Grignard o alquil litio en un solvente orgánico (como THF o Et₂O,
 preferentemente Et₂O) y la mezcla resultante se agita a aproximadamente -78 °C-50 °C durante alrededor de 15
 25 min-2 h (preferentemente a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 20 min) y después se calienta
 opcionalmente hasta temperatura ambiente y se agita durante alrededor de 2-16 h (preferentemente alrededor de 4
 h). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse, se agrega una o más porciones adicionales de
 una solución de un reactivo de Grignard o alquil litio en un solvente orgánico (como THF o Et₂O, preferentemente
 Et₂O) para llevar la reacción a completarse. La mezcla de reacción se enfría después opcionalmente hasta
 30 aproximadamente -78 °C-0 °C (preferentemente aproximadamente -78 °C) y después se detiene con la adición de
 una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se agita opcionalmente durante alrededor de 5-30 min
 (preferentemente alrededor de 5 min) seguido de la adición de un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Las
 capas se separan y la solución orgánica se seca en MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

35 **Ilustración del Procedimiento general ZZZ**

**Ejemplo N° ZZZ.1: 1-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-
 metilpropan-2-ol**



40 A una solución de 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo
 (0.166 g, 0.486 mmol, Ejemplo N° 38, paso H) en THF (4 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó cloruro de litio
 en THF (0.5 M, 3.9 mL) seguido de bromuro de metilmagnesio en Et₂O (3.0 M, 0.65 mL). Después de alrededor de 4
 45 h la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente -78 °C y se le agregó NH₄Cl acuoso saturado
 (aproximadamente 5 mL). Después de alrededor de 5 min se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta
 temperatura ambiente y se le agregó EtOAc (aproximadamente 10 mL). Las capas se separaron y la solución
 orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por
 50 cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH para dar 1-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-metilpropan-2-ol (0.118 g, 74 %) como una espuma: LC/MS (Tabla 1,
 Método **a**) $R_t = 1.64$ min; MS m/z 328 (M+H)⁺.

Tabla ZZZ.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general ZZZ con bromuro de metilmagnesio

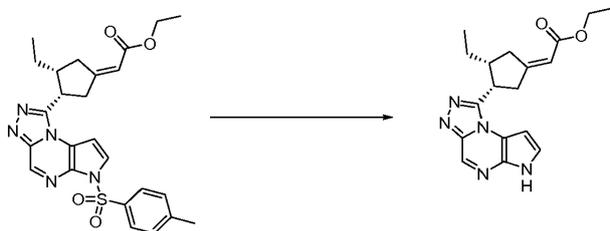
Éster	Producto	Nº de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (preparado partir de la Preparación Nº BBBB.1*, utilizando W.1 , de la Preparación Nº BBBB.1, AA , Tabla 2, Método 3)		ZZZ.1.1*	1.63 (a)	328
2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (Ejemplo Nº BBBB.1.1*)		ZZZ.1.2*	2.33 (a)	395

Procedimiento general AAAA: Eliminación de una sulfonamida con DBU

5 A un matraz que contiene una sulfonamida, por ejemplo, un pirrol protegido con sulfonilo, (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, MeCN, preferentemente MeCN) se le agrega DBU (1-30 equiv, preferentemente 5-6 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 20-100 °C (preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente) durante alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 24 h). En los casos en los que la reacción no procede esta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, la reacción se calienta a aproximadamente 30-100 °C (preferentemente aproximadamente 45 °C) durante alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 12-24 h). En los casos en los que la reacción no procede está completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se le agrega más DBU (1-20 equiv, preferentemente aproximadamente 1 equiv). Esto se puede repetir si la reacción no se completa monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua o solución saturada de cloruro de sodio, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente por uno de los métodos siguientes.

Ilustración del Procedimiento general AAAA

25 **Preparación Nº AAAA.1:** (E/Z)-2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo



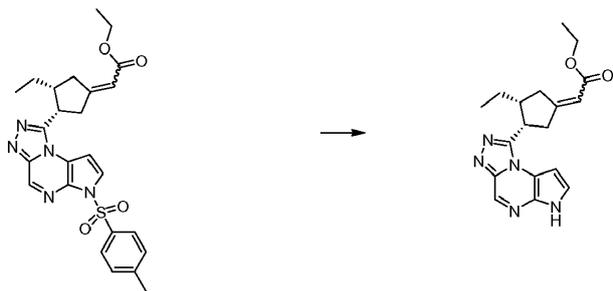
30 A una solución de (E/Z)-2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (2.00 g, 4.05 mmol, Preparación Nº III.1) en MeCN (20 mL) se le agregó DBU (3.70 mL, 24.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 24 h. Se le agregó DBU (1.00 mL, 6.63 mmol) y se continuó calentando a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 24 h. Se le agregó más DBU (1.00 mL, 6.63 mmol) y se continuó calentando a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener (E/Z)-2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (0.70 g, 51%) como una espuma marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.90-1.95 min; MS m/z: 340 (M+H)⁺.

Procedimiento general BBBB: Eliminación de una sulfonamida con TBAF

A una solución de una sulfonamida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente THF) a una temperatura entre aproximadamente -30 y 65 °C (preferentemente 0 °C) se le agrega TBAF (1-10 equiv, preferentemente 3 equiv). Se puede agregar más TBAF (1-10 equiv, preferentemente 3 equiv) para llevar la reacción a completarse. Una vez que la reacción ha procedido hasta un nivel aceptable, la mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico (como DCM o EtOAc, preferentemente EtOAc) y una fase acuosa (como agua o solución saturada de cloruro de sodio). La capa orgánica se separa y se lava opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y/o se filtra antes de concentrarla a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general BBBB

Preparación N° BBBB.1*: 2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentiliden)acetato de etilo



A una solución de 2-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentiliden)acetato de etilo (1.9 g, 3.85 mmol, Preparación N° III.1) en THF (30 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó una solución de TBAF (11.55 mL, 11.55 mmol, 1 M en THF). Después de alrededor de 30 min se le agregó más TBAF (7.70 mL, 7.70 mmol, 1 M en THF). Después de alrededor de 1 h se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentiliden)acetato de etilo (1.3 g, 100 %) como una mezcla de estereoisómeros. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.86 y 1.90 min.; MS *m/z*: 340 (M+H)⁺.

Tabla BBBB.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general BBBB

Sulfonamida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1- <i>il</i>)ciclopentiliden)acetato de etilo (preparado utilizando H con la Preparación N° 32, la Preparación N° 31 HATU, y DIEA, y OO)		BBBB.1. 1	2.62 (a)	409
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1- <i>il</i>)ciclopentiliden)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando H con la Preparación N° 30 y la Preparación N° Z.1, y OO)		BBBB.1. X	2.04 (a)	456

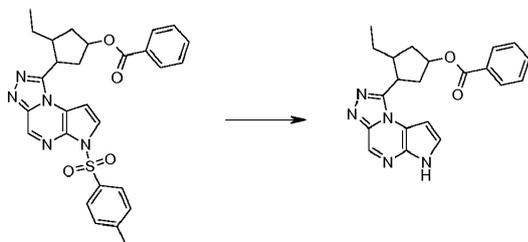
Procedimiento general CCCC: Eliminación de una sulfonamida con KCN

A un matraz que contiene una sulfonamida, por ejemplo, un pirrol protegido con sulfonilo, (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4 dioxano, MeOH o THF, preferentemente MeOH) se le agrega KCN (1-3 equiv, preferentemente 2.2 equiv) como una solución en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF, preferentemente MeOH) como un sólido. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-18 h (preferentemente alrededor de 16 h). El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida y se agregan

un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua. Las capas se separan y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra o se decanta, y se concentra hasta sequedad a presión reducida y se purifica directamente por uno de los métodos siguientes.

5 Ilustración del Procedimiento general CCCC

Preparación N° CCCC.1: benzoato de 3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo



10 A una mezcla de benzoato de 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (5.00 g, 7.84 mmol, preparado utilizando II del Ejemplo N° 4, paso J, con ácido benzoico y B) en MeOH (16 mL) se le agregó una solución de cianuro de potasio (0.74 mL, 17 mmol) en MeOH (16 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se particionó entre agua (20 mL) y DCM (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Después el extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar benzoato de 3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (2.30 g, 78%) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.08 min; MS m/z: 376 (M+H)⁺.

Tabla CCCC.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general D con KCN

Sulfonamida	Producto	N° de Ej.	R _t (Tabla Método) min 1,	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -((5-metilisoxazol-3-il)metil)oxetan-3-amina (preparada utilizando X del Ejemplo N° 8, paso M, con oxetan-3-ona [PharmaBlock], y X con 5-metilisoxazol-3-carbaldehído)		CCCC.1.1*	1.57 (a)	422

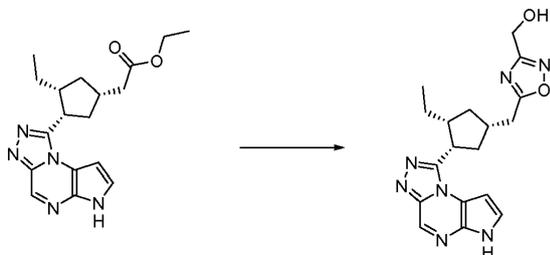
Procedimiento general DDDD: Formación de un oxadiazol

25 A una solución de un éster carboxílico (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DMF, NMP, THF, MeOH/tolueno, p-dioxano o MeOH, preferentemente MeOH/tolueno) se le agrega una base (como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, 2-10 equiv, preferentemente 2-4 equiv) y una acetimidamida (1-20 equiv, preferentemente 4-10 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100-160 °C (preferentemente aproximadamente 130 °C) durante alrededor de 15 min a 2 h (preferentemente alrededor de 45 min) por irradiación de microondas. En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se puede agregar más acetimidamida (1-20 equiv, preferentemente 3-10 equiv) y/o base (como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, 2-10 equiv, preferentemente 2-4 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100-160 °C (preferentemente aproximadamente 130-140 °C) durante alrededor de 15 min a 2 h (preferentemente alrededor de 45 min) por irradiación de microondas. El calentamiento adicional con o sin adición de acetimidamida y/o base se repite opcionalmente. Alternativamente, a una solución de una acetimidamida (1-20 equiv, preferentemente 4-10 equiv) en un solvente orgánico (como THF o p-dioxano, preferentemente THF) se le agrega una base (como NaH, 1-5 equiv, preferentemente 3 equiv). Después de alrededor de 0.5-2 h (preferentemente alrededor de 0.5 h), se le agrega un éster carboxílico (preferentemente 1 equiv). Después de alrededor de 0.25-3 h (preferentemente alrededor de 0.25 h), la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 40-120 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 4 h). Si la reacción se calienta la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se agrega un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, solución saturada de cloruro de sodio o NH₄Cl saturado, y se separan las capas. La solución orgánica se lava con agua, solución saturada de cloruro de sodio o NH₄Cl saturado y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄

anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente.

Ilustración del Procedimiento general DDDD

Preparación N° DDDD.1: (5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol



A una solución de 2-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (0.195 g, 0.571 mmol, Ejemplo N° 38, paso H) en tolueno (1.00 mL) y MeOH (1.000 mL) se le agregaron (*Z*)-*N*,2-dihidroxiacetimidamida (0.515 g, 5.71 mmol, Tyger) y K₂CO₃ (0.195 g, 1.41 mmol). La reacción se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 130 °C dos veces durante alrededor de 45 min cada vez (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 300 watts de potencia máxima). Se agregó (*Z*)-*N*,2-dihidroxiacetimidamida (0.200 g, 2.22 mmol, Tyger) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 140 °C durante alrededor de 45 min (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 300 watts de potencia máxima). Se agregaron (*Z*)-*N*,2-dihidroxiacetimidamida (0.200 g, 2.22 mmol, Tyger) y K₂CO₃ (0.100 g, 0.725 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 140 °C durante alrededor de 45 min (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 300 watts de potencia máxima). El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en EtOAc para obtener (5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (0.042 g, 20%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.67 min; MS *m/z*: 368 (M+H)⁺.

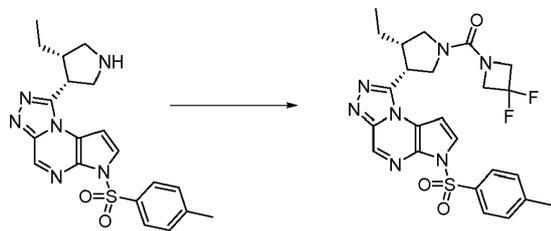
Tabla DDDD.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general DDDD con (*Z*)-*N*'-hidroximetoxiacetimidamida

Éster	Producto	N° de Ej.	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-etil-4-(6-tosil-3-(trifluorometil)-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (Ejemplo N° BBBB.1.1*)		Si se te DDDD.1. 1*	2.41 (a)	449

Procedimiento general EEEE: Formación de una urea utilizando fósgeno

A una solución de fósgeno (1-1.5 equiv, preferentemente 1.2 equiv, solución al 20% en tolueno) en una solución orgánica (como DCM), en atmósfera inerte a aproximadamente 0 °C se le agregó una solución o suspensión densa de una amina o sal de amina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, THF o 1,4-dioxano, preferentemente DCM) y una base orgánica (como TEA, DIEA, piridina, 1-10 equiv, preferentemente 5 equiv, preferentemente TEA). Después de alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 40 min) a aproximadamente 0 °C, se agrega una segunda amina o sal de amina (1-10 equiv, preferentemente 1-3 equiv) pura o como una solución o una suspensión densa en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF (preferentemente DCM) y una base orgánica (como TEA, DIEA, piridina, 1-10 equiv, preferentemente 5 equiv, preferentemente TEA). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 0 °C durante 0.5-24 h (preferentemente 45 min). Se le agrega una base acuosa (como NH₄OH acuoso o Na₂CO₃ acuoso saturado) con la adición opcional de un solvente orgánico como EtOAc o DCM. La capa acuosa se extrae después opcionalmente con más solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con agua o solución saturada de cloruro de sodio y concentrar al vacío o secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar, antes de concentrarlas a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general EEEE

Preparación N° EEEE.1: (3,3-difluoroazetidina-1-il)((*cis*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)metanona

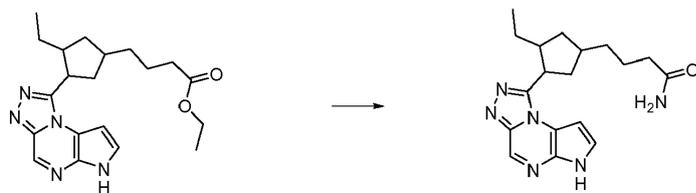
10 A una solución de fósgeno (0.400 mL, 0.761 mmol, 20% en tolueno) en DCM (1.5 mL) bajo un globo de N₂ a aproximadamente 0 °C se le agregaron una solución de 1-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.250 g, 0.609 mmol, Ejemplo N° 36, paso F) en DCM (5.0 mL) y TEA (0.430 mL, 3.08 mmol). Después de alrededor de 40 min, a aproximadamente 0 °C, se agregaron gota a gota una solución de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0.095 g, 0.731 mmol, Matrix) y TEA (0.430 mL, 3.08 mmol) en DCM (5.0 mL) y se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 45 min. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo marrón.

15 El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener (3,3-difluoroazetidina-1-il)((*cis*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)metanona (0.208 g, 65%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.17 min; MS *m/z*: 530 (M+H)⁺.

20 Procedimiento general FFFF: Formación de una amida a partir de un éster

A un reactor a presión cargado con un éster (preferentemente 1 equiv) se le agrega una solución de amoníaco en un solvente prótico (como etanol, metanol o agua, preferentemente metanol). El reactor se sella y la temperatura se mantiene a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y 200 °C (preferentemente aproximadamente 85 °C). Después de alrededor de 1 a 10 días (preferentemente alrededor de 2 días) la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar la amida cruda.

25

Ilustración del Procedimiento general FFFF**30 Ejemplo N° FFFF.1: 4-(3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)butanamida**

35 4-(3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)butanoato de etilo (0.080 g, 0.217 mmol, preparado utilizando III de la Preparación N° 25 I (*E*)-4-(dietoxifosforil)but-2-enoato de etilo, W) y amoníaco (7 N en MeOH, 6.2 mL, 43.3 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta aproximadamente 85 °C. Después de alrededor de 2 días el tubo se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 4-((3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)butanamida (0.074 g, 100%) como un sólido que se usó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 0.50 min.; MS *m/z*: 341 (M+H)⁺.

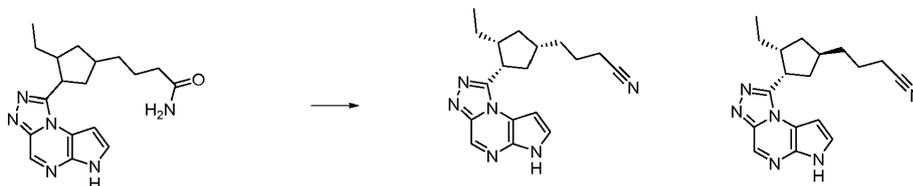
40

Procedimiento general GGGG: Formación de un nitrilo a partir de una amida primaria

45 A una solución de una amida primaria (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, THF, DCE preferentemente DCM) se le agrega un reactivo deshidrante (como TFAA o SOCl₂, preferentemente TFAA) (1-20 equiv, preferentemente 10 equiv). Después de alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 4 h) a una temperatura entre 10 y 60 °C (preferentemente a temperatura ambiente) la mezcla de reacción se concentra al vacío.

50 Ilustración del Procedimiento general GGGG

Ejemplo N° **GGGG.1:** **4-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)butanonitrilo**
y **4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)butanonitrilo**



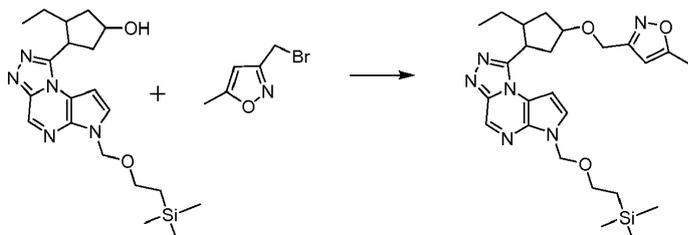
10 A una solución de 4-(3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)butanamida (0.090 g, 0.264 mmol, Ejemplo N° FFFF.1) en DCM (3 mL) se le agregó TFAA (0.373 mL, 2.64 mmol). Después de alrededor de 4 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método 33) para dar 4-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)butanonitrilo (0.013 g, 15%) (rt = 16.1 min, o = neg) LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.79 min; MS m/z: 323 (M+H)⁺ y 4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)butanonitrilo (0.010 g, 12%) (rt = 13.7 min, o = neg) LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.79 min; MS m/z: 323 (M+H)⁺ como sólidos.

15 Procedimiento general HHHH O-alkilación con KOH o NaOH y TBAB

20 A un alcohol (preferentemente 1 equiv) se le agrega una base acuosa (como KOH al 50% p/v o NaOH al 50% p/v, 1-60 equiv, preferentemente 11-24 equiv) y un solvente (como 1,4-dioxano o THF, preferentemente 1,4-dioxano) y la mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 45-100 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C). A la mezcla de reacción se le agrega un haluro o mesilato de alquilo (1-30 equiv, preferentemente 8-16 equiv) y TBAB (0.05-2 equiv, preferentemente 0.08-1.6 equiv), y se agita durante alrededor de 8-48 h (preferentemente alrededor de 24 h). Alternativamente, se puede invertir el orden de adición. En los casos en los que la reacción no procede esta completarse, monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, la reacción se puede volver a someter a un calentamiento a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante alrededor de 2-48 h (preferentemente alrededor de 8-24 h) con la adición opcional de más base (como KOH acuoso al 50% p/p o NaOH acuoso al 50% p/p, 1-60 equiv, preferentemente 11-24 equiv), solvente (como 1,4-dioxano o THF, preferentemente 1,4-dioxano), haluro o mesilato de alquilo (1-30 equiv, preferentemente 8-16 equiv) y/o TBAB (0.05-2 equiv, preferentemente 0.08-1.5 equiv). Este proceso se repite hasta que la reacción no procede más. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: Se agrega un solvente orgánico como EtOAc o DCM con la adición opcional de agua o solución saturada de cloruro de sodio y las capas se separan. La capa acuosa se extrae después opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio o agua, se secan en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: Una mezcla de reacción que contenga un precipitado se puede filtrar. Al filtrado se le agrega un solvente orgánico como EtOAc o DCM con la adición opcional de agua o solución saturada de cloruro de sodio y las capas se separan. La capa acuosa se extrae después opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio o agua, se secan en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida.

40 Ilustración del Procedimiento general HHHH

Preparación N° **HHHH.1:** **3-(((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)metil)-5-metilisoxazol**



50 Una mezcla de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (0.072 g, 0.179 mmol, Ejemplo N° 35, paso H), KOH acuoso (al 50% p/v 0.118 g, 2.10 mmol) y 1,4-dioxano (0.1 mL) se calentó hasta aproximadamente 70 °C. A la mezcla de reacción se le agregó 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (0.063 g, 0.359 mmol, Maybridge) y TBAB (0.004 g, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 24 h. A la mezcla de reacción se le agregó 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (0.063 g, 0.36 mmol, Maybridge) y KOH acuoso (al 50% p/v 0.118 g, 2.10 mmol) y se continuó agitando durante alrededor de 24 h. La reacción se enfrió

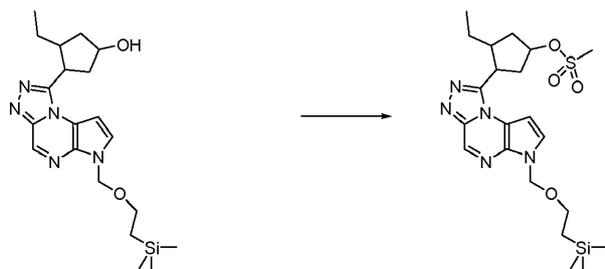
hasta temperatura ambiente y se le agregaron EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para dar 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-*etil*-4-(6-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentilo)metil)-5-metilisoxazol (0.064 g, 72%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.58 min; MS *m/z*: 497 (M+H)⁺.

Procedimiento general III: Formación de un mesilato

A una solución de un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DCM se le agrega una base orgánica como TEA o base de Hunig (1-4 equiv, preferentemente 2 equiv) a aproximadamente 0-40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) seguido de la adición gota a gota a esta temperatura de cloruro de mesilo (1-2 equiv, preferentemente 1.1 equiv). En los casos en los que la mezcla de reacción se enfría hasta por debajo de la temperatura ambiente, se agita a esta temperatura durante alrededor de 1-3 h (preferentemente alrededor de 2 h) y después se calienta opcionalmente hasta temperatura ambiente mientras se agita toda la noche. El producto se puede procesar mediante uno de los métodos siguientes. 1) La mezcla de reacción se concentra. 2) La mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra.

Ilustración del Procedimiento general III

Preparación N° III.1: metanosulfonato de 3-*etil*-4-(6-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentilo



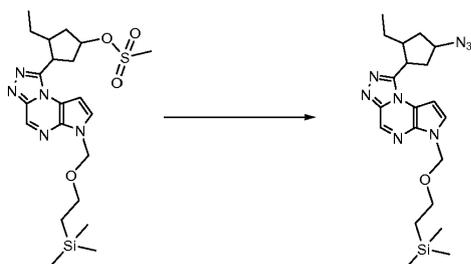
Se agregó gota a gota cloruro de mesilo (0.067 mL, 0.866 mmol) a una solución de 3-*etil*-4-(6-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentanona (0.316 g, 0.787 mmol, Ejemplo N° 35, paso H) y TEA (0.219 mL, 1.57 mmol) en DCM (8 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0 a 60% de EtOAc en DCM) para dar metanosulfonato de 3-*etil*-4-(6-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentilo (0.29 g, 77%) como un sólido amorfo blanco: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 2.53 min; MS *m/z* 480 (M+H)⁺.

Procedimiento general JJJJ: Desplazamiento de un mesilato, tosilato o haluro de alquilo con un nucleófilo

Se carga un balón con un mesilato, tosilato o haluro de alquilo, (preferentemente 1 equiv) y un solvente orgánico como DMF, DMA, NMP o DMSO (preferentemente DMF). Al matraz de reacción se le agrega en porciones la sal de sodio o potasio (preferentemente la sal de sodio) del nucleófilo, por ejemplo, pero no exclusivamente, una azida, cianuro, tioacetato, pirazol y triazol (1-10 equiv, preferentemente 5.0 equiv). Cuando el nucleófilo no es todavía la sal de sodio o potasio, se agrega una base como NaH al 60% en aceite mineral (1-10 equiv, preferentemente se usa una cantidad equimolar del nucleófilo). La mezcla se agita a aproximadamente 10-100 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 20 h). Si la reacción no sigue hasta completarse, monitoreada por HPLC, LC/MS o TLC, se puede agregar más nucleófilo y/o base (5-300% de la cantidad original utilizada, preferentemente 10%) y la reacción se continúa durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 2 h). La reacción se particiona entre un solvente orgánico como EtOAc o DCM (preferentemente EtOAc) y agua. Se separan las capas y la solución orgánica se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general JJJJ

Preparación N° JJJJ.1: 1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-azido-2-*etil*ciclopentil)-6-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



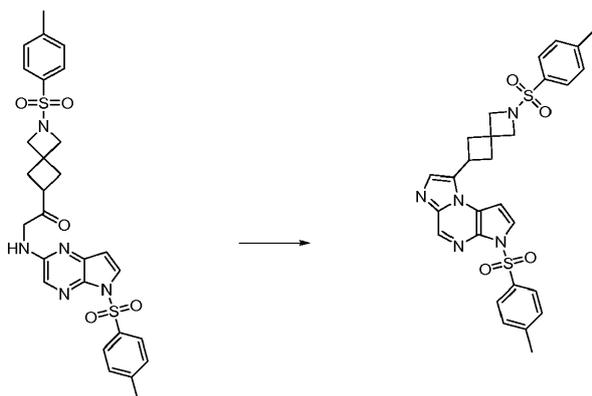
Se cargó un balón con metanosulfonato de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.83 g, 1.7 mmol, Preparación N° III.1) y DMF (7.0 mL). Al matraz de reacción se le agregó azida de sodio (0.56 g, 8.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h. Se agregó otra porción de azida de sodio (0.056 g, 0.86 mmol) y la reacción se agitó durante alrededor de 2 h. La reacción se particionó entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). Se separaron las capas y la solución orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-azido-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.65 g, 88%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.85 min; MS *m/z*: 427 (M+H)⁺.

Procedimiento general KKKK: Ciclación de una cetona utilizando TFAA o PFPAA

A una cetona (preferentemente 1 equiv) disuelta opcionalmente en un solvente orgánico como acetonitrilo o DCM (preferentemente acetonitrilo) se le agrega TFA/TFAA (2-100 equiv/10-60 equiv, preferentemente 2 equiv/10 equiv) o PFPAA (2-30 equiv, preferentemente 10 equiv) o ácido 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoico/PFPAA (1-10 equiv/5-50 equiv, preferentemente 2 equiv/10 equiv) a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 50 °C (preferentemente a temperatura ambiente). La reacción se calienta y se agita a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 80 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 0.5-48 h (preferentemente alrededor de 2-4 h). Se puede agregar más TFAA o PFPAA (2-10 equiv) para completar la reacción. Se agrega opcionalmente MeOH para detener la reacción. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Alternativamente, la mezcla cruda se puede concentrar opcionalmente antes de particionarla entre una solución acuosa de una base inorgánica (por ejemplo NaHCO₃ o K₂CO₃ acuosos) y un solvente orgánico (por ejemplo EtOAc o DCM). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae posteriormente con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, se secan en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general KKKK

Preparación N° KKKK.1: 3-tosil-8-(2-tosil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



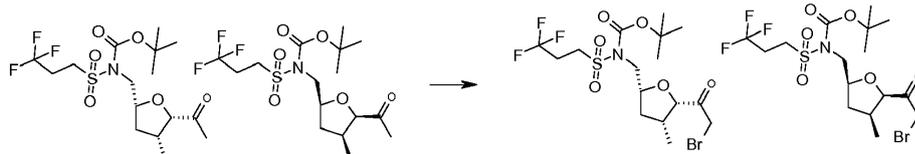
A una solución de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)-1-(2-tosil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etanona (0.631 g, 1.089 mmol, preparada utilizando **R** con ácido 2-tosil-2-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxílico [preparado como se describe en *J. Org. Chem*, **2010**, 75, 5941] y trimetilsilil diazometano, **S** con el Ejemplo N° 3, paso E, **E** con TFA) en MeCN (5 mL) se le agregó PFPAA (2.15 mL, 10.9 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre DCM (30 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo posteriormente con DCM (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de EtOAc en heptano para dar 3-tosil-8-(2-tosil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.467 g, 76%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.53 min; MS *m/z*: 562 (M+H)⁺.

Procedimiento general LLLL: Formación de una bromocetona a partir de una cetona o un aldehído

A una cetona o un aldehído (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (DCM o DCE, preferentemente DCM) a una temperatura entre aproximadamente -20 y 20 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C), se le agrega una base orgánica como TEA o DIEA (preferentemente DIEA, 1-20 equiv, preferentemente 5-10 equiv), seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1-8 equiv, preferentemente 4.5 equiv). La reacción se agita a la misma temperatura durante alrededor de 0.5 a 6 h (preferentemente alrededor de 1 h). Opcionalmente se le agrega un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). Se le agrega una solución acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o agua). Se separan las capas, la capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y la capa orgánica o las capas orgánicas combinadas se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un enol intermedio protegido con TMS. El compuesto intermedio se disuelve en un solvente orgánico (DCM o DCE, preferentemente DCM) a una temperatura entre aproximadamente -20 y 60 °C (preferentemente a temperatura ambiente) y se agregan una base inorgánica como NaHCO₃ o Na₂CO₃ (preferentemente NaHCO₃, 1-20 equiv, preferentemente 4 equiv) y NBS (1-3 equiv, preferentemente 1 equiv). La reacción se agita a la misma temperatura durante alrededor de 1-48 h (preferentemente alrededor de 18 h). Se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y una solución acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o agua), se separan las capas y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general LLLL

Preparación N° LLLL.1: (cis-5-(2-bromoacetil)-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)carbamato de tert-butilo



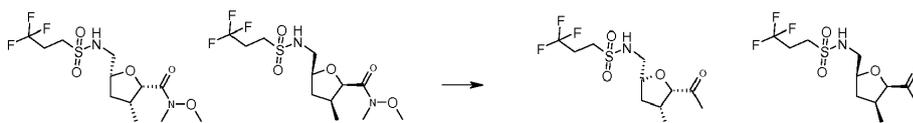
A una solución de (cis-5-acetil-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)carbamato de tert-butilo (0.54 g, 1.3 mmol, preparado utilizando **M.1** de la preparación N° MMMM.1) en DCM (5 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó DIEA (2.03 mL, 11.6 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1.06 mL, 5.82 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h. Se le agregó NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se le agregaron NaHCO₃ (0.435 g, 5.17 mmol) y NBS (0.230 g, 1.294 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (30 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para dar (cis-5-(2-bromoacetil)-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)carbamato de tert-butilo (0.472 g, 73%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.76 min; MS m/z: 494, 496 (M-H).

Procedimiento general MMMM: Formación de una cetona a partir de una amida de Weinreb

A una amida de Weinreb (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo DCM, MeCN, 1,4-dioxano o THF, preferentemente THF) se le agrega un reactivo de Grignard o un alquillitio (1-10.0 equiv, preferentemente 6 equiv) a una temperatura entre aproximadamente -30 y 40 °C (preferentemente aproximadamente -10 °C). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -30 y 40 °C (preferentemente aproximadamente -10 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 5 h). La mezcla de reacción se detiene con un ácido acuoso (como HCl acuoso) y después agua, se particiona entre un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM) y agua. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con más solvente orgánico y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se puede secar opcionalmente en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y después decantar o filtrar antes de concentrarla a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general MMMM

Preparación N° MMMM.1: N-((cis-5-acetil-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida



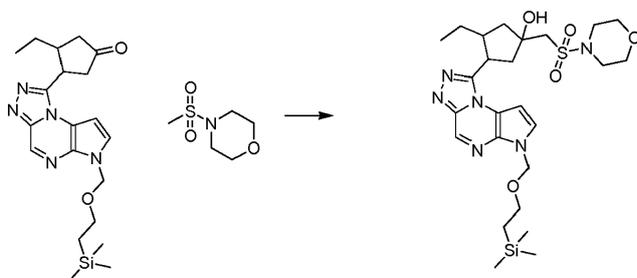
A una solución de *cis*-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-5-((3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (0.70 g, 1.9 mmol, preparada utilizando **E** de la Preparación N° 43 con HCl, **K** con cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (Matrix), **Z** con NaOH, **H** con clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina) en THF (5 mL) se le agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 N en Et₂O, 3.86 mL, 11.6 mmol) a aproximadamente -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -10 °C durante alrededor de 5 h. Se agregó HCl (1 N, 9.66 mL, 9.66 mmol) para detener la reacción. La mezcla de reacción se particionó entre agua (10 mL) y DCM (20 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en heptano para dar *N*-((*cis*-5-acetil-4-metil-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (0.57 g, 93%) como un aceite claro: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.02 min; MS *m/z*: 318 (M+H)⁺.

Procedimiento general NNNN: Formación de β-hidroxisulfonamida a partir de una cetona

A una metil sulfonamida opcionalmente sustituida (1-8 equiv, preferentemente 1.5 equiv) en un solvente orgánico (DCM o THF, preferentemente THF) a una temperatura entre aproximadamente -20 y 20 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C), se le agrega un reactivo alquilítico (por ejemplo *n*-BuLi, *t*-BuLi o LDA (preferentemente *n*-BuLi, 1-20 equiv, preferentemente 1-2 equiv). La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -20 y 20 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) durante alrededor de 0.5-72 h (preferentemente alrededor de 1 h). La solución resultante se agrega a gota a gota a una solución de cetona (preferentemente 1.0 equiv) en un solvente orgánico (DCM o THF, preferentemente THF) a una temperatura entre aproximadamente -20 y 20 °C (preferentemente aproximadamente 0-5 °C). La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -20 y 20 °C (preferentemente aproximadamente 0-5 °C) durante alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 48 h). Se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y una solución acuosa (como NaHCO₃ acuoso saturado o agua), se separan las capas y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general NNNN

Preparación N° NNNN.1: 3-etil-1-(morfolinosulfonilmetil)-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanona



A una solución de 4-(metilsulfonil)morfolina (0.217 g, 1.314 mmol, Preparación N° 41) en THF (4 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 0.53 mL, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h. La solución resultante se agregó gota a gota a una solución de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanona (0.350 g, 0.876 mmol, Ejemplo N° 35, paso G) en THF (4 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 4 °C en un refrigerador durante alrededor de 48 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (5 mL) y DCM (5 mL). Se separaron las capas y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-2% de MeOH/DCM, después por RP-HPLC (Tabla 1, Método 1) para dar 3-etil-1-(morfolinosulfonilmetil)-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanona (0.17 g, 34%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.32 & 2.42 min; MS *m/z*: 565 (M+H)⁺.

Procedimiento general OOOO: Formación de un carbonato

A un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente piridina) a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y 80 °C (preferentemente a temperatura ambiente) se le agrega DMAP (0.1-5 equiv, preferentemente 0.3 equiv) y un cloroformiato (1-10 equiv, preferentemente 2 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y 80 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante

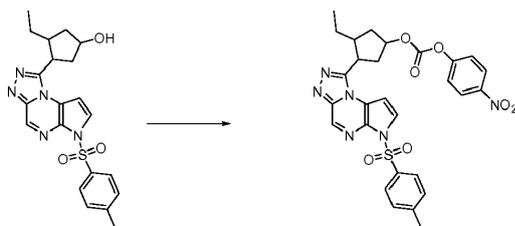
alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 1 h). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida u opcionalmente se filtra, se diluye con un solvente orgánico (preferentemente EtOAc), se lava con agua y una base acuosa (como Na₂CO₃ o NaHCO₃ acuosos saturados) o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, y se concentra a presión reducida.

5

Ilustración del Procedimiento general OOOO

Preparación N° OOOO.1: 4-nitrofenilcarbonato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo

10



A una mezcla no racémica enriquecida en (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanol (1.20 g, 2.82 mmol, Ejemplo N° 41, paso N) en piridina (10 mL) se le agregó DMAP (0.103 g, 0.846 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.853 g, 4.23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.72 g, 43%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.64 min; MS *m/z*: 591 (M+H)⁺.

15

20

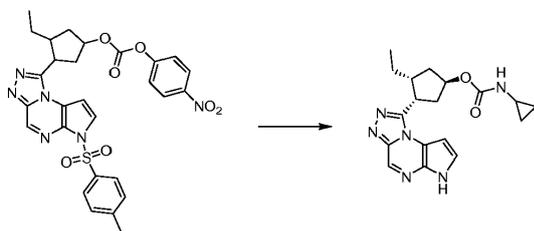
Procedimiento general PPPP: Formación de un carbamato seguido de hidrólisis de sulfonamida

A un carbonato (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente 1,4-dioxano) a una temperatura entre aproximadamente -20 y 60 °C (preferentemente a temperatura ambiente) se le agrega una amina (2-10 equiv, preferentemente 5 equiv) y opcionalmente DMAP (0-5 equiv, preferentemente 0 equiv). Después de alrededor de 1-16 h (preferentemente alrededor de 1 h), se le agrega hidróxido de sodio acuoso (1-2 N, preferentemente 1 N; 1-10 eq, preferentemente 4 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 10 min-5 h (preferentemente alrededor de 30 min) y, si la reacción se calentó, se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida o las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico (preferentemente DCM). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, una base acuosa (como Na₂CO₃ o NaHCO₃ acuoso saturado) o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y después se concentran a presión reducida.

25

30

Preparación N° PPPP.1: ciclopropilcarbamato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo



A una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (Ejemplo N° 41, paso O, 0.211 g, 0.357 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se le agregó ciclopropilamina (0.102 g, 1.79 mmol). Después de alrededor de 1 h, se le agregó hidróxido de sodio acuoso 1 N (1.5 mL, 1.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 30 min y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc para dar *ciclopropilcarbamato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo* (0.085 g, 67%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.73 min; MS *m/z*: 355 (M+H)⁺.

40

45

Tabla PPPP.1 Ejemplos preparados a partir de una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (Ejemplo N° 41, paso O)

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z (M+H) ⁺ ESI+
clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina [Matrix]		PPPP.1.1	1.94 (b)	391
2-aminoacetonitrilo		PPPP.1.2	1.64 (b)	354
dimetilamina		PPPP.1.3	1.75 (b)	343
oxetan-3-amina		PPPP.1.4	1.54 (b)	371
ciclobutanamina		PPPP.1.5	1.89 (b)	369
2-aminoacetonitrilo		PPPP.1.6	1.42 (b)	372
piperidin-4-ol		PPPP.1.7	1.39 (b)	399

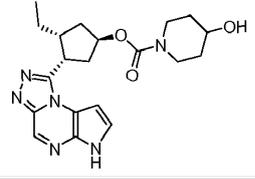
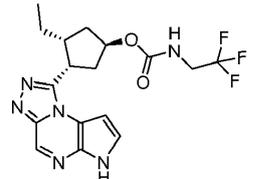
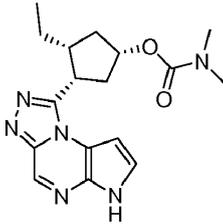
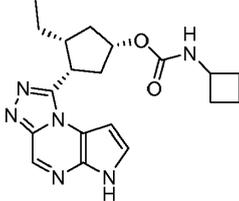
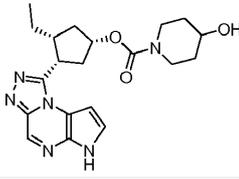
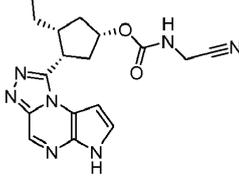
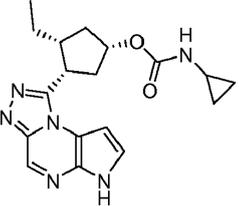
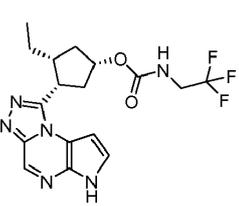
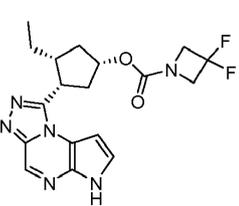
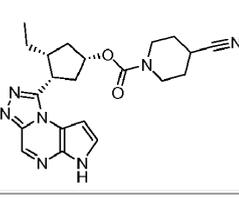
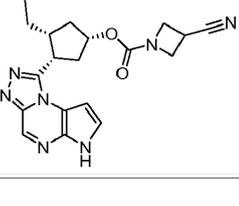
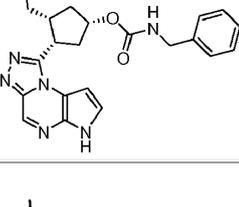
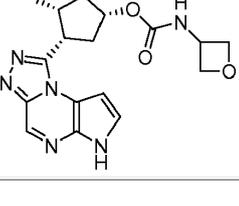
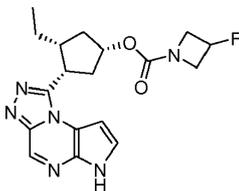
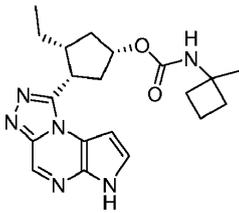
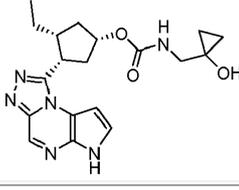
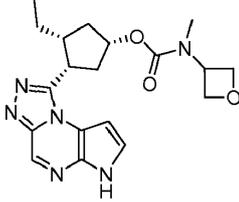
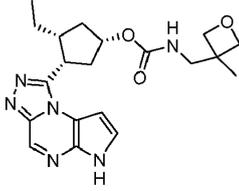
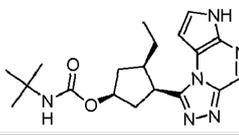
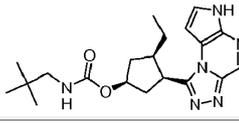
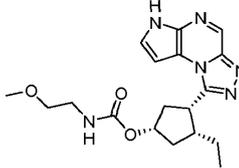
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
2,2,2-trifluoroetanamina		PPPP.1.8	1.80 (b)	397

Tabla PPPP. 2 Ejemplos preparados a partir de una mezcla no racémica enriquecida en ciclobutilcarbamato de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-1-il)ciclopentilo (Ejemplo N° 42, paso N)

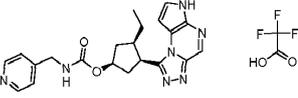
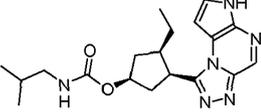
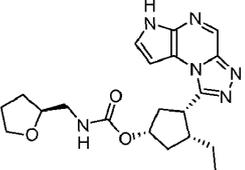
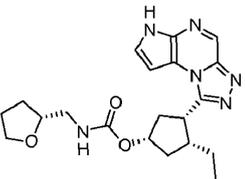
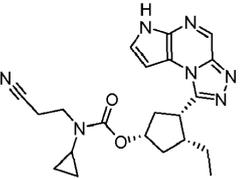
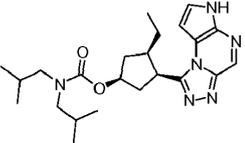
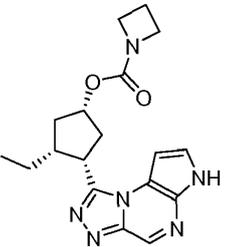
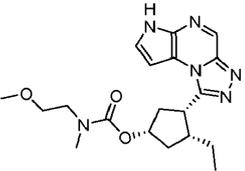
Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
dimetilamina		PPPP.2.1	1.66 (b)	343
ciclobutanamina		PPPP.2.2	1.17 (c)	369
piperidin-4-ol		PPPP.2.3	1.63 (b)	399
2-aminoacetonitrilo		PPPP.2.4	1.67 (b)	354
ciclopropanamina		PPPP.2.5	1.75 (b)	355

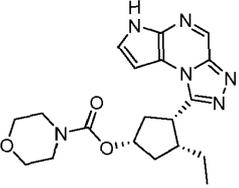
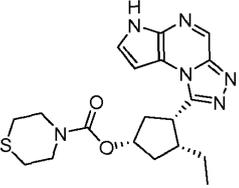
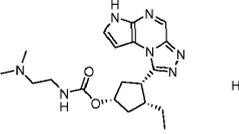
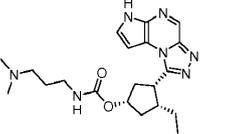
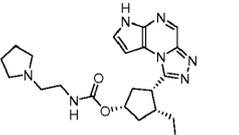
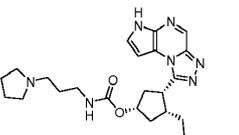
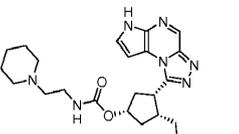
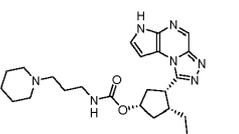
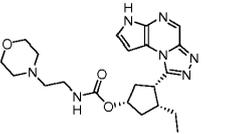
Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
2,2,2-trifluoroetanamina		PPPP.2.6	1.90 (b)	397
clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina [Matrix]		PPPP.2.7	1.91 (b)	391
piperidina-4-carbonitrilo		PPPP.2.8	1.81(b)	408
clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo [Astatech]		PPPP.2.9	1.76 (b)	380
fenilmetanamina		PPPP.2.10	2.01 (b)	405
oxetan-3-amina		PPPP.2.11	1.62 (b)	371
clorhidrato de aminociclopropanocarbonitrilo [Astatech]	1-	PPPP.2.12	1.77 (b)	380

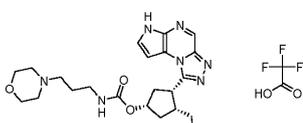
Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-metiloxetan-3-amina [Synthonix]		PPPP.2.13	1.69 (b)	385
(R)-pirrolidin-3-ol		PPPP.2.14	1.62 (b)	385
(S)-pirrolidin-3-ol		PPPP.2.15	1.61 (b)	385
clorhidrato de 4-fluoropiperidina		PPPP.2.16	1.92 (b)	401
2,2-difluoroetanamina [Matrix]		PPPP.2.17	1.82 (b)	379
piperidina		PPPP.2.18	1.41 (v)	383
clorhidrato de 3-fluoroazetidina [Acesys]		PPPP.2.19	1.81(b)	373

Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
1-metilciclobutanamina [Matrix]		PPPP.2.20	1.98 (b)	383
1-(aminometil)ciclopropanol [ChemPacific]		PPPP.2.21	1.72(b)	385
N-metiloxetan-3-amina [Synthonix]		PPPP.2.22	1.68(b)	385
(3-metiloxetan-3-il)metanamina [Synthonix]		PPPP.2.23	1.68(b)	399
2-metilpropan-2-amina		PPPP.2.24	0.81(u)	371
2,2-dimetilpropan-1-amina		PPPP.2.25	0.84 (u)	385
2-metoxietanamina		PPPP.2.26	0.66 (u)	373

Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metanamina		PPPP.2.27	0.96 (u)	541
N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina		PPPP.2.28	0.56 (u)	400
N1,N1,N3-trimetilpropano-1,3-diamina		PPPP.2.29	0.59 (u)	414
N-bencilpropan-2-amina		PPPP.2.30	0.92 (u)	447
(R)-piperidin-3-ol		PPPP.2.31	0.70 (u)	399
1-metilpiperazina		PPPP.2.32	0.53 (u)	398
1-(piperazin-1-il)etanona		PPPP.2.33	0.66 (u)	426
1-(2-fluorofenil)piperazina		PPPP.2.34	0.89(u)	478
piridin-2-ilmetanamina		PPPP.2.35	0.54 (u)	406
piridin-3-ilmetanamina		PPPP.2.36	0.54 (u)	406
piridin-4-ilmetanamina		PPPP.2.37	0.54 (u)	406

Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
2-metilpropan-1-amina		PPPP.2.38	0.80 (u)	371
(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina		PPPP.2.39	0.71 (u)	399
(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina		PPPP.2.40	0.71 (u)	399
3-(ciclopropilamino)propanonitrilo		PPPP.2.41	0.72 (u)	408
diisobutilamina		PPPP.2.42	0.97 (u)	427
azetidina		PPPP.2.43	0.72 (u)	355
2-metoxi-N-metiletanamina		PPPP.2.44	0.72 (u)	387
morfolina		PPPP.2.45	0.70 (u)	385

Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
				
tiomorfolina		PPPP.2.46	0.78 (u)	401
N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina	 	PPPP.2.47	0.53 (u)	386
N1,N1-dimetilpropano-1,3-diamina	 	PPPP.2.48	0.54 (u)	400
2-(pirrolidin-1-il)etanamina	 	PPPP.2.49	0.55 (u)	412
3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina	 	PPPP.2.50	0.56 (u)	426
2-(piperidin-1-il)etanamina	 	PPPP.2.51	0.57 (u)	426
3-(piperidin-1-il)propan-1-amina	 	PPPP.2.52	0.58 (u)	440
2-morfolinoetanamina	 	PPPP.2.53	0.54 (u)	428

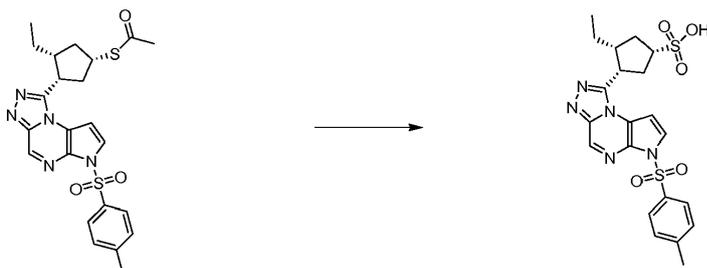
Aminas	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-morfolinopropan-1-amina		PPPP.2.54	0.55 (u)	442

Procedimiento general QQQQ: Oxidación de un tioacetato de alquilo a un ácido alquilsulfónico

5 A una mezcla del tioacetato de alquilo (preferentemente 1 equiv) y ácido fórmico (30-100 equiv, preferentemente 36 equiv) se le agrega a gota a gota H₂O₂ acuoso (~30%, 3-10 equiv, preferentemente 5 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-8 h (preferentemente alrededor de 2 h). La reacción se detiene con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se extrae con un solvente orgánico como DCM. El extracto orgánico se concentra a presión reducida. El residuo resultante se particiona opcionalmente entre un solvente orgánico como EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio. El extracto acuoso se concentra a presión reducida y el residuo resultante se tritura opcionalmente en un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos como MeOH, DCM o MeOH/DCM (preferentemente MeOH/DCM) y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y opcionalmente se purifica.

Ilustración del Procedimiento general QQQQ

15 **Preparación N° QQQQ.1: ácido (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentano-1-sulfónico**



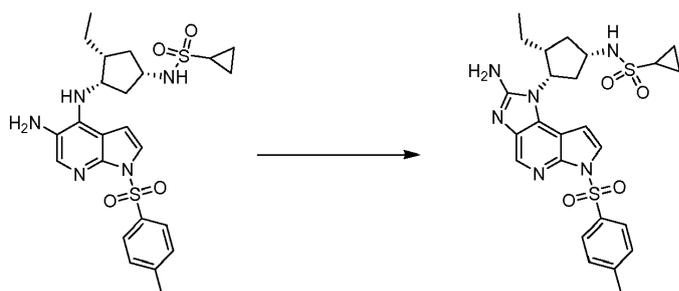
20 A una mezcla de etanotioato de S-(1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.28 g, 0.58 mmol, preparado utilizando **P** de la Preparación N° 25, paso E y DIBAL-H; **IIII**, y **JJJJ** con tioacetato de potasio) y ácido fórmico (0.80 mL, 20.8 mmol) se le agregó gota a gota H₂O₂ acuoso (~30%, 0.30 mL, 2.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La reacción se detuvo con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con DCM (2 × 25 mL). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio (25 mL de cada uno). El extracto acuoso se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió parcialmente en MeOH/DCM (1:1, 50 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método **y**) para dar ácido (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentano-1-sulfónico (0.058 g, 20 %) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.60 min; MS m/z: 490 (M+H)⁺.

Procedimiento general RRRR: Ciclación de una diamina con bromuro de cianógeno

35 A una mezcla de una diamina sustituida (1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo, MeOH o EtOH, preferentemente MeOH) se le agrega bromuro de cianógeno o bromuro de cianógeno en MeCN (1-10 equiv, preferentemente 8.0 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 16 h) y el solvente se elimina a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general RRRR

40 **Preparación N° RRRR.1: N-((1S,3S,4R)-3-(2-amino-6-tosilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida**



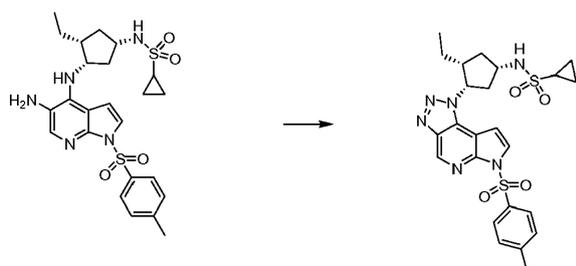
A una solución de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.200 g, 0.301 mmol, Ejemplo N° 23, paso I) en MeOH (3.0 mL) se le agregó gota a gota bromuro de cianógeno (5 M en MeCN, 0.482 mL, 2.41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-amino-6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)-4-etilciclopentil)ciclopropano-sulfonamida (0.11 g, 67%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.00 min; MS m/z : 543 (M+H)⁺.

Procedimiento general SSSS: Ciclación de una diamina con NaNO₂

Una mezcla de una diamina (preferentemente 1 equiv) y una solución acuosa ácida (como HCl 6 M en agua) se enfría hasta aproximadamente 0 °C. Después se agrega una solución acuosa de NaNO₂ (1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv) y la reacción se mantiene a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1-6 h (preferentemente alrededor de 2-3 h), después se calienta lentamente hasta temperatura ambiente o se permite que se caliente lentamente hasta temperatura ambiente inmediatamente después de la adición. Después de alrededor de 1-18 h (preferentemente alrededor de 12-16 h), la reacción se filtra, mientras se lava con agua para recoger el sólido.

Ilustración del Procedimiento general SSSS

Preparación N° SSSS.1*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosilpirrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



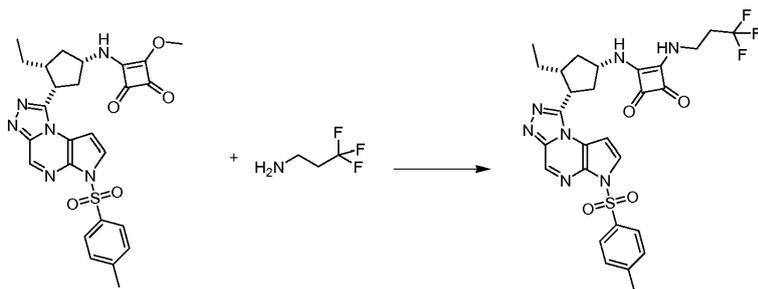
Una mezcla de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.15 g, 0.23 mmol, Ejemplo N° 23, paso I) y HCl acuoso (6 N, 1.0 mL, 6.00 mmol) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se agregó una solución de NaNO₂ (0.022 g, 0.32 mmol) en agua (0.2 mL) y la reacción se agitó a aproximadamente 0 °C. Después de alrededor de 3 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 15.5 h, la reacción se filtró para recoger el sólido amarillo por filtración al vacío, mientras se lavaba con agua (10 mL). El sólido crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosilpirrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.088 g, 74%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.44 min; MS m/z : 529 (M+H)⁺.

Procedimiento general TTTT: Formación de una escuaramida

Una mezcla de 3-amino-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (preferentemente 1 equiv), una amina (1-5 equiv, preferentemente 2 equiv), una base orgánica como DIEA o TEA (1-10 equiv, preferentemente 5-6 equiv de DIEA), y un solvente orgánico adecuado como MeOH o DCE (preferentemente MeOH) se calienta a una temperatura entre aproximadamente 40 y 65 °C (preferentemente aproximadamente 50 °C). Después de alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 12-18 h), la reacción se filtra, mientras se lava con agua para recoger el sólido.

Ilustración del Procedimiento general TTTT

Preparación N° TTTT.1: 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*] [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



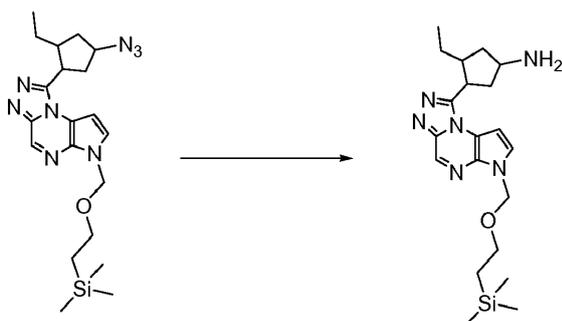
5 Una mezcla de 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (0.090 g, 0.17 mmol, Preparación N° 29), clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (0.050 g, 0.337 mmol, Fluorochem Limited), DIEA (0.18 mL, 1.0 mmol) y MeOH (1.2 mL) se calentó a aproximadamente 50 °C. Después de alrededor de 18 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración al vacío, mientras se lavaba con MeOH (aproximadamente 3-5 mL), y después se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C para dar 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (0.083 g, 79%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 2.27$ min; MS m/z : 616 (M+H)⁺.

Procedimiento general UUUU: Reducción de una azida a una amina

15 A una solución de una azida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico adecuado (como THF o 1,4-dioxano, preferentemente THF) y agua se le agrega trifetilfosfina (1-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y 80 °C (preferentemente aproximadamente 45 °C) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 7 h). Si la mezcla de reacción se calentó, se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. La mezcla de reacción se diluye con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y se le agrega agua. Se separan las capas y la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el solvente se elimina a presión reducida. Método 2. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida.

25 Ilustración del Procedimiento general UUUU

Preparación N° UUUU.1: 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina



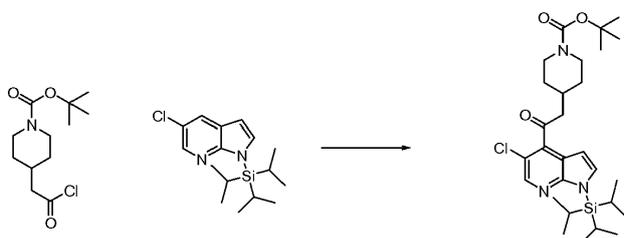
30 Se cargó un balón con 1-(4-azido-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.650 g, 1.52 mmol, preparada utilizando **D** de la Preparación N° 25 con NaOH, **KK**, **P** con NaBH₄, **IIII**, **JJJJ** con NaN₃), THF (8.0 mL) y agua (1.6 mL). Al matraz se le agregó trifetilfosfina (0.480 g, 1.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 45 °C durante alrededor de 7 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron EtOAc (20 mL) y agua (15 mL). Se separaron las capas y la solución orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite que solidificó al quedar en reposo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1-10% DCM/MeOH/DEA (900:90:10) en DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite que después se secó en una bomba de vacío toda la noche para dar 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina como un aceite pegajoso (0.49 g, 80%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 1.85$ min; MS m/z 401 (M+H)⁺.

45 Procedimiento general VVVV: Formación de una cetona a partir de un haluro de heteroarilo.

A una solución de un haluro de heteroarilo (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo THF) a una temperatura entre aproximadamente -100 °C y 0 °C (preferentemente aproximadamente -78 °C) se le agrega gota a gota una base de alquil-litio (1-2 equiv) (preferentemente sec-butillitio, 1.3 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -100 °C y 0 °C (preferentemente aproximadamente -78 °C) durante alrededor de 15 min a 5 h (preferentemente alrededor de 1 h). Una solución de un agente de acilación (como un cloruro de ácido, una amida de Weinreb o acilimidazol por ejemplo, preferentemente un cloruro de ácido, 1-3 equiv, preferentemente 1.5 equiv). Se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se le agrega agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae después con un solvente orgánico como DCM o EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan después con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtran y se concentran a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general VVVV:

Preparación N° VVVV.1: 4-(2-(5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



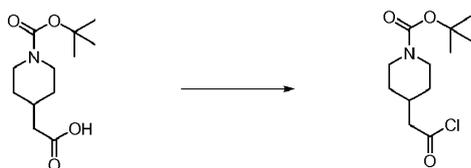
A una solución de 5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.338 g, 1.09 mmol, Adesis) en THF (5.5 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó gota a gota sec-butillitio (1.015 mL, 1.421 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h y después se le agregó una suspensión de 4-(2-cloro-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.429 g, 1.64 mmol, Preparación N° WWWW.1) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h y después se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. Se le agregó agua (5 mL) y el producto se extrajo en DCM (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en heptano para obtener 4-(2-(5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.147 g, 25 %) como un aceite incoloro: LC/MS (Tabla 1, Método r) R_t= 3.97 min; MS *m/z*: 534/536 (M+H)⁺

Procedimiento general WWWW: Formación de un cloruro de ácido.

A una solución de un ácido carboxílico (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo DCM o DCE, preferentemente DCM) se le agrega cloruro de oxalilo (1-5 equiv, preferentemente 1-2 equiv) y N,N-dimetilformamida (0.05-0.5 equiv, preferentemente 0.1 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 50 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 30 min a 15 h (preferentemente alrededor de 3 h). El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se pasa al paso siguiente sin purificación adicional.

Ilustración del Procedimiento general WWWW:

Preparación N° WWWW.1: 4-(2-cloro-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



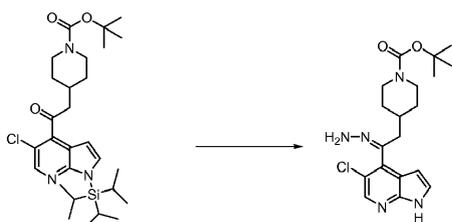
A una solución de ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (3.84 g, 15.78 mmol) (preparado utilizando **M** a partir de 2-(piperidin-4-il)acetato de etilo (Oakwood), **Z**) en DCM (79 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron cloruro de oxalilo (1.658 mL, 18.94 mmol) y DMF (0.115 g, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener 4-(2-cloro-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.13 g, 100%) como un sólido amarillo claro. El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Procedimiento general XXXX: Formación de una hidrazona.

A una mezcla de una cetona (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente EtOH) se le agregan una hidrazina (5-100 equiv, preferentemente 45-55 equiv) y ácido acético (1-10 equiv, preferentemente 4-6 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre temperatura ambiente y de reflujo (preferentemente a reflujo) durante alrededor de 1-24 h (preferentemente alrededor de 16 h). El solvente se elimina a presión reducida y el material crudo se toma en un solvente orgánico (como DCM) y se seca en MgSO₄ o NaSO₄ anhidros. El solvente se elimina a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general XXXX:

Preparación N° XXXX.1: 4-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-hidrazonoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



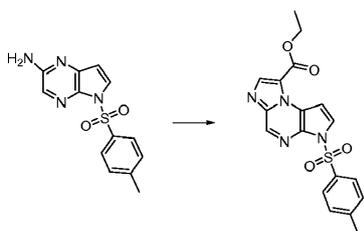
A una suspensión de 4-(2-(5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.00 g, 1.87 mmol) en EtOH (6.4 mL) se le agregaron hidrazina anhidra (2.94 mL, 94.0 mmol) y AcOH (0.536 mL, 9.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se tomó en DCM y se secó en MgSO₄ anhidro. El solvente se eliminó y se agregó DCM (3 mL). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para obtener 4-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-hidrazonoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.324 g, 44%) como un sólido blanco que consistió en una mezcla 1/1 de isómeros *E/Z*: LC/MS (Tabla 1, Método r) R_t = 1.46 y 1.53 min; MS *m/z*: 392/394 y 392/394 (M+H)⁺.

Procedimiento general YYYY: Ciclación con un α-haloaldehído

A un α-haloaldehído (1-20 equiv, preferentemente 1.5 equiv) y una 2-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina protegida (preferentemente 1 equiv) se les agrega opcionalmente un solvente orgánico como DCE, DMF, 1,4-dioxano, EtOH, *n*-butanol o tolueno (preferentemente *n*-butanol o 1,4-dioxano) con o sin un catalizador ácido como TsOH o ácido sulfúrico (0.05-0.2 equiv). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y 150 °C (preferentemente aproximadamente 90 °C) durante alrededor de 30 min-72 h (preferentemente alrededor de 48 h). Opcionalmente la mezcla de reacción se puede someter a calentamiento por microondas a aproximadamente 100-150 °C (preferentemente aproximadamente 130 °C) durante alrededor de 30 min-15 h (preferentemente alrededor de 9 h). En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse, monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, la reacción se puede volver a someter a calentamiento a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante alrededor de 2-48 h (preferentemente alrededor de 8-24 h) con la adición opcional de. En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse, monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC, se pueden agregar una o más porciones de un α-haloaldehído (1-20 equiv, preferentemente 2.5 equiv) en un solvente orgánico como 1,4-dioxano y y continuar la reacción a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y 150 °C (preferentemente aproximadamente 125 °C). Se eliminan los volátiles a presión reducida. Opcionalmente la mezcla cruda se diluye con agua, NH₄Cl acuoso o NaHCO₃ acuoso. El producto se puede aislar por filtración o se puede agregar un solvente orgánico (por ejemplo, EtOAc o DCM). Las capas se separan y la capa acuosa se puede extraer posteriormente con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con más soluciones acuosas como NH₄Cl acuoso, NaHCO₃ acuoso, agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general YYYY

Preparación N° YYYY.1: 3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina-8-carboxilato de etilo

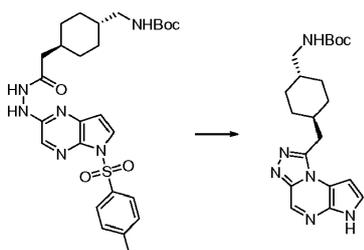


Una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (1.60 g, 7.65 mmol, preparado como se describe en US2009005359A1) y 1,4-dioxano (10.0 mL) se agregó a 5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-amina (1.45 g, 5.03 mmol, Preparación N° E.1.1) bajo nitrógeno. Se le agregó butan-1-ol (30.0 mL), se colocó un condensador de reflujo, y el sistema se selló. Después de alrededor de 30 min, la mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Se le agregó una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (2.78 g, 13.3 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL). Después de alrededor de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 30 min, la mezcla se calentó hasta aproximadamente 125 °C. Después de alrededor de 48 h, se permitió que la solución marrón se enfriara hasta temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-50% de EtOAc en heptano para dar 3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina-8-carboxilato de etilo (1.16 g, 60%): LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.52$ min; MS m/z 385 (M+H)⁺.

15 Procedimiento general ZZZZ: Ciclación con SOCl₂

A la amida, urea, hidrazida o cetona (preferentemente 1 equiv), pura o como una solución en un solvente orgánico como 1,4-dioxano, DCE o tolueno (preferentemente 1,4-dioxano), opcionalmente con un cosolvente amortiguador como piridina o TEA (preferentemente TEA) se le agrega a gota a gota SOCl₂ (1.3-200 equiv, preferentemente 3 equiv) puro o como una solución en un solvente orgánico como 1,4-dioxano, DCE o tolueno. Opcionalmente, el recipiente de reacción se enfría hasta una temperatura entre aproximadamente -10 y 25 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) durante la adición. Alternativamente, se puede invertir el orden de adición. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura entre aproximadamente 30 y 100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 2 h). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente. Opcionalmente los volátiles se eliminan a presión reducida y se agrega un solvente orgánico como DCM, 1,4-dioxano o EtOAc (preferentemente EtOAc). La capa orgánica se lava con una solución acuosa como HCl acuoso, NaOH acuoso, NaHCO₃ acuoso, NH₄Cl acuoso, Na₂CO₃ acuoso o agua (preferentemente Na₂CO₃ acuoso), con enfriamiento opcional, y el producto se aísla usando uno o más de los métodos de purificación descritos antes. Opcionalmente, la eliminación subsiguiente de los grupos protectores se puede realizar utilizando los procedimientos generales indicados antes.

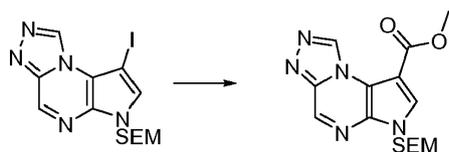
Preparación N° ZZZZ.1: (trans-4-((6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)metilcarbamato de tert-butilo



Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (0.030 mL, 0.41 mmol) a una solución de (trans-4-(2-oxo-2-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinil)etil)ciclohexil)metilcarbamato de tert-butilo (0.127 g, 0.228 mmol, preparado utilizando M a partir de clorhidrato de ácido trans-(4-aminometilciclohexil)acético [AstaTech], H del Ejemplo N° 1, paso D, HATU, TEA), TEA (0.160 mL, 1.15 mmol) y 1,4-dioxano (2.3 mL) bajo nitrógeno. Se colocó un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 2 h, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó Na₂CO₃ acuoso (2 M, 3.4 mL, 6.8 mmol) y la mezcla bifásica se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 2 h, se agregó NaOH acuoso (2 M, 0.570 mL, 1.14 mmol) debido a la lenta velocidad de desprotección. Después de alrededor de 17 h, se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua (5 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-8% de MeOH en DCM para dar (trans-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)metilcarbamato de tert-butilo (0.0565 g, 63%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.85$ min; MS m/z 385 (M+H)⁺.

Procedimiento general AAAAA: Formación de un ácido carboxílico o éster a partir de un haluro de arilo

Se disuelve o suspende un haluro de arilo o heteroarilo (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DMF, 1,4-dioxano, THF, Et₂O o tolueno (preferentemente DMF o THF). El haluro se puede transmetalizar usando una base como *n*-, *t*- o *sec*-butillitio (1-3 equiv) o un reactivo de Grignard como bromuro de isopropilmagnesio (1-3 equiv) y después atrapar con CO₂ para obtener el ácido carboxílico luego de un procesamiento ácido. Alternativamente, la solución del haluro de arilo o heteroarilo se puede tratar con una base como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o TEA (1-10 equiv, preferentemente TEA, 2 equiv). Opcionalmente, se agrega MeOH, (1-200 equiv, preferentemente 50 equiv). Se le agrega una fuente de paladio como aducto [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)-CH₂Cl₂, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), bis(trifenilfosfina)dicloropaladio o tetrakis(trifenilfosfinapaladio (0) (0.02-1 equiv, preferentemente [aducto 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)-CH₂Cl₂, 0.1 equiv). La mezcla se coloca bajo una atmósfera de CO y después se calienta hasta aproximadamente 40-120 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 4.5 h). La reacción se detiene opcionalmente empleando metóxido de sodio o NaOH acuoso (1-100 equiv) y se le agrega un solvente orgánico (por ejemplo, EtOAc o DCM). Las capas se separan y la capa acuosa se puede extraer posteriormente con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con más soluciones acuosas como solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

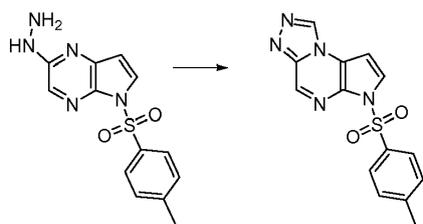
Ilustración del Procedimiento general AAAAA**Preparación N° AAAAA.1: 6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-carboxilato de metilo**

A una solución de 8-yodo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.050 g, 0.12 mmol, preparada utilizando **KK** a partir de la Preparación N° GGG.1.1 y NaH), TEA (0.034 mL, 0.24 mmol), MeOH (0.25 mL, 6.2 mmol) y DMF (0.6 mL) purgada con nitrógeno se le agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.0098 g, 0.012 mmol). La mezcla se purgó con CO y se unió un globo de CO al recipiente de reacción. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 100 °C. Después de alrededor de 4.5 h, se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Se le agregó agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-75% de EtOAc/heptano en 30 min para obtener 6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (0.0311 g, 74%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.74 min; MS m/z: 348 (M+H)⁺.

Procedimiento general BBBB: Ciclación con un ortoéster

A un ortoéster (1-20 equiv, preferentemente 10 equiv) y una 2-hidrazinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina protegida (preferentemente 1 equiv) se le agrega opcionalmente un solvente orgánico como DCE, DMF, 1,4-dioxano o tolueno (preferentemente DMF con o sin un catalizador ácido como TsOH o TFA (0.05-0.2 equiv). La mezcla se puede dejar a temperatura ambiente o calentar a aproximadamente 30-100 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante alrededor de 0.5-24 h (preferentemente alrededor de 17 h). Los volátiles se pueden eliminar a presión reducida. Opcionalmente, la mezcla cruda se puede diluir con agua, NH₄Cl acuoso o NaHCO₃ acuoso. El producto se puede aislar por filtración y se le puede agregar un solvente orgánico (por ejemplo, EtOAc o DCM). Alternativamente, se puede agregar un solvente orgánico directamente a la mezcla acuosa. Las capas se separan y la capa acuosa se puede extraer posteriormente con un solvente orgánico (como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con más soluciones acuosas como NH₄Cl acuoso, NaHCO₃ acuoso, agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general BBBB**Preparación N° BBBB.1: 6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**



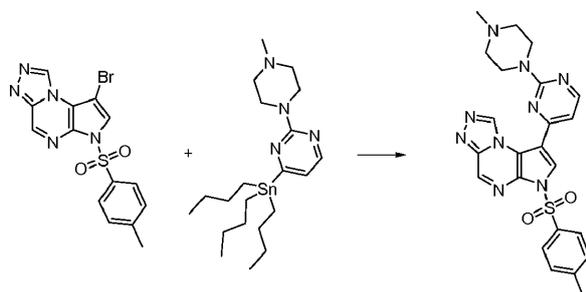
5 Se agregó ortoformiato de trietilo (76.0 mL, 456 mmol) a una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (13.8 g, 45.4 mmol, Ejemplo N° 1, paso D) y DMF (45 mL) bajo nitrógeno. Se colocó un condensador de reflujo y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 100 °C. Después de alrededor de 17 h, se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (100 mL) y después se filtró enjuagando con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material se combinó con el precipitado y después se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para dar 6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (10.4 g, 73%): LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.59 min; MS m/z 314 (M+H)⁺.

Procedimiento general CCCCC: Acoplamiento de Stille de un haluro de arilo o heteroarilo

15 A una solución desgasificada de un estannano de arilo, heteroarilo o vinilo (preferentemente 1.3 equiv) y un haluro de arilo, heteroarilo o alqueno (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como DMF, 1,4-dioxano o tolueno (preferentemente DMF) se le puede agregar una base como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o TEA (1-10 equiv). Opcionalmente, se pueden agregar aditivos como LiCl (1-10 equiv, preferentemente 3 equiv), CsF (1-10 equiv, preferentemente 1.5 equiv) y/o CuI (0.05-0.5 equiv, preferentemente 0.2 equiv). Se le agrega una fuente de paladio (0) como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio o una fuente de paladio (II) como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o acetato de paladio (0.01-0.2 equiv, preferentemente tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), preferentemente 0.1 equiv). La mezcla se calienta a una temperatura entre aproximadamente 40 y 150 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) térmicamente o utilizando un microondas durante alrededor de 0.5 a 72 h (preferentemente alrededor de 4 h). La solución se enfría hasta temperatura ambiente y los volátiles se pueden eliminar a presión reducida y el material crudo diluir con agua, NH₄Cl acuoso, NaHCO₃ acuoso y un solvente orgánico como EtOAc o DCM. Si hay un sólido presente, la mezcla de reacción resultante se filtra para separarlo. Las capas resultantes del filtrado se separan y la capa acuosa se puede extraer con más solvente orgánico. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con más soluciones acuosas como solución saturada de cloruro de sodio, después se secan en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtran y se concentran hasta sequedad a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general CCCCC

35 **Preparación N° CCCCC.1: 8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**



40 Se evacuó un vial que contenía 8-bromo-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.030 g, 0.076 mmol, preparado utilizando **D** de la Preparación N° BBBB.1 y NaOH, **GGG.1** con NBS, **K.1** con TsCl y NaH), 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(tributylestannil)pirimidina (0.054 g, 0.12 mmol, preparación N° 39), LiCl (0.010 g, 0.24 mmol), CuI (0.003 g, 0.02 mmol), CsF (0.017 g, 0.12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.009 g, 0.008 mmol) bajo nitrógeno y después se volvió a llenar con nitrógeno. Se le agregó 1,4-dioxano (0.5 mL) y se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante alrededor de 30 min. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 4 h, se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EtOAc (5 mL), y después se filtró a través de un filtro de jeringa. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de

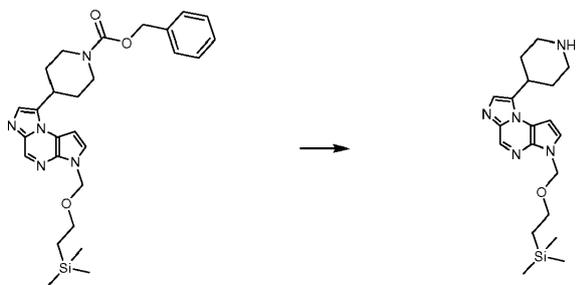
MeOH en DCM en 40 min para obtener 8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.026 g, 69%): LC/MS (Tabla 1, Método n) $R_t = 0.56$ min; MS m/z 490 (M+H)⁺.

Procedimiento general DDDDD: Desprotección de una amina protegida con Cbz utilizando un silano

5 A una solución de una amina protegida con Cbz (preferentemente 1 equiv) y un silano (por ejemplo trietilsilano, *t*-BuMe₂SiH (preferentemente trietilsilano, 10-500 equiv, preferentemente 100 equiv)) se le agrega una base orgánica como TEA o DIEA (preferentemente TEA, 0.1-10 equiv, preferentemente 0.2 equiv) y un catalizador de paladio (por ejemplo cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II), tris(bencilidenacetona)dipaladio (0), bis(acetato)trifenilfosfinapaladio (II) o diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II); preferentemente cloruro de paladio (II), 0.01-0.20 equiv, preferentemente 0.1 equiv). La reacción se calienta a una temperatura entre aproximadamente 40 y 180 °C (preferentemente aproximadamente 120 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 8 h). El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla de reacción se procesa opcionalmente agregando un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua. Se separan las capas y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general DDDDD

20 **Preparación N° DDDDD.1: 8-(piperidin-4-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina**



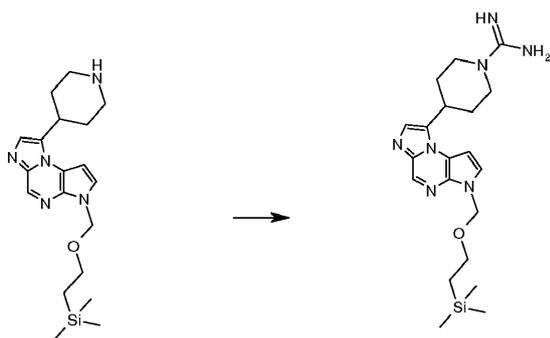
25 Una solución de 4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0.580 g, 1.15 mmol, preparado utilizando **R** a partir de ácido 1-(benciloxycarbonil)piperidina-4-carboxílico (Matrix), **S** del Ejemplo N° 3, paso E, **E** con con TFA, **KKKK** con PFPAA, **D** con NaOH, **KK**), TEA (0.03 mL, 0.229 mmol), cloruro de paladio (II) (0.020 g, 0.115 mmol) en trietilsilano (18.3 mL, 115 mmol) se calentó a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 8 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% (90:9:1) (MeOH/DCM/DEA) en DCM para dar 8-(piperidin-4 il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.234 g, 55%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.93$ min; MS m/z : 372 (M+H)⁺.

35 Procedimiento general EEEEE: Formación de una guanidina

A una amina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo DMF, MeCN, 1,4-dioxano o THF, preferentemente DMF) se le agrega una base acuosa (por ejemplo Na₂CO₃ acuoso, NaOH, K₂CO₃ o NaHCO₃; preferentemente Na₂CO₃, 2-20 equiv, preferentemente 2-10 equiv) o una base orgánica como TEA o DIEA (preferentemente DIEA, 1-5 equiv, preferentemente 4 equiv) y adición de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (1-10.0 equiv, preferentemente 3 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 10-40 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante alrededor de 2-90 h (preferentemente alrededor de 72 h) y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1: Se agregan un solvente orgánico (como Et₂O, EtOAc o DCM) y agua, y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con más solvente orgánico y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con solución saturada de cloruro de sodio, secar en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros y después decantar o filtrar antes de concentrarlas a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se purifica directamente.

Ilustración del Procedimiento general EEEEE

50 **Preparación N° EEEEE.1: 4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboximidamida**



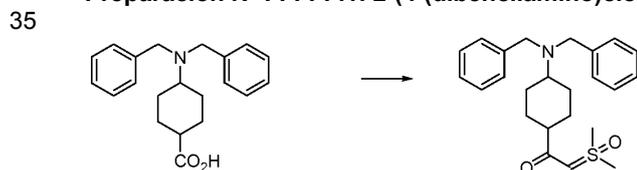
Una solución de 8-(piperidin-4-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.100 g, 0.269 mmol, Preparación N° DDDDD.1), clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (0.118 g, 0.807 mmol) y DIEA (0.188 mL, 1.08 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 72 h. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método I) para dar 4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboximidamida (0.037 g, 33%) como un aceite marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.82$ min; MS m/z : 414 (M+H)⁺.

10 Procedimiento general FFFFF: Formación de un iluro de sulfoxonio

A una suspensión de un ácido carboxílico (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, 2-metil tetrahidrofurano o MTBE, preferentemente THF) se le agrega una base orgánica como base de Hunig o TEA (preferentemente TEA) (1.2-3.5 equiv, preferentemente 3.5 equiv) y agente de activación como DCC o HATU (preferentemente HATU) (1-1.5 equiv, preferentemente 1.01 equiv). La reacción se agita a una temperatura entre 10 y 40 °C, preferentemente a temperatura ambiente, durante alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). En un matraz aparte, se agrega cloruro de trimetilsulfoxonio (1.25-5 equiv, preferentemente 3 equiv) a una suspensión de una base como *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio (3-5 equiv, preferentemente 3.15 equiv) en un solvente orgánico (como THF, 2-metil tetrahidrofurano o MTBE, preferentemente THF). La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente 60 y 70 °C (preferentemente 65 °C) durante alrededor de 2-4 h (preferentemente alrededor de 3 h). La suspensión se enfría hasta una temperatura entre aproximadamente -5 y 5 °C y la solución de éster activado anterior se agrega a gota a gota en el transcurso de alrededor de 20-60 min. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -5 y 5 °C durante alrededor de 1-20 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). La mezcla de reacción se detiene con agua gota a gota a una temperatura entre aproximadamente 0 y 40 °C (preferentemente temperatura ambiente) en alrededor de 2-50 min y se agitó durante alrededor de 0.2-20 h (preferentemente alrededor de 18 h a temperatura ambiente). La reacción se puede concentrar a presión reducida para eliminar los volátiles y después particionar entre un solvente orgánico (como EtOAc) y agua. La capa acuosa se puede extraer opcionalmente con más solvente orgánico como EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua, se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general FFFFF

Preparación N° FFFFF.1: 2-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-dimetilsulfoxonio-2-oxo-etiluro



A un matraz de 250 mL, se le agregaron ácido 4-(dibencilamino)ciclohexano carboxílico (5.6 g, 17.3 mmol), HATU (6.75 g, 17.4 mmol) y TEA (8.45 mL, 60.6 mmol) en THF (60 mL) para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. A un matraz de 500 mL, se le agregaron cloruro de trimetilsulfoxonio (6.82 g, 51.9 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (6.44 g, 54.5 mmol) en THF (60 mL) para dar otra suspensión blanca. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 5 °C. La solución de éster activado anterior se agregó gota a gota en el transcurso de aproximadamente 50 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5 °C durante alrededor de 90 min. La mezcla de reacción se detuvo por adición de agua (120 mL) gota a gota aproximadamente 0-5 °C en el transcurso de alrededor de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante alrededor de 30 min, después a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar una suspensión blanca. La suspensión se particionó entre EtOAc (300 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (3 × 40 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH caliente (100 mL) y se concentró a presión reducida. El aceite se disolvió

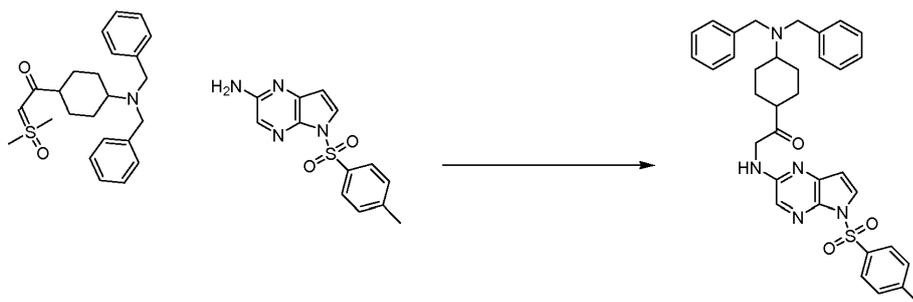
en MeOH caliente (60 mL) y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH (36 mL) y agua (12 mL) a aproximadamente 55 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, después hasta aproximadamente 5 °C. Se agregó más MeOH/agua 3:1 (40 mL) a la suspensión. La suspensión se filtró, se lavó con MeOH/agua 1:1 (20 mL) y después con heptano (20 mL). La torta húmeda recogida se secó en una estufa de vacío calentada a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 72 h para dar *2-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-dimetil sulfoxonio-2-oxo-etiluro* (5.44 g, 79%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.42, 1.45$ min; MS m/z 398 (M+H)⁺.

Procedimiento general GGGG: Reacción de un iluro de sulfoxonio con una amina

A una mezcla de iluro de sulfoxonio (preferentemente 1 equiv) y una amina (0.7-2 equiv, preferentemente 1.2 equiv) se le agrega un catalizador (como [Ir(COD)Cl]₂, [(COD)Ir(OMe)]₂, (COD)Ir(acac), Ir(COD)₂BF₄, Ir(COD)₂BARF, Rh₂(OAc)₂, Rh₂(TFA)₄, [Ru(cym)Cl]₂, RuCl₂(PPh₃)₃, RuCl₂(DMSO)₄, preferentemente [Ir(COD)Cl]₂ (0.01-0.1 equiv, preferentemente 0.04 equiv)). Se le agrega un solvente orgánico desgasificado (como DCM, DCE, MeCN, THF, 2-metil tetrahidrofurano, CHCl₃, tolueno o DMF, preferentemente DCE). La reacción se purga con N₂ durante alrededor de 10-20 min y se agita a aproximadamente 20-90 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante alrededor de 1-96 h (preferentemente alrededor de 3-6 h). Opcionalmente, se puede agregar más catalizador (preferentemente [Ir(COD)Cl]₂ equiv) a la mezcla de reacción en los casos en los que la reacción no procede hasta completarse, monitoreada por TLC, LC/MS o HPLC. Una vez que la reacción ha procedido hasta un nivel aceptable, la mezcla de reacción se puede concentrar al vacío para proporcionar el producto.

Ilustración del Procedimiento general GGGG

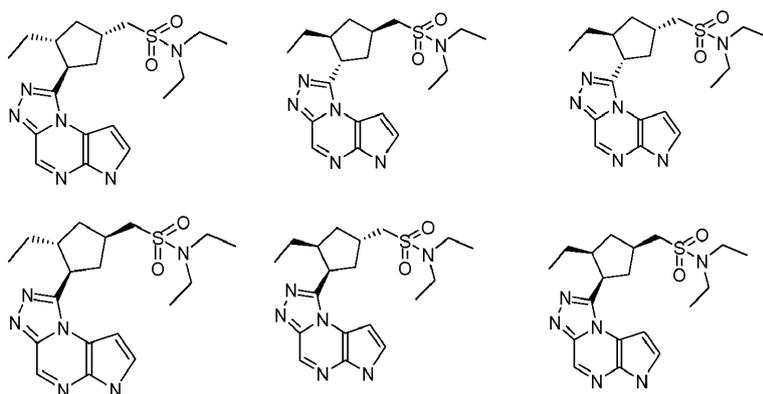
Preparación N° GGGG.1: 1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona



A un balón de 2 cuellos de 100 mL, se le agregaron *2-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-dimetilsulfoxonio-2-oxo-etiluro* (5.4 g, 13.6 mmol, Preparación N° FFFFF.1), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina (4.7 g, 16.3 mmol, Preparación N° E.1.1) y [Ir(COD)Cl]₂ (0.365 g, 0.543 mmol, Alfa Aesar). El recipiente de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 10 min. Al recipiente de reacción se le agregó DCE desgasificado (25 mL) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 10 min y se agitó bajo atmósfera de N₂ a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-70% de EtOAc en heptano para dar *1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona* (5.8 g, 65%) como un sólido vítreo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.24$ y 3.26 min; MS m/z 608 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 1:

Ejemplo N° 1.1: *N,N*-dietil-1-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida,
 Ejemplo N° 1.2: *N,N*-dietil-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida,
 Ejemplo N° 1.3: *N,N*-dietil-1-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida,
 Ejemplo N° 1.4: *N,N*-dietil-1-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida,
 Ejemplo N° 1.5: *N,N*-dietil-1-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida, y
 Ejemplo N° 1.6: *N,N*-dietil-1-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida,

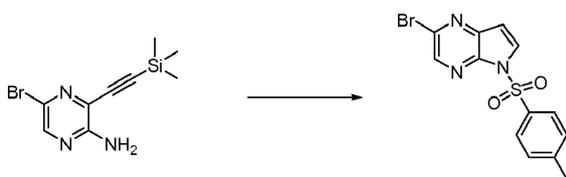


5 **Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina**



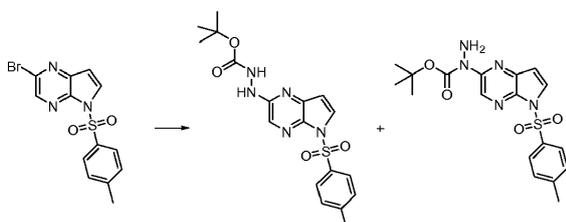
10 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 **Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina**



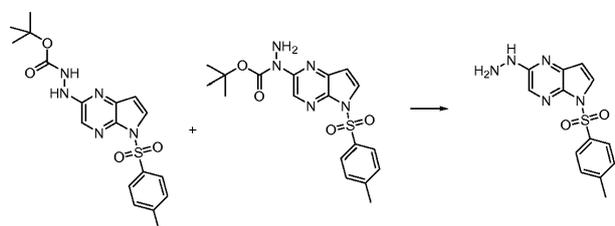
25 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método **c**) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35 **Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo**



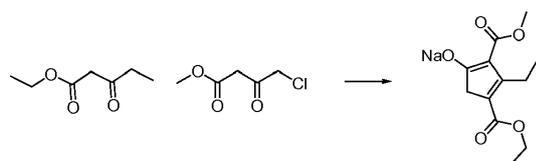
A un matraz se le agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces), se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 10 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura × 6 cm de diámetro), cubierta con Celite® (1 cm de altura × 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 × 150 mL). Se agregó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio (400 mL de cada uno), se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro (45 g). El aceite marrón se disolvió en DCM (250 mL), se le agregó gel de sílice (200 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de EtOAc en heptano para dar una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero principal] y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

Paso D: 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



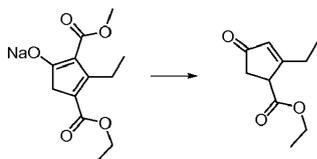
A una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49.2 g, 122 mmol) en 1,4-dioxano (290 mL) se le agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 226 mL, 902 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 × 50 mL) y después se trituró con Et_2O (60 mL), se recogió por filtración al vacío y se secó hasta peso constante al vacío para dar 35.6 g de un sólido. El sólido se agitó con una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc (1:1, 400 mL). Después de alrededor de 1 h, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 × 30 mL) y EtOAc (3 × 30 mL), y se secó en una estufa de vacío hasta peso constante para obtener 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina como un sólido tostado (21.2 g, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.88$ min; MS m/z : 304 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



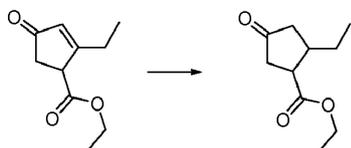
Se cargó un balón con THF (1.5 L) seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se agregó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente -10 °C y se le agregó gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) en alrededor de 1 h para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h para dar una solución amarilla clara y se le agregó gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) en alrededor de 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 19 h para dar una suspensión anaranjada rojiza. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitado y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtración se enjuagó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante alrededor de 1 h. El sólido se suspendió en Et_2O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et_2O (1.5 L) y se secó al vacío. El sólido resultante se hizo azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et_2O (1 L) y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con Et_2O (500 mL) y se secó el vacío para dar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204.2 g, 89%) como un sólido beige: ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Paso F: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



5 Se cargó un balón de 5 litros con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), tolueno (1850 mL) y agua (130 mL). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota a NaHCO₃ (acuoso al 8%, 3.5 L). La mezcla bifásica resultante se extrajo con MTBE (2 × 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 191 g de material crudo que se purificó por destilación al vacío (97-99 °C, 0.600 mm Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160 g, 69%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

15 Paso G: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



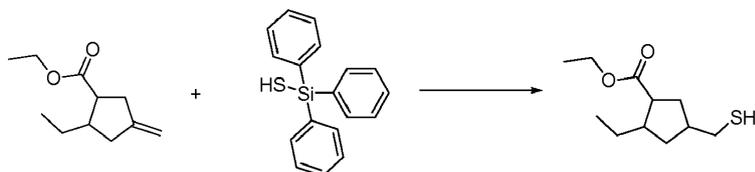
20 Se cargó un balón con 10% en peso de Pd/C (10 g, 9.4 mmol). El balón se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó EtOAc (400 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se retiró el baño de enfriamiento y se agregó 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47.8 g, 263 mmol). Se hizo burbujear hidrógeno gas a través de la mezcla durante alrededor de 5 min y después la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante alrededor de 48 h. Se retiró la fuente de hidrógeno, se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante alrededor de 5 min y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc (400 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (aproximadamente una mezcla 9:1 *cis:trans*) (48.0 g, 99%) como un líquido amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H).

25 Paso H: 2-etil-4-metilenociclopentanocarboxilato de etilo



30 Una solución de KO^t-Bu (3.65 g, 32.6 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosonio (11.6 g, 32.6 mmol) en THF (69.5 mL) se enfrió hasta aproximadamente -10 °C. Se le agregó gota a gota una solución de 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (4.00 g, 21.7 mmol) en THF (17.4 mL) mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g) eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-metilenociclopentanocarboxilato de etilo (2.55 g, 64%) como un líquido incoloro: ¹H RMN (d-DMSO) δ 4.88 - 4.78 (m, 2H), 4.16 - 3.96 (m, 2H), 2.66 - 2.31 (m, 4H), 2.24 - 1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.85 (m, 3H).

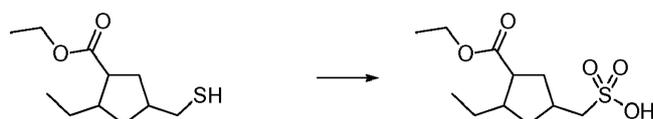
35 Paso I: 2-etil-4-(mercaptometil)ciclopentanocarboxilato de etilo



45 Se calentó a reflujo 2-etil-4-metilenociclopentanocarboxilato de etilo (0.720 g, 3.95 mmol), trifeniilsilanotiol (1.329 g, 4.54 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.195 g, 1.185 mmol) en tolueno (3.95 mL) durante alrededor de 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El material

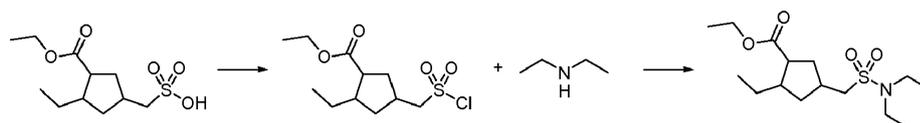
se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para dar un aceite incoloro. El aceite resultante se disolvió en DCM (4 mL) y se le agregó TFA (1.52 mL, 19.7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h, el solvente se eliminó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de 0-15% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-(mercapto metil)ciclopentanocarboxilato de etilo (0.620 g, 72%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 4.13 - 4.01 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.87 (m, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.83 (m, 3H).

Paso J: ácido (3-(etoxicarbonil)-4-etilciclopentil)metanosulfónico



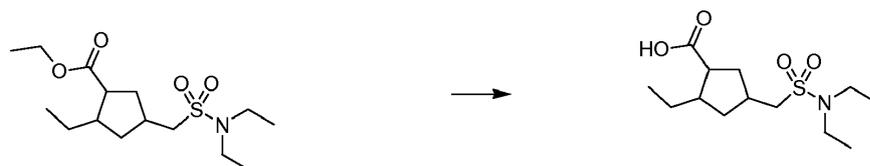
A una solución en agitación de 2-etil-4-(mercapto metil)ciclopentanocarboxilato de etilo (2.50 g, 11.6 mmol) en DCM (50.7 mL) se le agregó gota a gota ácido etanoperoxoico, (7.29 mL, 34.7 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. La solución se concentró a presión reducida para dar ácido (3-(etoxicarbonil)-4-etilciclopentil)metanosulfónico crudo (3.18 g, 104%) como un aceite marrón oscuro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.39 min; MS m/z : 265 (M+H) $^+$.

Paso K: 4-((N,N-dietilsulfamoil)metil)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



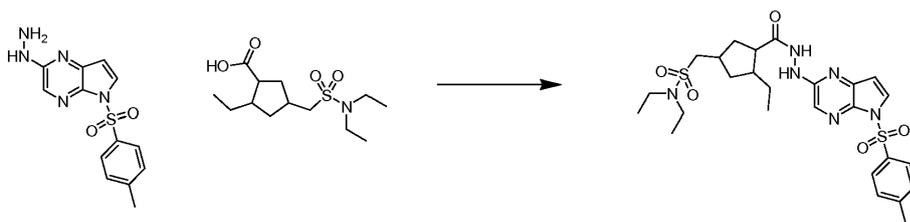
Una solución de ácido (3-(etoxicarbonil)-4-etilciclopentil)metanosulfónico (3.18 g, 12.03 mmol) en DCM (10 mL) y DMF (10 mL) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se le agregó gota a gota cloruro de oxalilo (24.1 mL, 48.1 mmol) mientras la temperatura se mantenía a aproximadamente 0 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (10 mL) y después se agregó gota a gota una solución de TEA (2.51 mL, 18.03 mmol) y dietilamina (0.937 mL, 9.02 mmol) en DMF (10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g) eluyendo con un gradiente de 10-60% de EtOAc en heptano para dar 4-((N,N-dietilsulfamoil)metil)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (0.570 g, 30%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.60 min; MS m/z : 320 (M+H) $^+$.

Paso L: ácido 4-((N,N-dietilsulfamoil)metil)-2-etilciclopentanocarboxílico



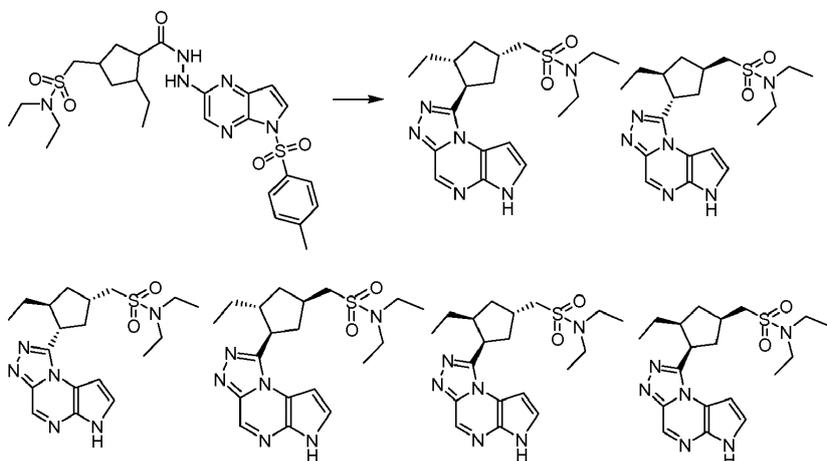
Una mezcla de 4-((N,N-dietilsulfamoil)metil)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (0.570 g, 1.784 mmol) en NaOH (acuoso 1 N, 10 mL, 10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 72 h. La mezcla se particionó con DCM (10 mL). La fase acuosa se acidificó hasta aproximadamente pH = 4 por adición de HCl acuoso 6 N. La solución se particionó con DCM (10 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((N,N-dietilsulfamoil)metil)-2-etilciclopentano carboxílico (0.375 g, 72%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.95 min; MS m/z : 292 (M+H) $^+$.

Paso M: **N,N-dietil-1-(3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)metanosulfonamida**



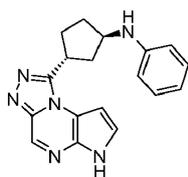
5 A una suspensión de 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0.390 g, 1.287 mmol, Ejemplo N° 1, paso D), ácido 4-((N,N-dietilsulfamoil)metil)-2-etilciclopentano carboxílico (0.375 g, 1.287 mmol) y HATU (0.538 g, 1.416 mmol) en DCM (6.4 mL) se le agregó TEA (0.538 mL, 3.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (50 mL) y DCM (50 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g) eluyendo con un gradiente de 20-100% de EtOAc en DCM para dar *N,N*-dietil-1-(3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)metanosulfonamida (0.730 g, 98%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.39$ min; MS m/z : 577 (M+H)⁺.

Paso N: *N,N*-dietil-1-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida

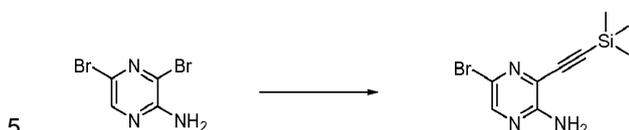


15
20 A una mezcla de *N,N*-dietil-1-(3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)metanosulfonamida (0.730 g, 1.27 mmol) y TEA (0.529 mL, 3.80 mmol) en 1,4-dioxano (12.7 mL) se le agregó SOCl₂ (0.185 mL, 2.53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa se lavó con DCM (2 × 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo con un gradiente de 0-60% de MeOH en DCM para dar un sólido marrón. El sólido resultante se suspendió en Na₂CO₃ (acuoso 2 M, 2 mL), EtOH (2 mL) y 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método d) para obtener *N,N*-dietil-1-(3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (0.300 g, 58%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.89$ min; MS m/z : 405 (M+H)⁺. El sólido se purificó aún más utilizando el Procedimiento general AA para dar *N,N*-dietil-1-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (Tabla 2, Método 27, $R_t = 11.8$ min, o = negativo) (0.021 g, 7%) [Ejemplo N° 1.1]; *N,N*-dietil-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (Tabla 2, Método 27, $R_t = 11.1$ min, o = positivo) (0.018 g, 6%) [Ejemplo N° 1.2]; *N,N*-dietil-1-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (Tabla 2, Método 27, $R_t = 10.7$ min, o = positivo) (0.018 g, 6%) [Ejemplo N° 1.3]; *N,N*-dietil-1-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (Tabla 2, Método 28, $R_t = 20.1$ min, o = negativo) (0.031 g, 11%) [Ejemplo N° 1.4]; *N,N*-dietil-1-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (Tabla 2, Método 27, $R_t = 12.8$ min, o = positivo) (0.002 g, 1%) [Ejemplo N° 1.5]; y *N,N*-dietil-1-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (Tabla 2, Método 27, $R_t = 12.8$ min, o = positivo) (0.001 g, 1%) [Ejemplo N° 1.6].

Ejemplo N° 2*: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina

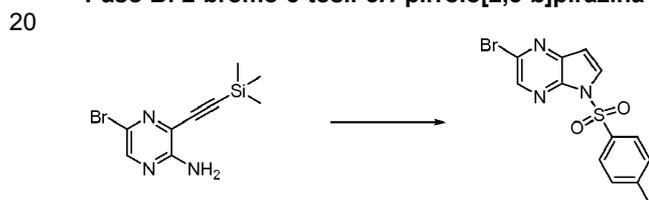


Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina



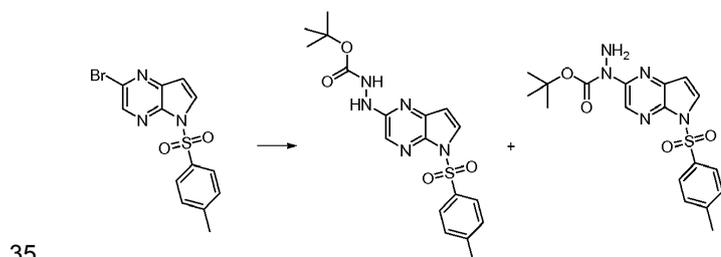
A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en el transcurso de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina



A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

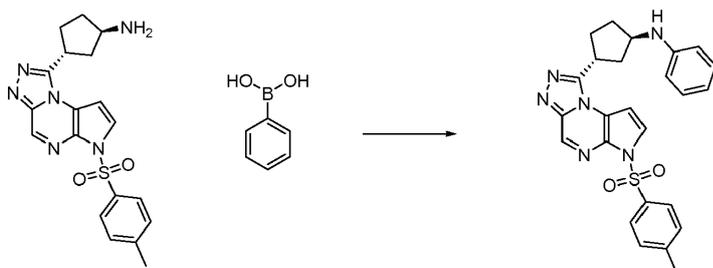
Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



A un matraz se le agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante alrededor de 10 min. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C . Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura \times 6 cm de diámetro), cubierta con

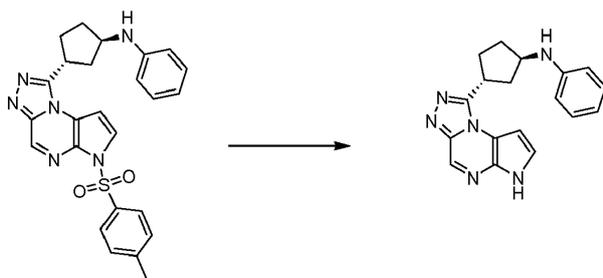
A *(1R,3R)*-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (5.03 g, 9.78 mmol) en 1,4-dioxano (103 mL) se le agregó DIEA (7.2 mL, 41 mmol) y SOCl₂ (2.3 mL, 31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g) eluyendo con un gradiente de 0-20% de MeOH en DCM para dar *(1R,3R)*-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (2.65 g, 68%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.55 min; MS m/z: 397 (M+H)⁺.

Paso G: *N*-((*1R,3R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina



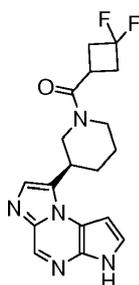
Un balón de 100 mL se cargó secuencialmente con ácido fenilborónico (0.123 g, 1.01 mmol), acetato cúprico monohidratado (0.010 g, 0.05 mmol), tamices moleculares de 4 Å en polvo (0.375 g) y DCM (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 10 min después se le agregó una suspensión de *(1R,3R)*-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.20 g, 0.50 mmol) en DCM (2 mL) y MeCN (2 mL). El matraz se equipó con un globo de oxígeno. El matraz se purgó con oxígeno y después se calentó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 18 h. Se agregó más acetato cúprico monohidratado (0.010 g, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C en atmósfera de oxígeno durante alrededor de 3 días. Se agregó DCM (50 mL) y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras se lavaba con DCM (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 g) eluyendo con un gradiente de 30-80% de EtOAc en DCM para dar *N*-((*1R,3R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (0.106 g, 45%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.39 min; MS m/z: 473 (M+H)⁺.

Paso H: *N*-((*1R,3R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina



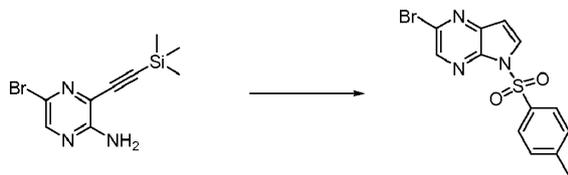
A *N*-((*1R,3R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (0.106 g, 0.224 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se le agregó NaOH (acuoso 1 N, 1.12 mL, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se le agregó AcOH (0.5 mL) y la mezcla de reacción cruda se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método **j**) para dar *N*-((*1R,3R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)anilina (0.053 g, 74%) como un sólido amarillo claro: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.84 min; MS m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 3*: (*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona

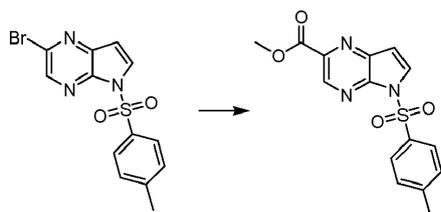


Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina

5 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0°C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en el transcurso de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL) y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.51 min; MS *m/z*: 270, 272 (M+H)⁺.

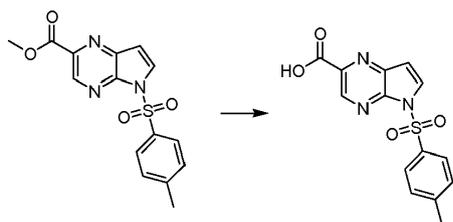
Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

20 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.58 min; MS *m/z*: 352, 354 (M+H)⁺.

Paso C: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo

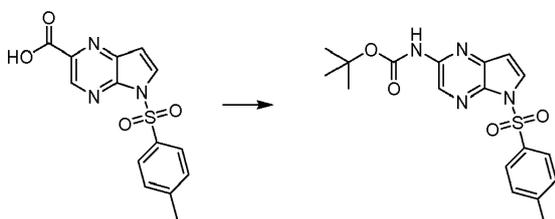
35 Se hizo burbujear CO en una solución anaranjada de 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (50.0 g, 142 mmol) en DMF (2.50 L) dentro de un balón de 5 L durante alrededor de 2 min. Se agregaron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9.96 g, 14.2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) y MeOH (173.0 mL, 4259 mmol) y el matraz se ajustó con un balón de CO. La mezcla se calentó a aproximadamente 95 °C bajo atmósfera de CO (1 atmósfera). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche y se vertió en agua helada (3.2 L). La mezcla se agitó durante alrededor de 10 min y el precipitado se recogió por filtración, mientras se lavaba con agua, se secó durante 1 h. El material crudo se disolvió en DCM, se separó del agua residual, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró, se le agregó gel de sílice y se concentró a presión reducida para prepararlo para cromatografía. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo con 5 moles % de DCM como excipiente (40.7 g, 86%, 93% de pureza): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.35 min; MS *m/z* 332 (M+H)⁺.

Paso D: ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico



5 Se agregó HCl (acuoso 6 N, 714 mL) a una solución amarilla de 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (17.8 g, 53.6 mmol) en 1,4-dioxano (715 mL) en un balón de 2 L, y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar ácido 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 85%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.63$ min; MS m/z 316 (M-H)⁻.

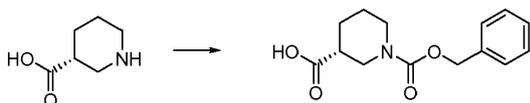
10 **Paso E: 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-ilcarbamato de *tert*-butilo**



15 En un balón de 500 mL, se agregaron ácido 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 45.3 mmol), difenilfosforilazida (9.78 mL, 45.3 mmol) y TEA (13.9 mL, 100 mmol) en *t*-BuOH (200 mL) para dar una suspensión anaranjada. La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó por filtración.

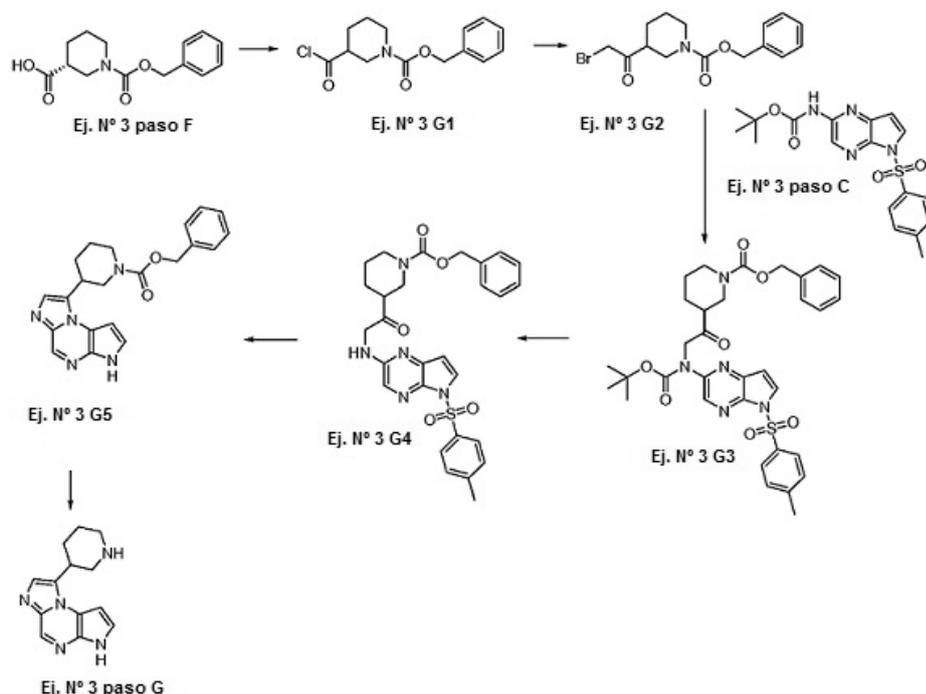
20 El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25-60% de EtOAc en heptano para dar 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (9.75 g, 54%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.79$ min; MS m/z 389 (M+H)⁺.

Paso F: ácido (*R*)-1-(benciloxicarbonil)piperidina-3-carboxílico



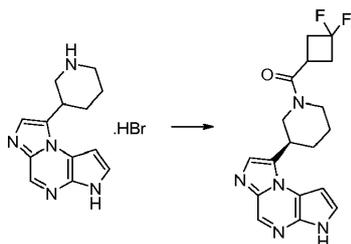
25 Se agitó una mezcla de ácido (*R*)-piperidina-3-carboxílico (3.0 g, 23 mmol), 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo (5.79 g, 23.2 mmol) y Na₂CO₃ (6.15 g, 58.1 mmol) en agua y 1,4-dioxano (1:1, 200 mL) a temperatura ambiente durante alrededor de 96 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (150 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido (*R*)-1-(benciloxicarbonil)-piperidina-3-carboxílico crudo (11.6 g, 191%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.80$ min; MS m/z 264 (M+H)⁺.

35 **Paso G: bromhidrato de (*R*)-8-(piperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina y bromhidrato de (*S*)-8-(piperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina**



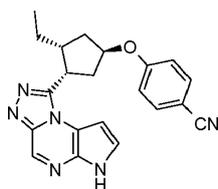
Se agregó cloruro de oxalilo (8.41 mL, 96 mmol) a una solución de ácido (R)-1-(benciloxycarbonilo)piperidina-3-carboxílico (11.5 g, 43.7 mmol, Ejemplo N° 3, paso F) en DCM (120 mL) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.5 mL, 6.55 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un cloruro de ácido crudo (Ejemplo N° 3 G1) como un semisólido amarillo, que se disolvió en THF y MeCN (1:1, 160 mL) y se agregó a trimetilsilildiazometano (2 M en Et₂O, 78 mL, 155 mmol) en THF y MeCN (1:1, 160 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 2 h después de completarse la adición. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición gota a gota de HBr (acuoso al 48%, 40 mL, 354 mmol). Los solventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (25 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5 a 45% de EtOAc en heptano para dar el 3-(2-bromoacetyl)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo N° 3 G2) como un aceite incoloro. A una mezcla de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.55 g, 14 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó gota a gota una solución de 5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo N° 3, paso F) (5.00 g, 12.9 mmol) en DMF (20 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante alrededor de 30 min y después se agregó gota a gota a una solución de 3-(2-bromoacetyl)piperidina-1-carboxilato de bencilo crudo (Ejemplo N° 3 G2) (5.26 g, 15.5 mmol) en DMF (40 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante alrededor de 3 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc (70 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó posteriormente con solución saturada de cloruro de sodio (60 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar aminometilcetona protegida con Boc, cruda, (Ejemplo N° 3 G3) como un aceite amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. El aceite se disolvió en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 40 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM (200 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (150 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar aminometilcetona cruda (Ejemplo N° 3 G4) como un sólido amorfo marrón. Éste se disolvió en 1,4-dioxano (100 mL) y se le agregó reactivo de Lawesson (1.94 g, 4.80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 3 mL) y se continuó calentando a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 4 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y se agregó NH₄Cl acuoso saturado (120 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina cruda (Ejemplo N° 3 G5) como un sólido amorfo amarillo. Éste se suspendió en HBr (al 33% en AcOH, 10 mL). La mezcla resultante se agitó durante alrededor de 10 min y después se diluyó con EtOAc (80 mL). El precipitado se recogió por filtración y se lavó exhaustivamente con EtOAc para dar *bromhidrato de (R)-8-(piperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* y *bromhidrato de (S)-8-(piperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* [er = 80:20] (2.61 g, 62.9% en general) un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 0.63 min; MS m/z 242 (M+H)⁺; LC analítica quiral (Tabla 1, Método 29) R_t = 17.75 min, o = negativo y R_t = 20.33 min, o = positivo.

Paso H: (R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidin-1-il(3,3-difluorociclobutilo)metanona

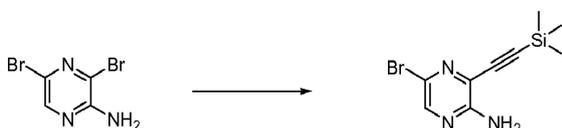


5 A una solución de bromhidrato de (*R*)-8-(piperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina y bromhidrato de (*S*)-8-(piperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina [er = 80:20] (0.30 g, 0.93 mmol), DIEA (0.52 mL, 3.0 mmol) y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (0.35 g, 3.1 mmol, Waterstone) en DMF (4 mL) se le agregó EDC·HCl (0.21 g, 1.1 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 4 h. La reacción se particionó con Na₂CO₃ acuoso (2 M, 25 mL) y DCM (25 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (12 g) usando 0-5% de MeOH en DCM seguido de la purificación según el Procedimiento general **AA** (Tabla 2, Método **23**, R_t = 16.4 min, o = positivo) para dar (*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-il)(3,3-difluorociclobutil)-metanona (0.10 g, 30%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.85 min; MS *m/z*: 360 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo N° 4*:** **4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo**

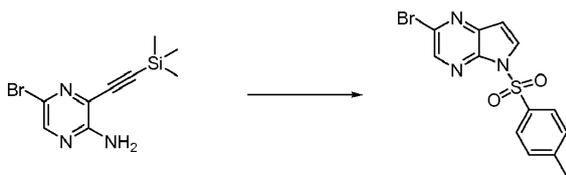


20 **Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina**



25 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0 °C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.51 min; MS *m/z*: 270, 272 (M+H)⁺.

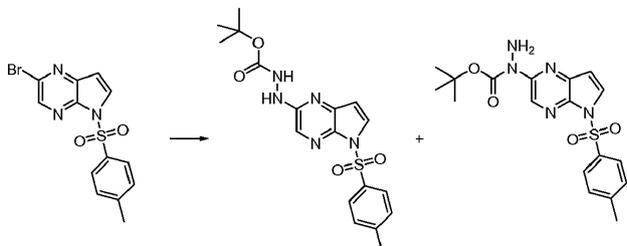
35 **Paso B: 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina**



40 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido

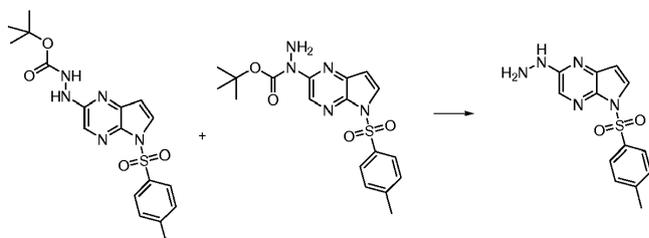
crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

5 **Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo**



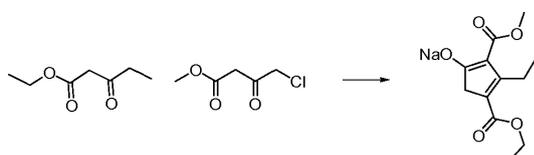
10 A un matraz se le agregó Pd₂(dba)₃ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 10 min. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a
15 aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura × 6 cm de diámetro), cubierta con Celite® (1 cm de altura × 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 × 150 mL). Se agregó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de
20 cloruro de sodio (400 mL de cada uno), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro (45 g). El aceite marrón se disolvió en DCM (250 mL), se le agregó gel de sílice (200 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de EtOAc en heptano para dar una mezcla de
25 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero principal] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

Paso D: 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



30 A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49.2 g, 122 mmol) en 1,4-dioxano (290 mL) se le agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 226 mL, 902 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3
35 × 50 mL) y después se trituró con Et₂O (60 mL), se recogió por filtración al vacío y se secó hasta peso constante al vacío para dar 35.6 g de un sólido. El sólido se agitó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (1:1, 400 mL). Después de alrededor de 1 h, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 × 30 mL) y EtOAc (3 × 30 mL), y se secó en una estufa de vacío hasta peso constante para obtener 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido tostado (21.2 g, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.88$ min; MS m/z : 304 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio

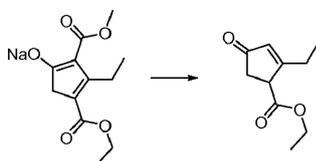


45

Se cargó un balón con THF (1.5 L) seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se agregó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le agregó gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) en alrededor de 1 h para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h para dar una solución amarilla clara y se le agregó gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) en alrededor de 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante alrededor de 19 h para dar una suspensión rojiza anaranjada.

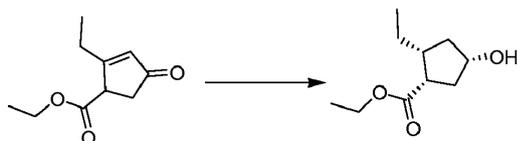
La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitado y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtración se enjuagó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante alrededor de 1 h. El sólido se suspendió en Et_2O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et_2O (1.5 L) y se secó al vacío. El sólido resultante se hizo azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et_2O (1 L) y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con Et_2O (500 mL) y se secó el vacío para dar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio (204.2 g, 89%) como un sólido beige: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Paso F: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



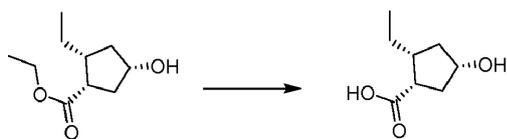
Se cargó un balón de 5 L con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), tolueno (1850 mL) y agua (130 mL). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota a NaHCO_3 (acuoso al 8%, 3.5 L). La mezcla bifásica resultante se extrajo con MTBE (2×1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 191 g de material crudo que se purificó por destilación al vacío ($97-99\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.600 mm de Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160 g, 69%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

Paso G: (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo



Una mezcla de cloruro de cobre (I) (0.136 g, 1.37 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.854 g, 1.37 mmol) y NaOt-Bu (0.132 g, 1.37 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min, después se enfrió hasta aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le agregó polimetilhidroxisiloxano (12 mL, 55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 40 min a aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ después se enfrió hasta aproximadamente $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó en una porción una solución de 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (5.00 g, 27.4 mmol) y $t\text{-BuOH}$ (14 mL, 148 mmol) en tolueno (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 16 h a aproximadamente $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se detuvo por adición de MeOH (50 mL). Se eliminaron los solventes a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (35 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con EtOAc (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (280 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para dar (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (1.11 g, 22%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 2.88 (td, $J = 2.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.40 (dt, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Paso H: Ácido (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxílico



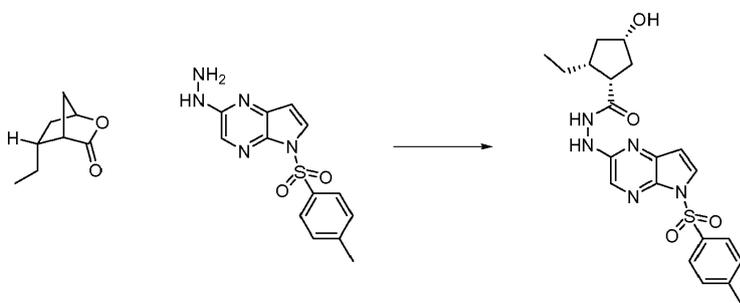
Se agregó NaOH (acuoso 1 N, 12 mL, 12 mmol) a (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (1.11 g, 5.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días y después se extrajo con Et₂O (3 × 25 mL). Se desecharon los extractos de Et₂O y la porción acuosa se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se agregó lentamente HCl (acuoso 5 N) para llevar el pH hasta aproximadamente 2. La suspensión acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 80 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (1S,2R,4S)-2-etil-4 hidroxiciclopentanocarboxílico (0.943 g, 100%) como un aceite claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.36 (tdd, J = 2.6, 4.9, 7.4, 1H), 2.95 (td, J = 2.4, 7.3, 1H), 2.41 (dt, J = 7.7, 14.1, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 0.96 (c, J = 7.4, 3H).

Paso I: (1S,4S,5R)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona



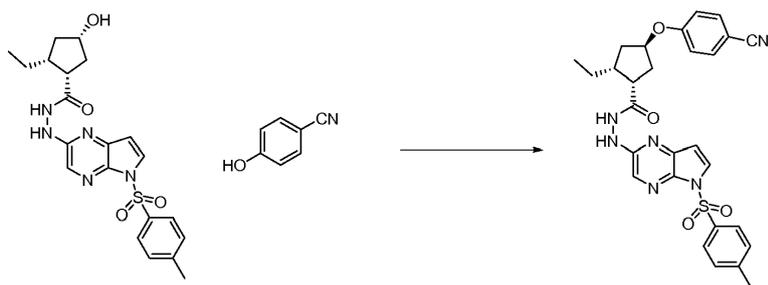
A ácido (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxílico (0.943 g, 5.96 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó TEA (2.5 mL, 18 mmol) y BOP-Cl (1.821 g, 7.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se vertió en Et₂O (350 mL). El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con Et₂O (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que se disolvió en DCM (5 mL) y se le agregó Et₂O para dar un sólido. El sobrenadante se decantó y el sólido se lavó con más Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar (1S,4S,5R)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona cruda que contenía aproximadamente 15 moles % de TEA (0.912 g, 99%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, J = 5.4, 3H).

Paso J: (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxi-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



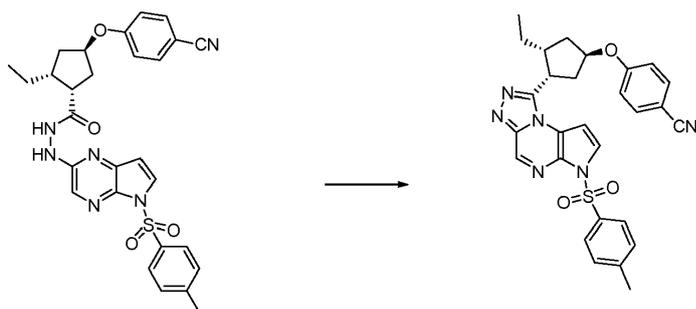
A (1S,4S,5R)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (0.835 g, 5.96 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se le agregó 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (paso D, 1.810 g, 5.96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 16 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se le agregaron secuencialmente 1,4-dioxano (25 mL) y trimetilaluminio (2 N en tolueno, 9 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min, después se le agregó gota a gota HCl (acuoso 1 N, 50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Se separaron las capas y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL), solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 100% de EtOAc para dar (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxi-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (1.887 g, 71%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.05 min; MS m/z: 444 (M+H)⁺.

Paso K: (1S,2R,4R)-4-(4-cianofenoxi)-2-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



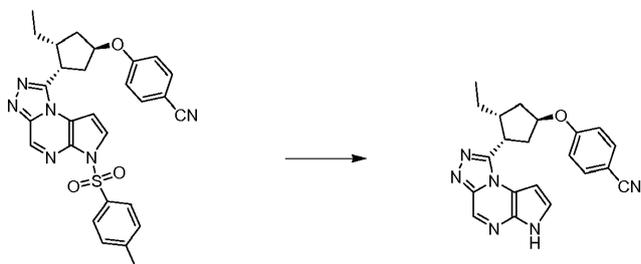
5 A (1S,2R,4S)-2-etil-4-hidroxi-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (0.885 g, 1.99 mmol) en THF (15 mL) se le agregó 4-hidroxibenzonitrilo (0.357 g, 2.99 mmol), trifenilfosfina (0.998 g, 2.99 mmol, unida a polímero, 3 mmol/g) y TEA (1.3 mL, 9 mmol). Se le agregó gota a gota DEAD (0.47 mL, 2.99 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h después se le agregaron más trifenilfosfina (0.50 g, 1.5 mmol, unida a polímero, 3 mmol/g) y DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con DCM (5 × 5 mL) y después MeOH (4 × 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en DCM para dar (1S,2R,4R)-4-(4-cianofenoxi)-2-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (0.958 g, 88%) como una espuma amarilla: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.56$ min; MS m/z: 545 (M+H)⁺.

15 **Paso L:** 4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo

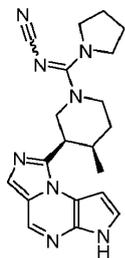


20 A (1S,2R,4R)-4-(4-cianofenoxi)-2-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (0.958 g, 1.76 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) se le agregó DIEA (1.2 mL, 7.0 mmol) y cloruro de tionilo (0.4 mL, 5.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo con un gradiente de 20-80% de EtOAc en DCM para dar 4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (0.620 g, 67%): LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.65$ min; MS m/z: 527 (M+H)⁺.

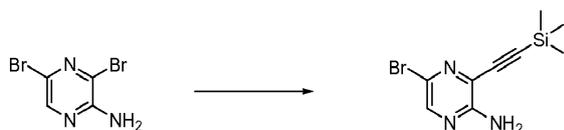
25 **Paso M:** 4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo



30 A 4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (0.826 g, 1.57 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) se le agregó Na₂CO₃ (solución acuosa 2 N, 16 mL, 31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 16 h. Se separaron las capas y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó siguiendo el Procedimiento general AA (Tabla 2, Método 17, $R_t = 19.2$ min, o = negativo) para dar 4-((1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiloxi)benzonitrilo (0.298 g, 51%): LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.07$ min; MS m/z: 373 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 5*: *N*-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-*il*)-4-metilpiperidin-1-*il*)(pirrolidin-1-*il*)metileno)cianamida

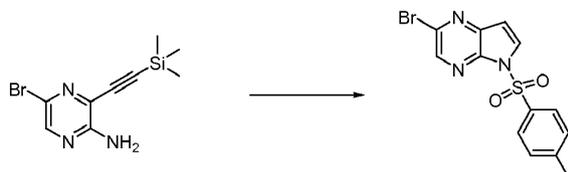
5

Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina

10 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0°C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante

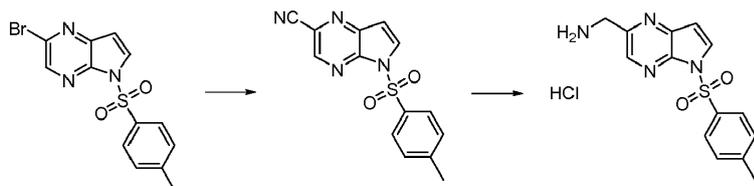
15 reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.51 min; MS *m/z*: 270, 272 (M+H)⁺.

20

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

25 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido

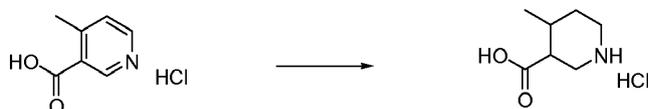
30 crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.58 min; MS *m/z*: 352, 354 (M+H)⁺.

Paso C: clorhidrato de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)metanamina

40 Se cargó un reactor de 5 L con 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (98.8 g, 281 mmol), polvo de zinc (3.50 g, 53.3 mmol), trifluoroacetato de paladio (II) (4.0 g, 12 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (9.8 g, 24.7 mmol). El matraz se equipó con un dispositivo para adición de polvo en el cual se colocó cianuro de zinc (10.0 g, 157 mmol) para ser agregado en un paso posterior. El recipiente se purgó con argón durante no más de alrededor de 30 min y después se agregó al reactor DMA asperjado con argón (2 L). La mezcla se agitó y se calentó hasta

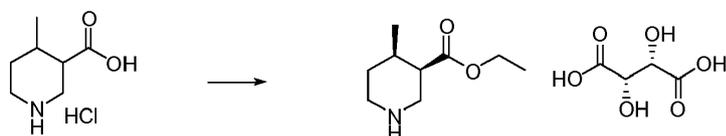
aproximadamente 50 °C mientras se mantenía una atmósfera de argón. La solución marrón oscura resultante se calentó posteriormente hasta aproximadamente 95 °C mientras se le añadía en porciones cianuro de zinc, desde el dispositivo de adición de polvo, en alrededor de 15 min. Una vez que se llegó a aproximadamente 95 °C, la mezcla marrón se agitó durante alrededor de 16 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, lo que produjo la precipitación de sales. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un auxiliar de filtración y la torta de filtración se lavó con DMA (20 mL). Se agregó una solución del producto crudo en DMA a agua fría (<10 °C) (16 L) y se agitó durante alrededor de 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se volvió a enjuagar con agua (1 L). La torta húmeda resultante se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 50 °C. El sólido crudo se disolvió en DCM (1.5 L) y posteriormente se secó en MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se pasó a través de una almohadilla de sílice (140 g), usando DCM como el eluyente hasta que sólo se detectaron predominantemente impurezas eluyendo de la almohadilla. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido crudo se trituró con MeOH/DCM (4:1, 10 volúmenes de solvente por gramo de sólido crudo) a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (300 mL). El producto se secó en una estufa de vacío para dar 5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-2-carbonitrilo (58.8 g, 70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). Se cargó un reactor a presión, de acero inoxidable 316, de 2 L con 5% en peso de Pd/C (15.4 g de material humedecido con agua al 63.6% en peso, 5.6 g en base seca, 2.6 mmol Johnson Matthey A503032-5), 5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-2-carbonitrilo (55 g, 184 mmol), THF (1.1 L), agua desionizada (165 mL), HCl (acuoso al 37% en peso, 30 mL, 369 mmol) y quinolina (1.1 mL, 9.0 mmol). El recipiente se purgó, se presurizó y se mantuvo a 40 psi con hidrógeno suministrado desde un depósito a alta presión. La mezcla se agitó vigorosamente a aproximadamente 25 °C. Después de alrededor de 5 h el reactor se ventiló y se purgó con nitrógeno para eliminar la mayor parte del hidrógeno disuelto, y la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El reactor y la torta de catalizador se enjuagaron con THF:agua (1:1, 2 × 40 mL). El filtrado y los enjuagues combinados se concentraron y se les agregó EtOH (500 mL) que luego se eliminó a presión reducida. Después de dos azeótropos adicionales usando EtOH (2 × 500 mL), el residuo crudo se concentró a presión reducida para dar un residuo (76 g) que se suspendió en EtOH (550 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío (50 mL). La torta húmeda se secó en una estufa de vacío para dar clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (51.2 g, 82%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.44 min; MS m/z: 303 (M+H)⁺.

Paso D: clorhidrato de ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico



Se agregó AcOH (380 mL) a clorhidrato de ácido 4-metilnicotínico (50.5 g, 291 mmol, Maybridge) y PtO₂ (5.05 g, 22.2 mmol, Johnson Matthey) en un reactor de acero inoxidable de 600 mL. La mezcla se agitó bajo 220 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. La solución sobrenadante se filtró a través de una membrana de nailon y se enjuagó con suficiente AcOH hasta que sólo permaneció el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite claro que solidificó al enfriar hasta temperatura ambiente para dar ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico crudo con AcOH como excipiente (88.94 g, 170% crudo): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 0.44 min; MS m/z: 144 (M+H)⁺,

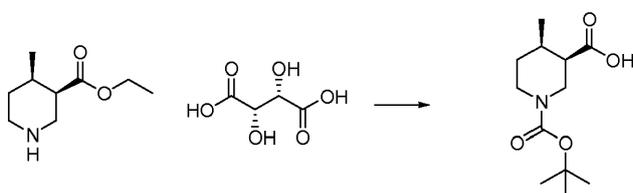
Paso E: (3R,4R)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato



Se disolvió clorhidrato de ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico racémico crudo (~70% de pureza química, aproximadamente 15:1 cis:trans) en AcOH (2:1, 300 g) en EtOH (1500 mL) y se asperjó con HCl (gas) durante alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se equipó con un globo para permitir la expansión y después se calentó hasta aproximadamente 85 °C. Después de alrededor de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un jarabe denso que contenía clorhidrato de 4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo racémico (260 g). A este éster se le agregó CHCl₃ (1000 mL) seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL) y NH₄OH (acuoso al 15%, 500 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo posteriormente con CHCl₃ (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío para dar 4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo crudo (200 g) como un aceite. A una suspensión densa de ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccínico (150 g, 1001 mmol) en MeOH (200 mL) se le agregó una solución de 4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo crudo (200 g, 1168 mmol) en EtOAc (3000 mL). La mezcla se agitó rápidamente durante alrededor de 3 h y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar sal de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato como un sólido blanco (245 g) (aproximadamente 15:1 cis:trans, er = 48:52 para los

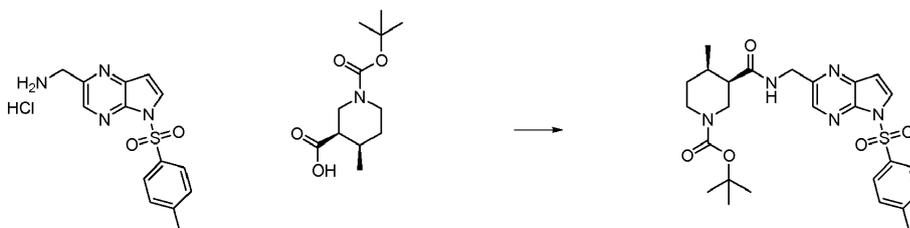
estereoisómeros cis). Los sólidos se disolvieron en MeOH (1000 mL) y se les agregó lentamente EtOAc (3000 mL) hasta que comenzaron a formarse sólidos. Después de alrededor de 30 min, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron parcialmente al vacío para dar una mezcla estereoenriquecida que contenía (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato de (3*R*,4*R*)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (145 g) (aproximadamente 15:1 cis:trans, er = 60:40 para los enantiómeros (3*R*, 4*R*):(3*S*, 4*S*)). Los sólidos anteriores se disolvieron en MeOH (1000 mL) y se dividieron en cuatro lotes. Cada lote (250 mL) se diluyó con MeOH (500 mL) y se agregó lentamente EtOAc (3000 mL) a la solución hasta que se formaron sólidos. Después de alrededor de 4-15 h, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar múltiples lotes de (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato de (3*R*,4*R*)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo parcialmente resuelto, éstos se combinaron y se disolvieron en MeOH (1000 mL) y se les agregó EtOAc (4000 mL) lentamente. Después de agitar durante alrededor de 1 h los sólidos se recogieron por filtración para dar (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato de (3*R*,4*R*)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (4.5 g) (aproximadamente 15:1 cis:trans, er = 98:2 para los enantiómeros (3*R*, 4*R*):(3*S*, 4*S*)), LC analítica quiral (Tabla 2, Método 30) isómero secundario $R_t = 12.2$ min; MS m/z : 343 (M+(2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato + Na)⁺; isómero principal $R_t = 10.6$ min; MS m/z : 343 (M+(2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato + Na)⁺

Paso F: Ácido (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico



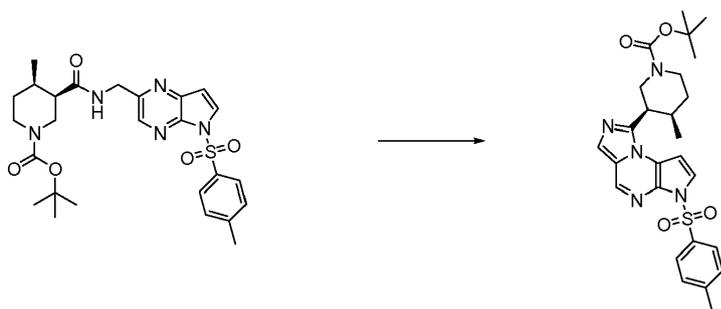
A un matraz cargado con (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato de (3*R*,4*R*)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (36.9 g, 115 mmol) se le agregó una solución de HCl (acuoso 6 N, 191 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 90 °C. Después de alrededor de 4 h la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se le agregó NaHCO₃ (122 g, 1148 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (37.6 g, 172 mmol) seguido de una mezcla de 1,4-dioxano (500 mL) y agua (500 mL). Después de alrededor de 2 h, se agregaron a la mezcla de reacción Et₂O (500 mL) y agua (500 mL). El pH se ajustó hasta aproximadamente 4 con HCl acuoso 1 N. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en heptano y se filtró para dar ácido (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (25 g, 89%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.90$ min; MS m/z : 244 (M+H)⁺.

Paso G: (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



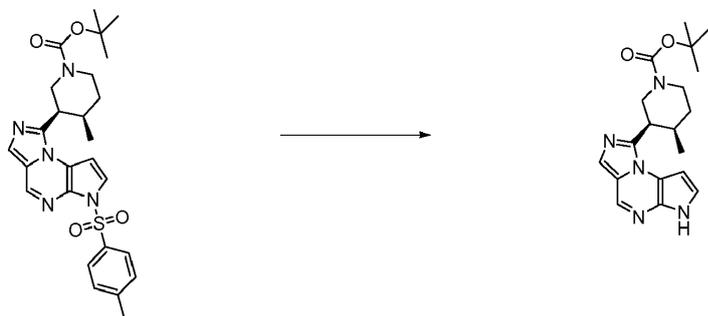
A una suspensión de clorhidrato de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (34.0 g, 100 mmol, Ejemplo N° 5, paso C), ácido (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (24.43 g, 100 mmol) y HATU (38.2 g, 100 mmol) en DCM (700 mL) se le agregó DIEA (52.6 mL, 301 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 45 min. La reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g) utilizando 33-100% de EtOAc en heptano para dar (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (53 g, 100%) como una espuma amarilla pálida: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.40$ min; MS m/z : 528 (M+H)⁺.

Paso H: (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



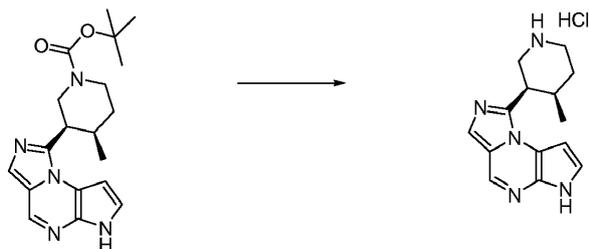
Una mezcla de (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (53 g, 100 mmol) y reactivo de Lawesson (22.4 g, 55.2 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y después se particionó entre EtOAc (1000 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (700 mL). La capa orgánica se lavó con más NaHCO₃ acuoso saturado (700 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (500 mL) y después se le agregó trifluoroacetato de mercurio (II) (54.0 g, 127 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se particionó entre Na₂S₂O₃ acuoso saturado (500 mL)/agua (500 mL) y DCM (1000 mL). Las capas se filtraron a través de Celite® y la almohadilla de Celite® se lavó con DCM (500 mL). Se separaron las capas combinadas y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (800 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (330 g) utilizando 0-40% de EtOAc en DCM para dar (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40.5 g, 79%) como una espuma amarilla: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.62 min; MS *m/z*: 510 (M+H)⁺.

Paso I: (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 g, 78 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL) se le agregó NaOH (acuoso 1 N, 157 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se particionó con HCl (acuoso 4 N, 50 mL) y se extrajo con DCM (2 × 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (400 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (330 g) utilizando 1-5% de MeOH en DCM para dar (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 g, 99%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.00 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺.

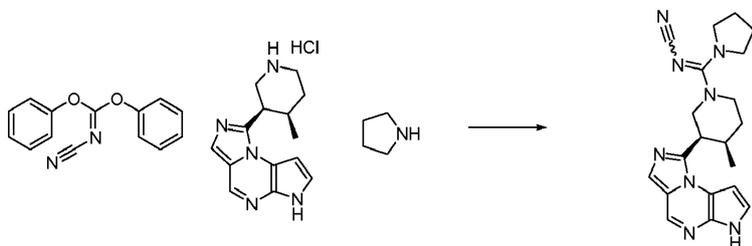
Paso J: clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



A una solución de (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (27.9 g, 78 mmol) en 1,4-dioxano (400 mL) se le agregó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 58.9 mL, 235 mmol). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la reacción se

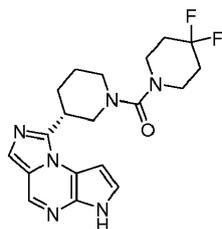
enfriara hasta temperatura ambiente y después se filtró, se lavó con 1,4-dioxano (100 mL) seguido de Et₂O (100 mL) para dar *clorhidrato de 1-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (20.6 g, 89%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.27 min; MS m/z: 256 (M+H)⁺.

5 **Paso K: N-(((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)(pirrolidin-1-il)metileno)cianamida**

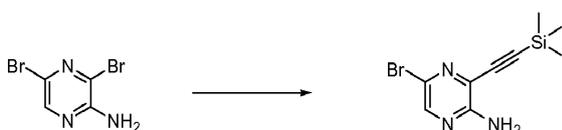


10 A una solución de cianocarbonimidato de difenilo (0.163 g, 0.685 mmol) y DIEA (0.239 mL, 1.371 mmol) en MeCN (5 mL) se le agregó clorhidrato de 1-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.20 g, 0.68 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en pirrolidina (1.0 mL, 12 mmol) y se transfirió a un recipiente para microondas sellado. La reacción se calentó a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 30 min en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método i) para dar *N-(((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)(pirrolidin-1-il)-metileno)cianamida* (0.030 g, 11%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.62 min; m/z: 377 (M+H)⁺

20 **Ejemplo N° 6*: (R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidin-1-il(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona**

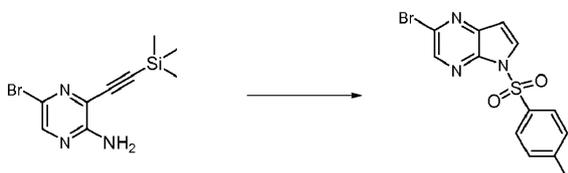


25 **Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina**



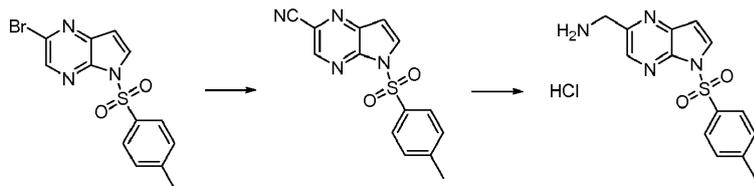
30 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0 °C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar *5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina* (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.51 min; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

40 **Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina**



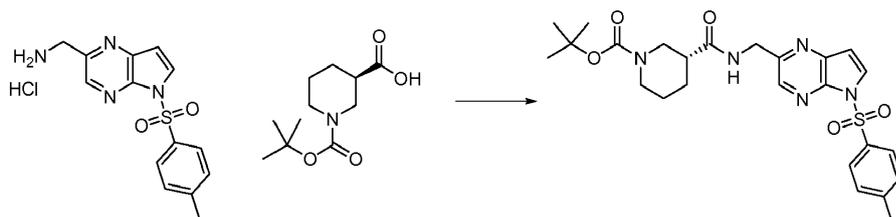
A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

Paso C: clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



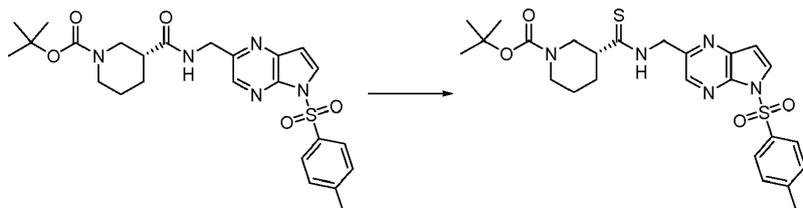
Se cargó un reactor de 5 L con 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (98.8 g, 281 mmol), polvo de zinc (3.50 g, 53.3 mmol), trifluoroacetato de paladio (II) (4.0 g, 12 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (9.8 g, 24.7 mmol). El matraz se equipó con un dispositivo para adición de polvo en el cual se colocó cianuro de zinc (10.0 g, 157 mmol) para ser agregado más tarde. El recipiente se purgó con argón durante no más de alrededor de 30 min y después se agregó al reactor DMA asperjado con argón (2 L). La mezcla se agitó y se calentó hasta aproximadamente 50 °C mientras se mantenía una atmósfera de argón. La solución marrón oscura resultante se calentó posteriormente hasta aproximadamente 95 °C mientras se le añadía en porciones cianuro de zinc, desde el dispositivo de adición de polvo, en alrededor de 15 min. Una vez que se llegó a aproximadamente 95 °C, la mezcla marrón se agitó durante alrededor de 16 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, lo que produjo la precipitación de sales. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un auxiliar de filtración y la torta de filtración se lavó con DMA (20 mL). Se agregó una solución del producto crudo en DMA a agua fría (<10 °C) (16 L) y se agitó durante alrededor de 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó nuevamente con agua (1 L). La torta húmeda resultante se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 50 °C. El sólido crudo se disolvió en DCM (1.5 L) y posteriormente se secó en MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se pasó a través de una almohadilla de sílice (140 g), lavando con solvente adicional hasta que sólo se detectaron predominantemente impurezas eluyendo de la almohadilla. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido crudo se trituroó con MeOH/DCM (4:1, 10 volúmenes de solvente por gramo de sólido crudo) a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (300 mL). El producto se secó en una estufa de vacío para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbonitrilo (58.8 g, 70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). Se cargó un reactor a presión, de acero inoxidable 316, de 2 L con 5% en peso de Pd/C (15.4 g de material humedecido con agua al 63.6% en peso, 5.6 g en base seca, 2.6 mmol, Johnson Matthey A503032-5), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbonitrilo (55 g, 184 mmol), THF (1.1 L), agua desionizada (165 mL), HCl (acuoso al 37% en peso, 30 mL, 369 mmol) y quinolina (1.1 mL, 9.0 mmol). El recipiente se purgó, se presurizó y se mantuvo a 40 psi con hidrógeno suministrado desde un depósito a alta presión. La mezcla se agitó vigorosamente a aproximadamente 25 °C. Después de alrededor de 5 h el reactor se ventiló y se purgó con nitrógeno para eliminar la mayor parte del hidrógeno disuelto, y la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El reactor y la torta de catalizador se enjuagaron con THF:agua (1:1, 2 × 40 mL). El filtrado y los enjuagues combinados se concentraron y se les agregó EtOH (500 mL). Después de dos cambios de solvente adicionales con EtOH (2 × 500 mL), el residuo crudo se concentró a presión reducida para dar un residuo (76 g) que se suspendió en EtOH (550 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío (50 mL). La torta húmeda se secó en una estufa de vacío para dar clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (51.2 g, 82%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.44$ min; MS m/z : 303 (M+H)⁺.

Paso D: (R)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



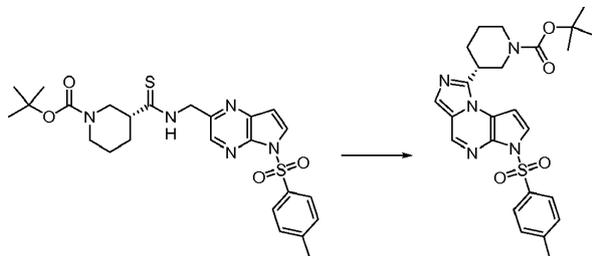
A una solución de clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (5 g, 14.7 mmol) en DCM (78 mL) se le agregó DIEA (7.7 mL, 44.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min seguido de la adición de ácido (*R*)-*N*-Boc-piperidina-3-carboxílico (3.38 g, 14.7 mmol, CNH-Technologies) y HATU (5.61 g, 14.7 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (7.58 g, 94%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.30 min; MS *m/z*: 514 (M+H)⁺.

Paso E: (*R*)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



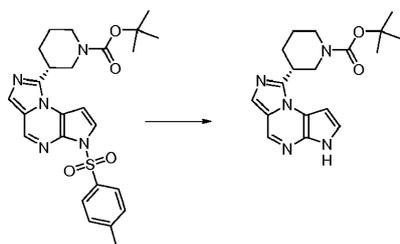
A una solución de (*R*)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (7.58 g, 13.8 mmol) en 1,4-dioxano (130 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (3.37 g, 8.32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (40 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 40 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (5.6 g, 74%, pureza por UV 97%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.60 min; MS *m/z*: 530 (M+H)⁺.

Paso F: (*R*)-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



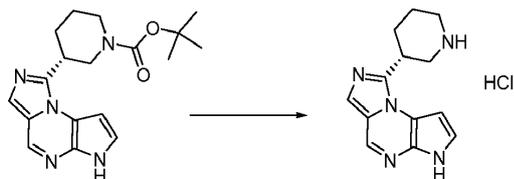
A una solución de (*R*)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.61 g, 10.3 mmol) en 1,4-dioxano (96 mL) se le agregó trifluoroacetato de mercurio (II) (4.38 g, 10.3 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se enjuagó con EtOAc (50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (40 mL) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 40 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-((6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.4 g, 87%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.49 min; MS *m/z*: 496 (M+H)⁺.

Paso G: (*R*)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



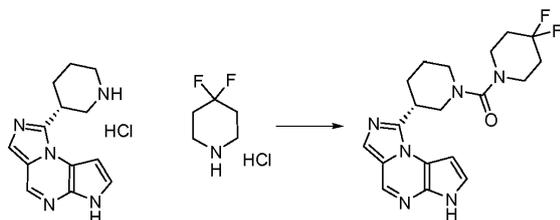
A una solución de (*R*)-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.44 g, 8.96 mmol) en 1,4-dioxano (54 mL) se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 8.9 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron EtOAc (30 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-((6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.80 g, 92%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.85 min; MS *m/z*: 342 (M+H)⁺.

Paso H: clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



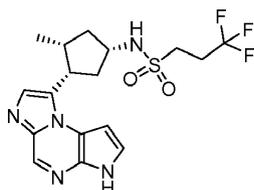
Se cargó un balón con (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.8 g, 8.20 mmol), 1,4-dioxano (24 mL) y HCl (4 N en 1,4-dioxano, 6.2 mL, 24.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó Et₂O (40 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 15 min. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con Et₂O (50 mL) después se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C para dar clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina como un sólido blancuzco (2.4 g, 94%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 0.81 min; MS *m/z* 242 (M+H)⁺.

Paso I: (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona

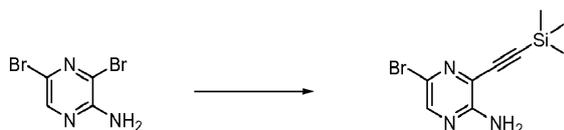


A una solución de clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.24 g, 0.76 mmol) en piridina (7.2 mL) se le agregó CDI (0.14 g, 0.87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 2 h. Se agregó más CDI (0.02 g, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h. A la mezcla de reacción se le agregó clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0.12 g, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 55 °C durante alrededor de 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 2 d. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con agua (2 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (3 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (0.146 g, 49%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.70 min; MS *m/z*: 389 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 7: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida

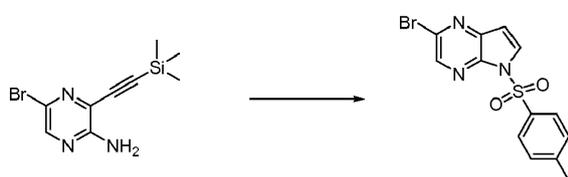


Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etilil)pirazin-2-amina



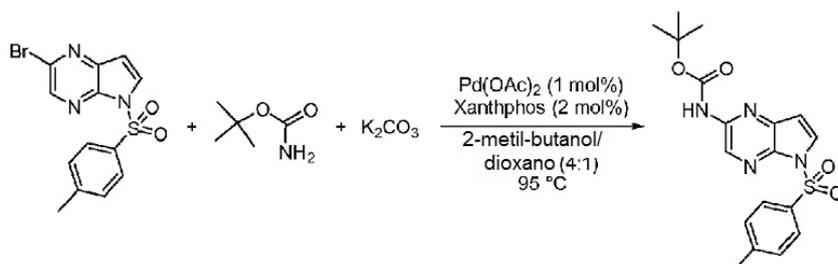
5 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente $-5\text{--}0^\circ\text{C}$ y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL), en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-5\text{--}0^\circ\text{C}$ durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. $30\text{--}60^\circ\text{C}$, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. $30\text{--}60^\circ\text{C}$; 2×60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etynil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

15 Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina



20 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etynil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

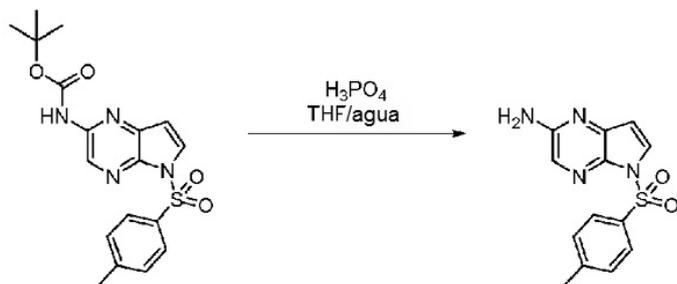
Paso C: 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



30 Se cargaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (30.0 g, 85 mmol), carbamato de *tert*-butilo (14.9 g, 128 mmol), carbonato de potasio de malla 325 (35.3 g, 256 mmol), acetato de paladio (0.19 g, 0.85 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) (0.99 g, 1.70 mmol) en un reactor cilíndrico de tres cuellos de 1 L equipado con un agitador superior, termocupla y condensador de reflujo. Los sólidos se purgaron con argón durante no menos de 120 min. Se cargaron 2-metilbutanol (240 mL) y 1,4-dioxano (60 mL) en otro balón de 500 mL y se purgaron con argón durante no menos de 60 min. La mezcla de solventes se transfirió al matraz de 1 L, utilizando una cánula, bajo una presión positiva de argón, la temperatura se elevó hasta aproximadamente 95°C y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 3 h bajo una presión positiva de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 40°C , se le agregó THF (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite de 2 pulgadas. La mezcla de reacción se dividió en 2 lotes iguales (aproximadamente 200 mL) y cada uno de los lotes se purificó por separado. Cada lote se diluyó con THF (250 mL) y se transfirió a un matraz cilíndrico de 1 L equipado con una barra de agitación magnética. Se agregó una solución de L-cisteína (0.76 g), bicarbonato de potasio (1.52 g) y cloruro de sodio (0.76 g) en agua (250 mL) al matraz anterior y se dejó en agitación durante alrededor de 2-4 h. Se separó la capa acuosa. Se observó la formación de una capa de interfase que se mantuvo con la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL) y se separó la capa acuosa. Se agregó carbón (0.76 g) al matraz, se agitó durante alrededor de 2-4 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite de 2 pulgadas, se enjuagó con THF (30 mL) y se concentró al vacío a aproximadamente 60°C para obtener una

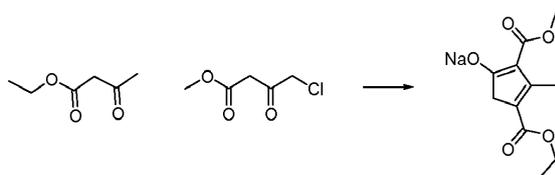
suspensión densa oleosa/sólida. Se agregó una mezcla de isopropanol (50 mL) y heptanos (15 mL) a la suspensión densa oleosa/sólida y se concentró al vacío para obtener un sólido coloreado de amarillo claro. Se agregó isopropanol (90 mL) al sólido, se calentó hasta aproximadamente 60 °C y se mezcló durante alrededor de 1 h. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente con agitación, los sólidos se separaron por filtración, se enjuagaron con heptano (40 mL) y se secaron toda la noche en una estufa de vacío a aproximadamente 50 °C. Los 2 lotes se combinaron para obtener 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (12.87 g) como un sólido coloreado de amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

10 Paso D: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina

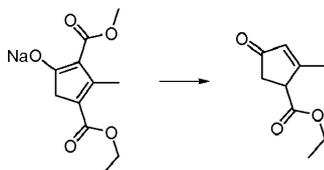


Se cargaron 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (14.0 g, 36.0 mmol) y tetrahidrofurano (28 mL) en un balón de 500 mL que contenía una barra de agitación magnética. Se le agregó ácido fosfórico (10 equiv, 85%, 20.8 ml, 360 mmol) en alrededor de 5 minutos mediante de una aguja y jeringa. Luego de la adición, se produjo efervescencia y se formaron sólidos. La suspensión densa resultante se calentó hasta aproximadamente 65 °C (temperatura del baño); una vez alcanzada la temperatura todos los sólidos se disolvieron. Después de alrededor de 1 h, no hubo más material de partida presente. La mezcla de reacción caliente se diluyó con tetrahidrofurano (115 mL) y después se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Se preparó una solución de fosfato de potasio tribásico (35.3 g, 360 mmol) en agua (145 mL) que se agregó a la mezcla en alrededor de 20 minutos con agitación vigorosa. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de separación utilizando THF y agua. Se separaron las capas y la capa orgánica se transfirió a un balón de 500 mL. Se agregó agua (100 mL) al matraz y las capas orgánicas se eliminaron a presión reducida. Esto dio lugar a una suspensión de sólidos en agua, que se permitió que formara una suspensión densa durante alrededor de 30 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se colocaron en una estufa de vacío para secarlos (temperatura del estufa aproximadamente 50 °C) durante alrededor de 16 horas. Se aisló 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina como un sólido blancuzco (10.1g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.88-7.84 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.4, 2H), 6.55 (d, J=4.0, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

30 Paso E: 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio



En un balón de 12 L, se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 159 g, 3985 mmol) en porciones a THF anhidro en agitación (4004 mL) para dar una suspensión gris. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 5 °C en un baño de agua y sal antes de agregar gota a gota acetoacetato de etilo (506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar) en THF anhidro (200 mL) a través de un embudo de adición en alrededor de 1 h, tiempo durante el cual la temperatura aumentó gradualmente hasta aproximadamente 18 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h y después se le agregó gota a gota una solución de 4-cloroacetoacetato de metilo (230 mL, 1993 mmol, Oakwood) en THF anhidro (200 mL) a través de un embudo de adición en alrededor de 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido anaranjado se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó una mezcla de agua/hielo (2 L). La suspensión se mezcló rotando en un rotavapor sin vacío durante alrededor de 30 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua helada (750 mL). Una vez que la mayor parte del solvente (aproximadamente 90%) fue eliminada, el sólido húmedo se trituró con MeCN (750 mL), se agitó durante alrededor de 30 min y después el sólido se recogió por filtración mientras se lavaba con Et₂O (2 × 500 mL). El sólido se secó al aire durante alrededor de 16 h y después al vacío a aproximadamente 55 °C para dar 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (485 g, 98%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3.95 (c, J= 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (c, J= 2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J= 2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso F: 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo

5

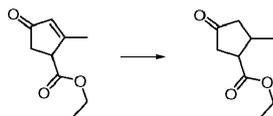
En un balón de 5 L, se calentaron a reflujo 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (485 g, 1954 mmol), KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker) y AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) en tolueno (1200 mL) y agua (1200 mL) durante alrededor de 6 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Después se vertió la mezcla de reacción en un matraz de 12 L y se diluyó con agua (3 L). Se agregó con precaución y en porciones NaHCO_3 sólido (450 g, 5.3 mol) mientras se agitaba durante alrededor de 1 h. Después de alrededor de otros 30 min de agitación, se separó la fase acuosa básica y se extrajo posteriormente con Et_2O (4 × 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 × 500 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (500 mL), se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por destilación al vacío (aproximadamente 92-94 °C a aproximadamente 0.4 mm de Hg) para dar 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (229 g, 69%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

10

15

Paso G: 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo

20



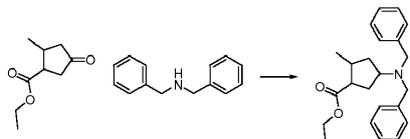
Se agregó EtOAc (580 mL) a un balón cargado con 10% en peso de Pd/C (7.6 g, 7.1 mmol) a aproximadamente 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. Se retiró el baño de enfriamiento y se agregó 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (60.0 g, 357 mmol). Se hizo burbujear hidrógeno gas a través de la mezcla durante alrededor de 5 min y después la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante alrededor de 48 h. Se retiró la fuente de hidrógeno, se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante alrededor de 5 min y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc (500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (59.9 g, 99%) como un líquido amarillo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 4.23-4.14 (m, 2H), 3.18 (ddd, $J=5.6, 6.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=1.7, 5.5, 18.7$ Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.15 (ddd, $J=1.7, 7.9, 18.3$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

25

30

Paso H: 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo

35



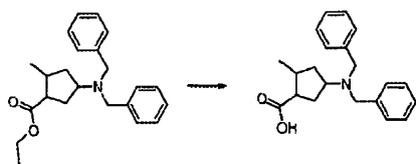
40

Se cargó un balón con 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (10.0 g, 58.8 mmol) y DCE (180 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron gota a gota AcOH (5.7 mL, 100 mmol) y dibencilamina (11.3 mL, 58.8 mmol), resultando en la formación de una suspensión densa. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 10 °C se agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NaHCO_3 acuoso saturado en agitación (300 mL) y se agitó durante alrededor de 20 min. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para dar 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (15.5 g, 75%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (piridina- d_5) δ 7.53 (dd, $J=0.9, 7.9$ Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=7.9, 16.6$ Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=10.5, 22.5$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

45

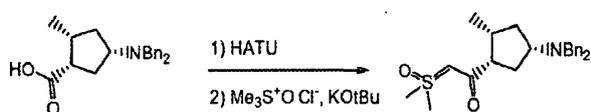
50

Paso I: ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico



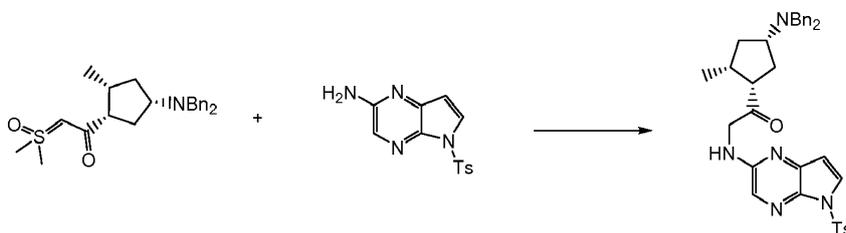
Se disolvió 4-(dibencilamino)-2-metil ciclopentanocarboxilato de etilo (3.65 g, 10.38 mmol) en una mezcla de HCl (acuoso 6 N, 20 mL) y 1,4-dioxano (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 72 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(dibencilamino)-metilciclopentanocarboxílico (3.3 g, 98%) como un sólido amorfo blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.66 min; MS m/z 324 (M+H)⁺. El procedimiento del paso A, Preparación N° 33 se utilizó para dar ácido (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico.

Paso J: 2-(2-metil-4-(dibencilamino)ciclopentil)-dimetilsulfoxonio-2-oxo-etiluro

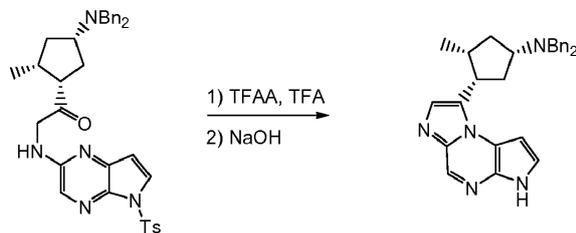


Se agregaron cloruro de trimetilsulfoxonio (26.1 g, 198 mmol), THF (202 ml) y *tert*-butóxido de potasio (23.35 g, 202 mmol) a un matraz con camisa de 500 mL bajo una manta de nitrógeno. La suspensión se agitó durante alrededor de 2 horas a aproximadamente 65 °C antes de ser enfriada hasta aproximadamente 0 °C. En otro matraz, se disolvió ácido (1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (21.4 g, 66.2 mmol) en THF (134 ml). Se agregaron HATU (31.4 g, 83 mmol) y trietilamina (11.53 ml, 83 mmol) y la solución se mezcló durante alrededor de 4 h. Con la suspensión de iluro de azufre mantenida a una temperatura entre aproximadamente 0 y -5°C, la solución de éster activado se filtró y después se agregó gota a gota en alrededor de 3 h a la suspensión de iluro. La suspensión amarilla brillante resultante se agitó durante alrededor de 8 h a aproximadamente 5 °C. Se agregaron agua (340 mL) y THF (30 mL), y la mezcla se agitó durante alrededor de 30 min a aproximadamente 25 °C. Se agregó a la solución cloruro de sodio acuoso (15% p/v, 60 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (15% p/v, 3% mL). La solución se concentró y el aceite crudo se disolvió en metanol (150 mL), se agregó agua (150 mL) a la suspensión densa que se agitó durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente antes de enfriarla hasta aproximadamente 10°C y agitarla toda la noche. El sólido blanco se filtró y se lavó con MeOH/H₂O 1:1 enfriados (20 mL) y agua (60 mL). El sólido se secó en una estufa de vacío para obtener 2-(2-metil-4-(dibencilamino)ciclopentil)-dimetilsulfoxonio-2-oxo-etiluro (23.8 g, 90% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.30 (ddd, J = 15.0, 10.7, 4.6 Hz, 8H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 3.39 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

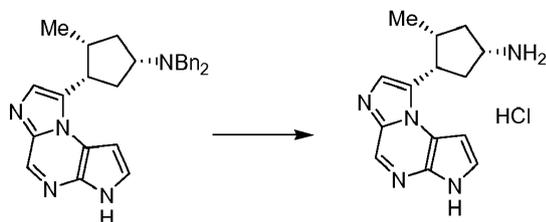
Paso K: 1-((1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona



A un vial de 40 mL, se le agregaron 2-(2-metil-4-(dibencilamino)ciclopentil)-dimetilsulfoxonio-2-oxo-etiluro (4.02 g, 10.1 mmol), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina (2.92 g, 10.1 mmol), y dímero de cloro (1,5-ciclooctadieno)iridio (I) (0.17 g, 0.3 mmol, Alfa Aesar). El recipiente de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 10 min. Al recipiente de reacción se le agregó CH₂Cl₂ desgasificado (13 mL) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 10 min y se agitó bajo atmósfera de N₂ a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 68 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-25% de EtOAc en heptano para dar 1-((1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (8.61 g, 56%) como una espuma tostada. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.91 - 7.80 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 9H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 0.86 (d, J = 7.8 Hz, 3H).

Paso L: (1S,3S,4R)-N,N-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina

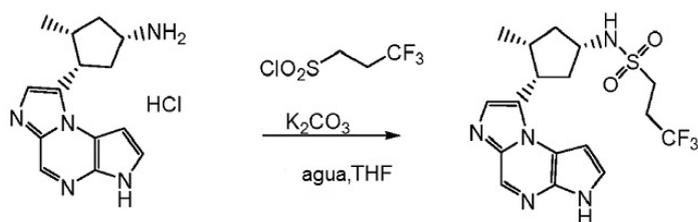
5 A un balón de 250 mL se le agregó 1-((1S,2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (11.2 g, 17.51 mmol) en acetonitrilo (60 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y TFA (2.70 ml, 35.0 mmol), se le agregó TFAA (24.46 ml, 175 mmol). La mezcla resultante se calentó y se agitó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 42 h. La reacción se enfrió después en un baño de hielo y se detuvo con metanol (7 mL). Después de calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante alrededor de 1 h, se vertió en acetato de etilo (100 mL) y carbonato de sodio acuoso (10% p/v, 200 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en THF (120 mL) y se le agregó hidróxido de sodio 2 N (35.0 mL, 70.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C y se agitó durante alrededor de 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le agregaron 2-metil-tetrahidrofurano (100 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con 2-metil-tetrahidrofurano (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se concentró, se disolvió en EtOH (100 mL) y se trató con carbón (500 mg) durante alrededor de 1 h. El carbón se separó por filtración y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se tomó en CHCl₃ (50 mL) se calentó hasta aproximadamente 50 °C y se le agregó heptano (50 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto se recogió, se lavó con CHCl₃:heptano 1:2 (30 mL) y se secó en estufa de vacío para obtener (1S,3S,4R)-N,N-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina como un sólido tostado (5.1 g, 67%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 8H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 4H), 3.41 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.32 - 2.06 (m, 3H), 1.49 - 1.30 (m, 1H), 0.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Paso M: clorhidrato de (1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina

30 A una botella a presión de acero inoxidable de 1.8 L se le agregaron (1S,3S,4R)-N,N-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (49 g, 112 mmol), 10% de Pd(OH)₂/C (20 g, Johnson Matthey) y etanol (750 ml) bajo nitrógeno. El reactor se purgó con nitrógeno y después hidrógeno. El recipiente se presurizó con hidrógeno hasta aproximadamente 30 psig. La mezcla se agitó durante alrededor de 22 h a aproximadamente 50 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un filtro de fibra de vidrio, para eliminar el catalizador. Se le agregó HCl concentrado (12 M, 16.7 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol (100 mL) y EtOAc (100 mL), los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc:EtOH 1:1 (30 mL) y se secaron en una estufa de vacío para obtener clorhidrato de (1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina como un sólido blancuzco (33.3 g, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65 - 8.42 (m, 4H), 7.88 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 31.4, 17.8, 8.8 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 0.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

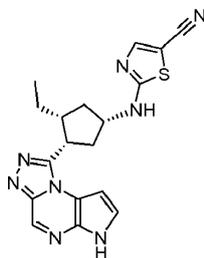
Paso N: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida

45

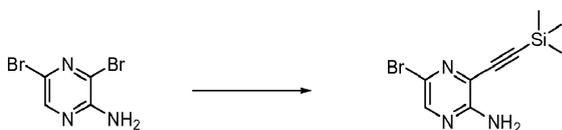


5 A un matraz de 2 L se le agregaron clorhidrato de (1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanimina (248.0 g, 733 mmol), agua (1240 ml), THF (124 ml) y carbón activado (24.12 g) y se agitó durante alrededor de 10 min. La mezcla resultante se filtró a través de Celite enjuagando con una mezcla de agua (100 mL) y THF (24 mL). Se le agregaron carbonato de potasio (668 g, 4836 mmol) y THF (1736 ml) y se agregó una solución de cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (315 g, 1524 mmol, Matrix) en THF (620 ml) en alrededor de 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con THF (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso (3 × 100 mL) y se concentraron hasta aproximadamente 1 L. Se agregó agua lentamente (1770 mL) a aproximadamente 50 °C y la suspensión densa se enfrió hasta aproximadamente 23 °C. Se recogieron los sólidos por filtración, se lavaron con THF al 35% en agua (750 mL) y se secaron en una estufa de vacío. El material crudo se disolvió en MeOH (4.5 L) y se trató con carbón activado (28.3 g). Después de filtrar a través de Celite y enjuagar con MeOH (500 mL), la solución se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1 L y se le agregó lentamente agua (800 mL) a aproximadamente 50 °C, después se enfrió hasta 35 °C cuando se le agregó más agua (360 mL). El producto se recogió por filtración, se lavó con MeOH:agua 1:1 (2 × 350 mL) y se secó en estufa de vacío para obtener *N*-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (215.3 g, 71%) como un sólido cristalino blanco (p.eb. 225 °C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (s a, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.40 (s a, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, *J* = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 1.20 - 0.99 (m, 1H), 0.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

25 **Ejemplo N° 8*:** 2-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)tiazol-5-carbonitrilo

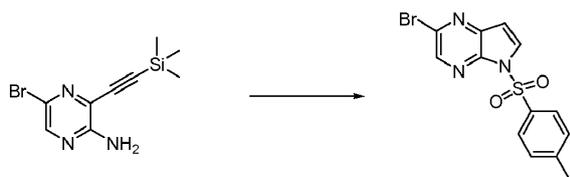


30 **Paso A:** 5-bromo-3-((trimetilsilil)etininil)pirazin-2-amina



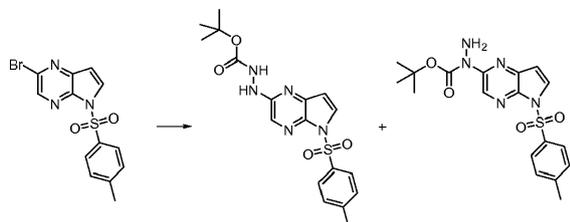
35 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0°C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en el transcurso de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etininil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.51 min; MS *m/z*: 270, 272 (M+H)⁺.

45 **Paso B:** 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



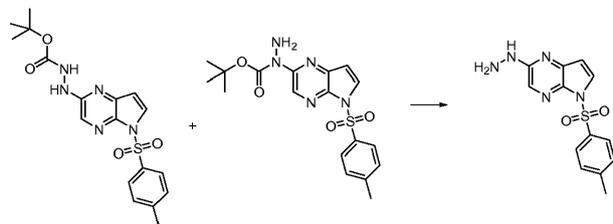
5 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

10 **Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo**



15 A un matraz se le agregó Pd₂(dba)₃ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 10 min. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura × 6 cm de diámetro), cubierta con Celite® (1 cm de altura × 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 × 150 mL). Se agregó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio (400 mL de cada uno), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro (45 g). El aceite marrón se disolvió en DCM (250 mL), se le agregó gel de sílice (200 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de EtOAc en heptano para dar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero principal] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

35 **Paso D: 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina**

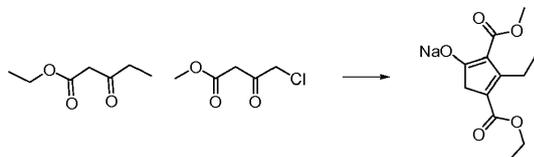


40 A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49.2 g, 122 mmol) en 1,4-dioxano (290 mL) se le agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 226 mL, 902 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 × 50 mL) y después se trituroó con Et₂O (60 mL), se recogió por filtración al vacío y se secó hasta peso constante al vacío para dar 35.6 g de un sólido. El sólido se agitó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (1:1, 400 mL). Después de alrededor de 1 h, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 × 30 mL) y EtOAc (3 × 30 mL), y se secó en una estufa de vacío hasta peso constante para obtener 2-hidrazinil-5-tosil-5H-

*pirrolo[2,3-*b*]pirazina* como un sólido tostado (21.2 g, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.88$ min; MS m/z : 304 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio

5



10

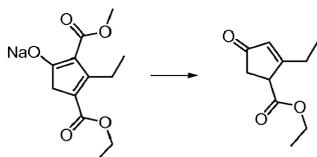
15

20

Se cargó un balón con THF (1.5 L) seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se agregó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente -10 °C y se le agregó gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) en alrededor de 1 h para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h para dar una solución amarilla clara y se le agregó gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) en alrededor de 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 19 h para dar una suspensión rojiza anaranjada. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitado y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtración se enjuagó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante alrededor de 1 h. El sólido se suspendió en Et₂O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et₂O (1.5 L) y se secó al vacío. El sólido resultante se hizo azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et₂O (1 L) y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con Et₂O (500 mL) y se secó el vacío para dar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio (204.2 g, 89%) como un sólido beige: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Paso F: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo

25



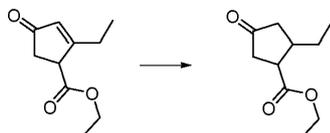
30

35

Se cargó un balón de 5 L con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopentano-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), tolueno (1850 mL) y agua (130 mL). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota a NaHCO₃ (acuoso al 8% p/v, 3.5 L). La mezcla bifásica resultante se extrajo con MTBE (2 × 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 191 g de material crudo que se purificó por destilación al vacío (97-99 °C, 0.600 mm de Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160 g, 69%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

Paso G: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo

40

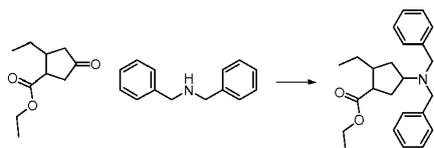


45

50

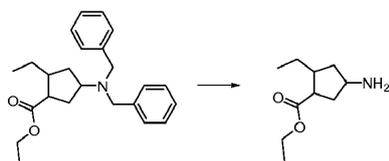
Se cargó un balón con 10% en peso de Pd/C (10 g, 9.4 mmol). El balón se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó EtOAc (400 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se retiró el baño de enfriamiento y se le agregó 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47.8 g, 263 mmol). Se hizo burbujear hidrógeno gas a través de la mezcla durante alrededor de 5 min y después la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante alrededor de 48 h. Se retiró la fuente de hidrógeno, se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante alrededor de 5 min y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc (400 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (aproximadamente una mezcla 9:1 *cis:trans*) (48.0 g, 99%) como un líquido amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H).

Paso H: 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



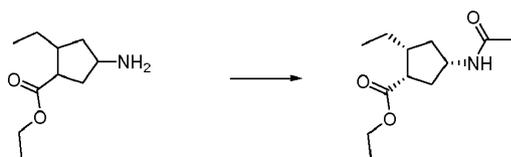
5 Se cargó un balón con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95.9 g, 521 mmol) y DCE (1.8 L). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron gota a gota AcOH (45 mL, 780 mmol) y dibencilamina (120 mL, 625 mmol), resultando en la formación de una suspensión densa. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 10 °C y se le agregó más DCE (500 mL). Se agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (166 g, 781 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado en agitación (1.5 L), seguido de la adición en porciones de NaHCO₃ sólido (175 g). La mezcla se agitó durante alrededor de 2 h y la capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en heptano para dar 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (136.6 g, 72%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.26 min; MS *m/z*: 366 (M+H)⁺

15 Paso I: 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



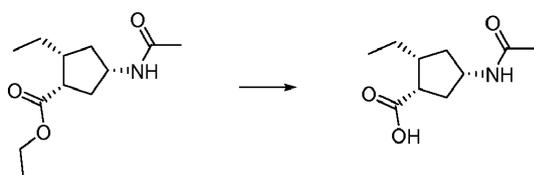
20 A un recipiente que contenía una suspensión densa de 20% en peso de Pd(OH)₂ sobre C (12.9 g, 18.4 mmol) en EtOH (1.0 L) se le agregó 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmol). La reacción se agitó durante alrededor de 90 min a aproximadamente 50 °C bajo aproximadamente 30 psi de hidrógeno. Después de retirar la fuente de hidrógeno, se introdujo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (64.5 g, 99%) como un jarabe amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H).

30 Paso J: (1S,2R,4S)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



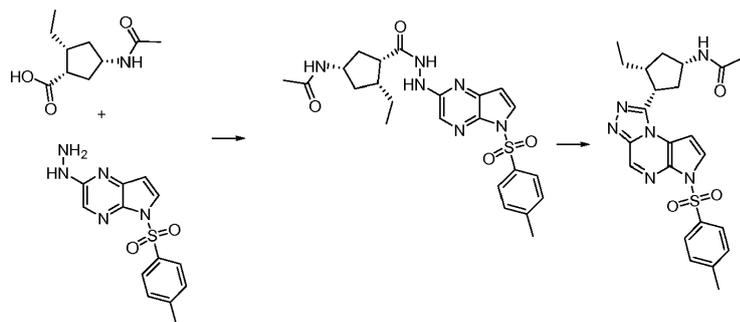
35 Una solución de 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (49.0 g, 264 mmol) en piridina (214 mL, 2645 mmol) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se le agregó anhídrido acético (125 mL, 1322 mmol) y se continuó agitando a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 15 min. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y se le agregaron EtOAc (500 mL) y HCl (acuoso 1 N, 200 mL). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con HCl (acuoso 1 N, 200 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 200 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (150 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Florisil® mientras se lavaba con EtOAc (600 mL), y se concentró a presión reducida para dar un sólido blancuzco (52 g) que se purificó utilizando el Procedimiento general AA (Tabla 2, Método 24, R_t = 8.2 min, o = positivo) para dar (1S,2R,4S)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (20.3 g, 34%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.82 min; MS *m/z*: 228 (M+H)⁺.

45 Paso K: ácido (1S,2R,4S)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxílico



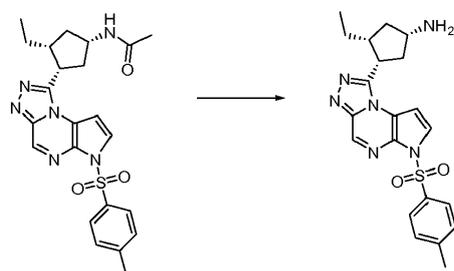
A un matraz que contenía (1*S*,2*R*,4*S*)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (9.44 g, 41.5 mmol) se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 141 mL, 282 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 12 h, la reacción se acidificó hasta aproximadamente pH 1 por adición de HCl acuoso 6 N (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxílico crudo (7.25 g, 88%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.51 min; MS *m/z*: 200 (M-H)⁺.

Paso L: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida

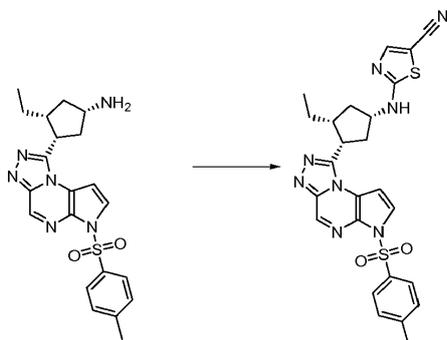


A una mezcla de ácido (1*S*, 2*R*,4*S*)-4-acetamido-2-etilciclopentanocarboxílico (3.03 g, 15.2 mmol) en DCM (90 mL) se le agregó 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (4.20 g, 13.8 mmol, Ejemplo N° 4, paso D), HATU (5.53 g, 14.5 mmol) y TEA (7.72 mL, 55.4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h, la reacción se diluyó con agua (60 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)acetamida (7.0 g, 90%, 87% de pureza) como una espuma tostada: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.96 min; MS *m/z*: 485 (M+H)⁺. A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)-ciclopentil)acetamida (9.40 g, 19.4 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se le agregó TEA (8 mL, 58 mmol) y cloruro de tionilo (1.9 mL, 27.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h, después se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de EtOAc/MeOH/Et₂NH (90:9:1) en EtOAc para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (6.00 g, 66%). LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.03 min; MS *m/z*: 467 (M+H)⁺.

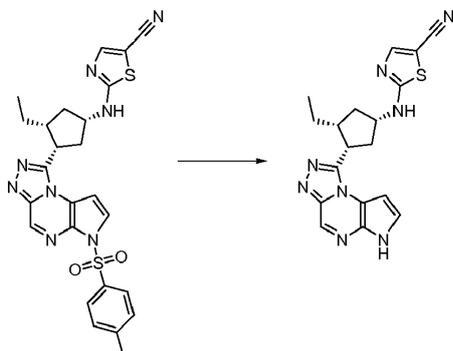
Paso M: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina



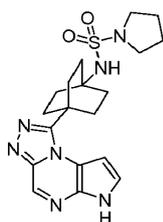
A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetamida (6.0 g, 12.86 mmol, Ejemplo N° 8, paso L) en 1,4-dioxano (78 mL) se le agregó HCl (acuoso 6 N, 75 mL, 450 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). La porción acuosa se extrajo con más DCM (3 × 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de DCM/MeOH/NH₄OH (950:45:5) en DCM para dar (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (3.05 g, 56%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.85 min; MS *m/z*: 425 (M+H)⁺.

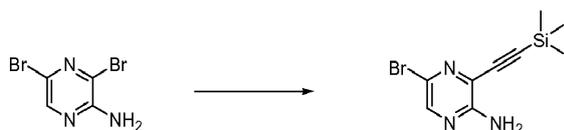
Paso N: 2-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)tiazol-5-carbonitrilo

5 Una mezcla de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.20 g, 0.47 mmol), EtOH (1.3 mL), DIEA (0.33 mL, 1.88 mmol) y 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (0.082 g, 0.56 mmol, Ark Pharm) se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 30 min (250 psi de presión máxima, 5 min de tiempo de rampa máximo, 300 watts de potencia máxima). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se disolvió en DCM (10 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-70% de EtOAc en DCM para dar 2-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)tiazol-5-carbonitrilo (0.21 g, 84%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.53 min; MS m/z: 533 (M+H)⁺.

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

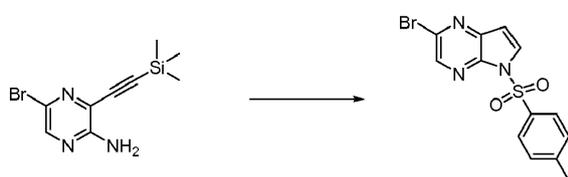
20 Una mezcla de 2-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)tiazol-5-carbonitrilo (0.21 g, 0.39 mmol), 1,4-dioxano (4.5 mL), EtOH (3.5 mL) y Na₂CO₃ (acuoso 2 N, 5.8 mL, 15.7 mmol) se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 por adición de AcOH (0.3 mL), se lavó con agua (2 × 5 mL) y se extrajo con DCM (3 × 5 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para dar 2-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)tiazol-5-carbonitrilo (0.09 g, 60%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.95 min; MS m/z: 379 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 9: N-(4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida**Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina**



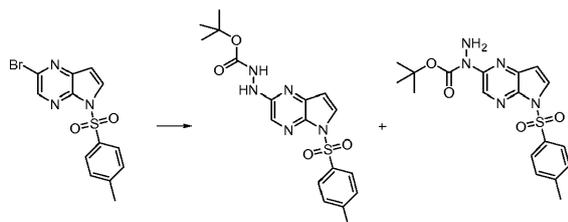
5 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etynil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

15 Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



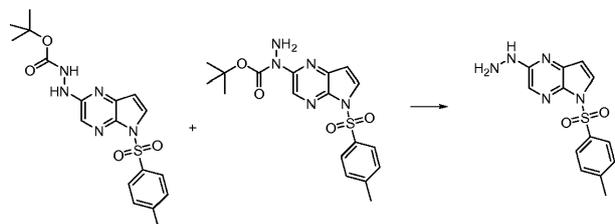
20 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etynil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

30 Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

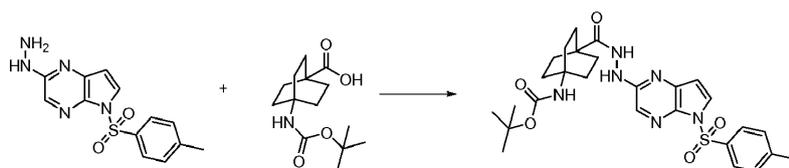


35 A un matraz se le agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante alrededor de 10 min. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C . Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura \times 6 cm de diámetro), cubierta con Celite® (1 cm de altura \times 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3×150 mL). Se agregó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (3×200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio (400 mL de cada uno), se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro (45 g). El aceite marrón se disolvió en DCM (250 mL), se le agregó gel de sílice (200 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de EtOAc en heptano para dar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero principal] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

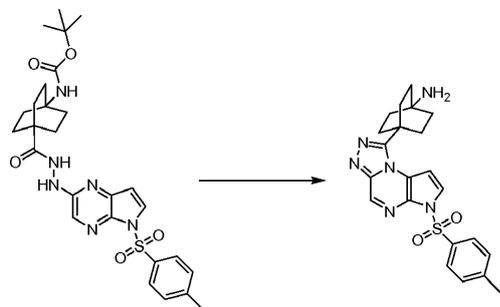
50

Paso D: 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

5 Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 226 mL, 902 mmol) a una mezcla de 2-(5-tosil-5H pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il) hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49.2 g, 122 mmol) en 1,4-dioxano (290 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 × 50 mL) y después se trituroó con Et₂O (60 mL), se recogió por filtración al vacío y se secó hasta peso constante al vacío para dar 35.6 g de un sólido crudo. El sólido se agitó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (1:1, 400 mL). Después de alrededor de 1 h, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 × 30 mL) y EtOAc (3 × 30 mL), y se secó en una estufa de vacío hasta peso constante para obtener 2-*hidrazinil*-5-*tosil*-5H-*pirrolo*[2,3-*b*]pirazina como un sólido tostado (21.2 g, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.88 min; MS *m/z*: 304 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo

20 Se cargó un balón con 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (3.75 g, 11.1 mmol), ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo [2.2.2]octano-1-carboxílico (3.0 g, 11 mmol, Prime Organics), HATU (4.23 g, 11.1 mmol), TEA (6.2 mL, 44 mmol) y DCM (65 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se separaron las capas del filtrado y la capa acuosa se extrajo con más DCM (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 50 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en DCM para obtener 4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido amorfo marrón (5.38 g, 87%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.40 min; MS *m/z* 555 (M+H)⁺.

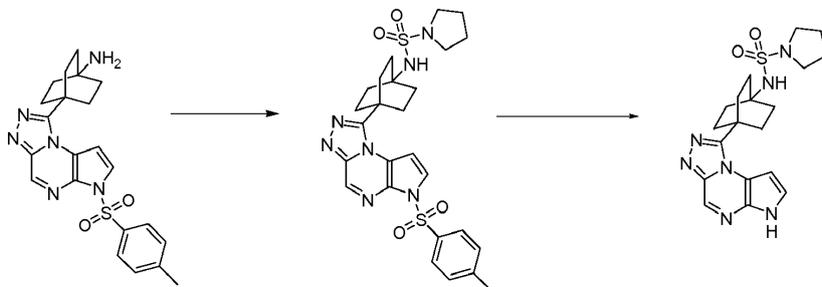
Paso F: 4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina

35 A una solución de 4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)-biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (6.1 g, 11.0 mmol) y TEA (6.1 mL, 44.0 mmol) en 1,4-dioxano (110 mL) se le agregó SOCl₂ (2.0 mL, 27.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 50 mL). La porción acuosa se filtró para dar 4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina como un sólido marrón (1.17 g, 24%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.28 min; MS *m/z*: 437 (M+H)⁺. El filtrado restante se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica combinada se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(6-tosil-6H-pirrolo [2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo crudo (3.5 g). El material protegido con Boc, crudo, se disolvió en 1,4-dioxano (38 mL) y se le agregó

HCl (4 N en 1,4-dioxano, 8 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 3 h. El precipitado formado se filtró, se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 20 mL). Se separaron las capas y la porción orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar más 4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina como un sólido marrón (2.3 g, 50% en 2 pasos): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.28 min; MS m/z: 437 (M+H)⁺.

5

Paso G: N-(4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida



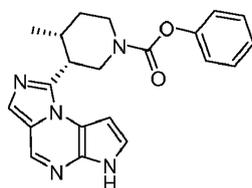
10

Se cargó un balón con 4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.12 g, 0.28 mmol) y DIEA (0.48 mL, 2.8 mmol) en DMA (2.75 mL). Se agregó gota a gota cloruro de pirrolidina-1-sulfonyl (0.07 g, 0.41 mmol, Matrix) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se agregó K₂CO₃ (0.190 g, 1.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar N-(4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida, que se disolvió en NaOH (acuoso 1 N, 1.10 mL, 1.10 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL) y se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 1 h. El material crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa (Tabla 2, Método I) para dar N-(4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (0.042 g, 37%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.81 min; MS m/z 416 (M+H)⁺.

15

20

Ejemplo N° 10*: (3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de fenilo



25

Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina



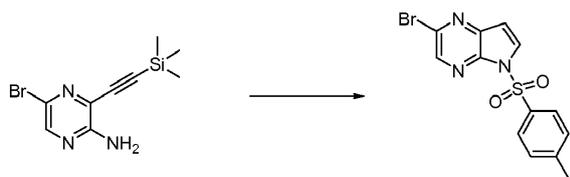
30

A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0°C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.51 min; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

35

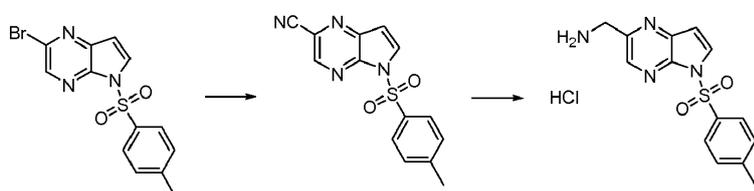
40

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina



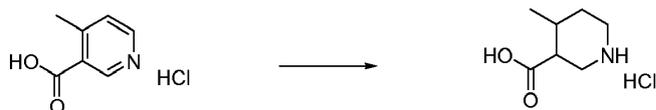
5 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

Paso C: clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



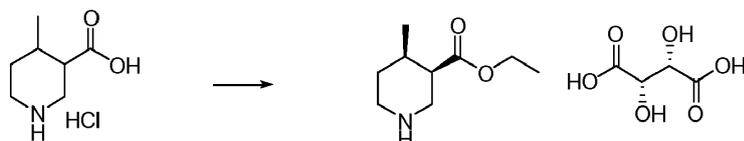
15 Se cargó un reactor de 5 L con 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (98.8 g, 281 mmol), polvo de zinc (3.50 g, 53.3 mmol), trifluoroacetato de paladio (II) (4.0 g, 12 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (9.8 g, 24.7 mmol). El matraz se equipó con un dispositivo para adición de polvo en el cual se colocó cianuro de zinc (10.0 g, 157 mmol) para ser agregado en un paso posterior. El recipiente se purgó con argón durante no más de alrededor de 30 min y después se agregó al reactor DMA asperjado con argón (2 L). La mezcla se agitó y se calentó hasta aproximadamente 50 °C mientras se mantenía una atmósfera de argón. La solución marrón oscura resultante se calentó posteriormente hasta aproximadamente 95 °C mientras se le añadía en porciones cianuro de zinc, desde el dispositivo de adición de polvo, en alrededor de 15 min. Una vez que se llegó a aproximadamente 95 °C, la mezcla marrón se agitó durante alrededor de 16 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, lo que produjo la precipitación de sales. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un auxiliar de filtración y la torta de filtración se lavó con DMA (20 mL). Se agregó una solución del producto crudo en DMA agua fría (<10 °C) (16 L) y se agitó durante alrededor de 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó nuevamente con agua (1 L). La torta húmeda resultante se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 50 °C. El sólido crudo se disolvió en DCM (1.5 L) y posteriormente se secó en MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se pasó a través de una almohadilla de sílice (140 g), usando DCM como el eluyente hasta que sólo se detectaron predominantemente impurezas eluyendo de la almohadilla. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido crudo se trituró con MeOH/DCM (4:1, 10 volúmenes de solvente por gramo de sólido crudo) a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (300 mL). El producto se secó en una estufa de vacío para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbonitrilo (58.8 g, 70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). Se cargó un reactor a presión, de acero inoxidable 316, de 2 L con 5% en peso de Pd/C (15.4 g de material humedecido con agua al 63.6% en peso, 5.6 g en base seca, 2.6 mmol Johnson Matthey A503032-5), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbonitrilo (55 g, 184 mmol), THF (1.1 L), agua desionizada (165 mL), HCl (acuoso al 37% en peso, 30 mL, 369 mmol) y quinolina (1.1 mL, 9.0 mmol). El recipiente se purgó, se presurizó y se mantuvo a 40 psi con hidrógeno suministrado desde un depósito a alta presión. La mezcla se agitó vigorosamente a aproximadamente 25 °C. Después de alrededor de 5 h el reactor se ventiló y se purgó con nitrógeno para eliminar la mayor parte del hidrógeno disuelto, y la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El reactor y la torta de catalizador se enjuagaron con THF:agua (1:1, 2 × 40 mL). El filtrado y los enjuagues combinados se concentraron y se les agregó EtOH (500 mL) que luego se eliminó a presión reducida. Después de dos azeótropos adicionales usando EtOH (2 × 500 mL), el residuo crudo se concentró a presión reducida para dar un residuo (76 g) que se suspendió en EtOH (550 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío (50 mL). La torta húmeda se secó en una estufa de vacío para dar clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (51.2 g, 82%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.44$ min; MS m/z : 303 (M+H)⁺.

Paso D: clorhidrato de ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico



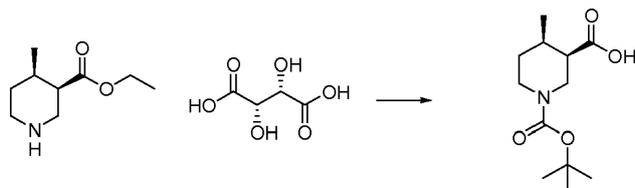
Se agregó AcOH (380 mL) a clorhidrato de ácido 4-metilnicotínico (50.5 g, 291 mmol, Maybridge) y PtO₂ (5.05 g, 22.2 mmol, Johnson Matthey) en un reactor de acero inoxidable de 600 mL. La mezcla se agitó bajo 220 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. La solución sobrenadante se filtró a través de una membrana de nailon y se enjuagó con suficiente AcOH hasta que sólo permaneció el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite claro que solidificó al enfriar hasta temperatura ambiente para dar ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico crudo con AcOH como excipiente (88.94 g, 170%): LC/MS (Tabla 1, Método b) Rt = 0.44 min; MS m/z: 144 (M+H)⁺,

Paso E: (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (3R,4R)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo



Se disolvió clorhidrato de ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico racémico crudo (~70% de pureza química, aproximadamente 15:1 cis:trans) en AcOH (2:1, 300 g) en EtOH (1500 mL) y se asperjó con HCl (gas) durante alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se equipó con un globo para permitir la expansión y después se calentó hasta aproximadamente 85 °C. Después de alrededor de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un jarabe denso que contenía clorhidrato de 4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo racémico (260 g). A este éster se le agregó CHCl₃ (1000 mL) seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL) y NH₄OH (acuoso al 15%, 500 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo posteriormente con CHCl₃ (1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío para dar 4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo crudo (200 g) como un aceite. A una suspensión densa de ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccínico (150 g, 1001 mmol) en MeOH (200 mL) se le agregó una solución de 4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo crudo (200 g, 1168 mmol) en EtOAc (3000 mL). La mezcla se agitó rápidamente durante alrededor de 3 h y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar la sal de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato como un sólido blanco (245 g) (aproximadamente 15:1 cis:trans, er = 48:52 para los estereoisómeros cis). Los sólidos se disolvieron en MeOH (1000 mL) y se les agregó lentamente EtOAc (3000 mL) hasta que comenzaron a formarse sólidos. Después de alrededor de 30 min, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron parcialmente al vacío para dar una mezcla estereoenriquecida que contenía (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (3R,4R)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (145 g) (aproximadamente 15:1 cis:trans, er = 60:40 para los enantiómeros (3R, 4R):(3S, 4S)). Los sólidos anteriores se disolvieron en MeOH (1000 mL) y se dividieron en cuatro lotes. Cada lote (250 mL) se diluyó con MeOH (500 mL) y se agregó lentamente EtOAc (3000 mL) a la solución hasta que se formaron sólidos. Después de alrededor de 4-15 h, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar múltiples lotes de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (3R,4R)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo parcialmente resuelto, éstos se combinaron y se disolvieron en MeOH (1000 mL) y se les agregó EtOAc (4000 mL) lentamente. Después de agitar durante alrededor de 1 h los sólidos se recogieron por filtración para dar (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (3R,4R)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (4.5 g) (aproximadamente 15:1 cis:trans, er = 98:2 para los enantiómeros (3R, 4R):(3S, 4S)), LC analítica quiral (Tabla 2, Método 30) isómero secundario Rt = 12.2 min; MS m/z: 343 (M+(2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato +Na)⁺; isómero principal Rt = 10.6 min; MS m/z: 343 (M+(2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato + Na)⁺

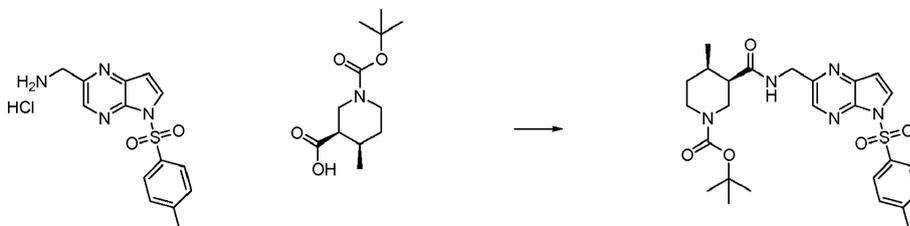
Paso F: Ácido (3R,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico



A un matraz cargado con (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (3R,4R)-4-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (36.9 g, 115 mmol) se le agregó una solución de HCl (acuoso 6 N, 191 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 90 °C. Después de alrededor de 4 h la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se le agregó NaHCO₃ (122 g, 1148 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (37.6 g, 172 mmol) seguido de una mezcla de 1,4-dioxano (500 mL) y agua (500 mL). Después de alrededor de 2 h, se agregaron a la mezcla de

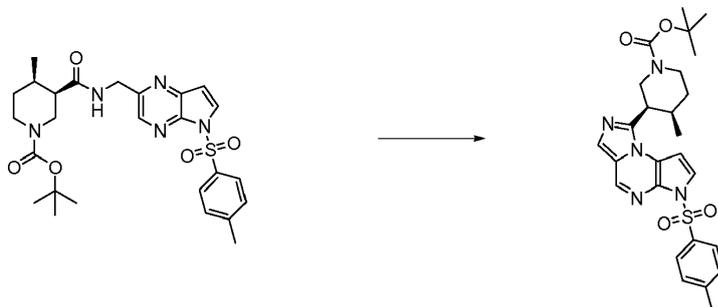
reacción Et₂O (500 mL) y agua (500 mL). El pH se ajustó hasta aproximadamente 4 con HCl acuoso 1 N. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en heptano y se filtró para dar ácido (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (25 g, 89%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.90 min; MS *m/z*: 244 (M+H)⁺.

5 **Paso G: (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



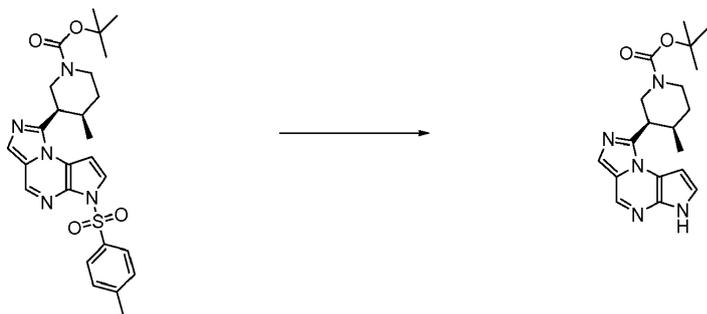
10 A una suspensión de clorhidrato de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (34.0 g, 100 mmol, Ejemplo N° 5, paso C), ácido (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (24.43 g, 100 mmol) y HATU (38.2 g, 100 mmol) en DCM (700 mL) se le agregó DIEA (52.6 mL, 301 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 45 min. La reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g) utilizando 33-100% de EtOAc en heptano para dar (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (53 g, 96%) como una espuma amarilla pálida: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.40 min; MS *m/z*: 528 (M+H)⁺.

20 **Paso H: (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



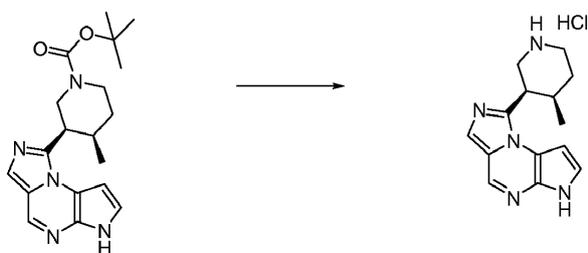
25 Una mezcla de (3*R*,4*R*)-4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (53 g, 100 mmol) y reactivo de Lawesson (22.4 g, 55.2 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y después se particionó entre EtOAc (1000 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (700 mL). La capa orgánica se lavó con más NaHCO₃ acuoso saturado (700 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (500 mL) y después se le agregó trifluoroacetato de mercurio (II) (54.0 g, 127 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se particionó entre Na₂S₂O₃ acuoso saturado (500 mL)/agua (500 mL) y DCM (1000 mL). Las capas se filtraron a través de Celite® y la almohadilla de Celite® se lavó con DCM (500 mL). Se separaron las capas combinadas y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (800 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (330 g) utilizando 0-40% de EtOAc en DCM para dar (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40.5 g, 79%) como una espuma amarilla: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.62 min; MS *m/z*: 510 (M+H)⁺.

40 **Paso I: (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



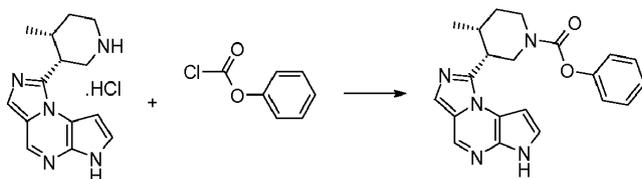
5 A una solución de (3*R*,4*R*)-4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 g, 78 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL) se le agregó NaOH (acuoso 1 N, 157 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se particionó con HCl (acuoso 4 N, 50 mL) y se extrajo con DCM (2 × 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (400 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (330 g) utilizando 1-5% de MeOH en DCM para dar (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 g, 99%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.00 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺.

Paso J: clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



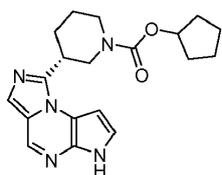
15 A una solución de (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (27.9 g, 78 mmol) en 1,4-dioxano (400 mL) se le agregó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 58.9 mL, 235 mmol). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y después se filtró, se lavó con 1,4-dioxano (100 mL) seguido de Et₂O (100 mL) para dar clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (20.6 g, 89%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.27 min; MS *m/z*: 256 (M+H)⁺.

Paso K: (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de fenilo

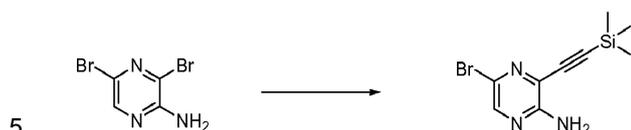


25 A una solución de clorhidrato de 1-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.06 g, 0.21 mmol) en MeCN (1 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó TEA (0.06 mL, 0.41 mmol), THF (0.6 mL) y DMAP (0.006 g, 0.050 mmol), después cloroformiato de fenilo (0.026 mL, 0.206 mmol) y se agitó durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM (3 mL) y se lavó con agua (2 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con agua (2 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método g) para dar (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de fenilo (0.010 g, 11%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.95 min; MS *m/z* 376 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 11*: (R)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de ciclopentilo

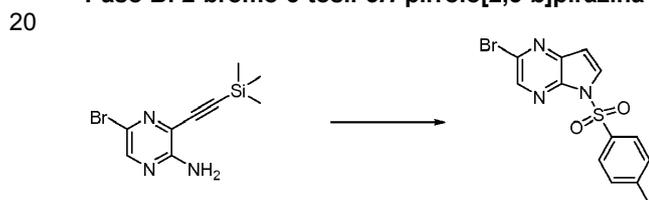


Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina



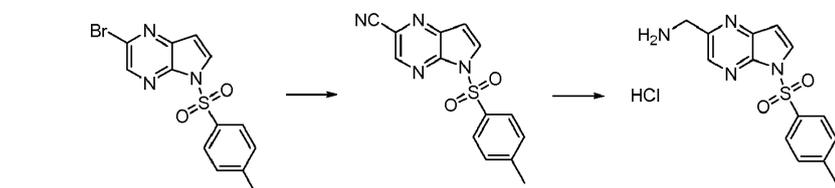
A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en el transcurso de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

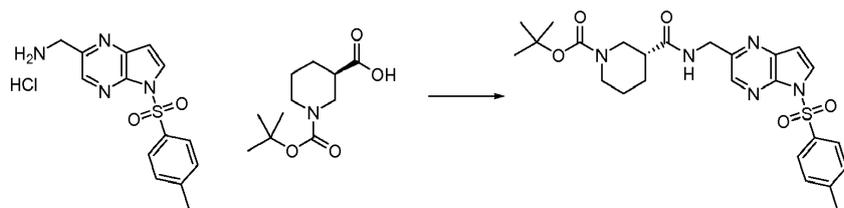
Paso C: clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina



Se cargó un reactor de 5 L con 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (98.8 g, 281 mmol), polvo de zinc (3.50 g, 53.3 mmol), trifluoroacetato de paladio (II) (4.0 g, 12 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (9.8 g, 24.7 mmol). El matraz se equipó con un dispositivo para adición de polvo en el cual se colocó cianuro de zinc (10.0 g, 157 mmol) para ser agregado en un paso posterior. El recipiente se purgó con argón durante no más de alrededor de 30 min y después se agregó DMA asperjado con argón (2 L) al reactor. La mezcla se agitó y se calentó hasta aproximadamente 50°C mientras se mantenía una atmósfera de argón. La solución marrón oscura resultante se calentó posteriormente hasta aproximadamente 95°C mientras se le añadía en porciones cianuro de zinc, desde el dispositivo de adición de polvo, en alrededor de 15 min. Una vez que se llegó a aproximadamente 95°C , la mezcla marrón se agitó durante alrededor de 16 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, lo que produjo la precipitación de sales. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un auxiliar de filtración y la torta de filtración se lavó con DMA (20 mL). Se agregó una solución del producto crudo en DMA a agua

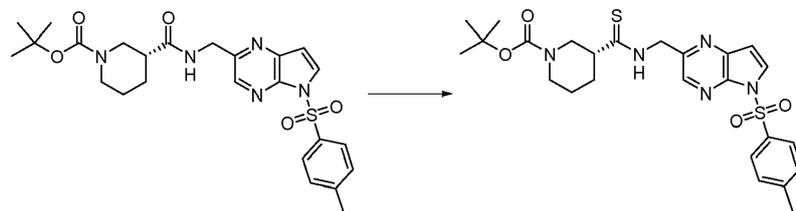
fría (<10 °C) (16 L) y se agitó durante alrededor de 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó nuevamente con agua (1 L). La torta húmeda resultante se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 50°C. El sólido crudo se disolvió en DCM (1.5 L) y posteriormente se secó en MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se pasó a través de una almohadilla de sílice (140 g), se lavó con solvente adicional hasta que sólo se detectaron predominantemente impurezas eluyendo de la almohadilla. El solvente se eliminó y el sólido crudo se trituró con MeOH/DCM (4:1, 10 volúmenes de solvente por gramo de sólido crudo) a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (300 mL). El producto se secó en una estufa de vacío para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbonitrilo (58.8 g, 70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). Se cargó un reactor a presión, de acero inoxidable 316, de 2 L con 5% en peso de Pd/C (15.4 g de material humedecido con agua al 63.6% en peso, 5.6 g en base seca, 2.6 mmol, Johnson Matthey A503032-5), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbonitrilo (55 g, 184 mmol), THF (1.1 L), agua desionizada (165 mL), HCl (acuoso al 37% en peso, 30 mL, 369 mmol) y quinolina (1.1 mL, 9.0 mmol). El recipiente se purgó, se presurizó y se mantuvo a 40 psi con hidrógeno suministrado desde un depósito a alta presión. La mezcla se agitó vigorosamente a aproximadamente 25 °C. Después de alrededor de 5 h el reactor se ventiló y se purgó con nitrógeno para eliminar la mayor parte del hidrógeno disuelto, y la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El reactor y la torta de catalizador se enjuagaron con THF:agua (1:1, 2 × 40 mL). El filtrado y los enjuagues combinados se concentraron y se les agregó EtOH (500 mL). Después de dos cambios de solvente adicionales con EtOH (2 × 500 mL), el residuo crudo se concentró a presión reducida para dar un residuo (76 g) que se suspendió en EtOH (550 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío (50 mL). La torta húmeda se secó en una estufa de vacío para dar clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (51.2 g, 82%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.44 min; MS m/z: 303 (M+H)⁺.

Paso D: (R)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



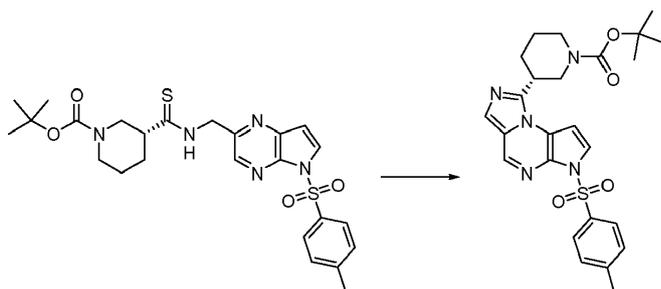
Se agregó DIEA (7.7 mL, 44.3 mmol) a una solución de clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (5 g, 14.7 mmol) en DCM (78 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min seguido de la adición de ácido (R)-N-Boc-piperidina-3-carboxílico (3.38 g, 14.7 mmol, CNH-Technologies) y HATU (5.61 g, 14.7 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 1 h, después se le agregó agua (30 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (R)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo crudo (7.58 g, 94%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.30 min; MS m/z: 514 (M+H)⁺.

Paso E: (R)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



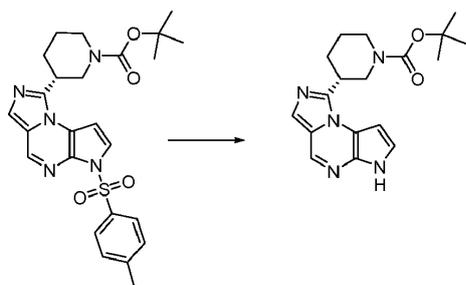
A una solución de (R)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (7.58 g, 13.8 mmol) en 1,4-dioxano (130 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (3.37 g, 8.32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (40 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 40 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (R)-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5.6 g, 74%, pureza por UV 97%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.60 min; MS m/z: 530 (M+H)⁺.

Paso F: (R)-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



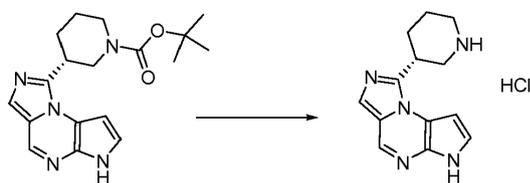
5 A una solución de (*R*)-3-((5-tosilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamotioil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.61 g, 10.3 mmol) en 1,4-dioxano (96 mL) se le agregó trifluoroacetato de mercurio (II) (4.38 g, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se enjuagó con EtOAc (50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (40 mL) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 40 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-((6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.4 g, 87%): LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 2.49 min; MS *m/z*: 496 (M+H)⁺.

Paso G: (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



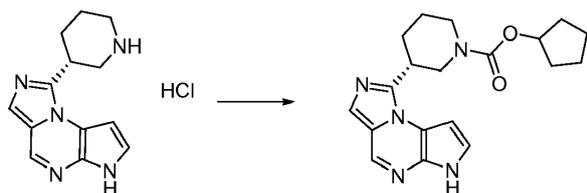
15 A una solución de (*R*)-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.44 g, 8.96 mmol) en 1,4-dioxano (54 mL) se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 8.9 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron EtOAc (30 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.80 g, 92%): LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 1.85 min; MS *m/z*: 342 (M+H)⁺.

Paso H: clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



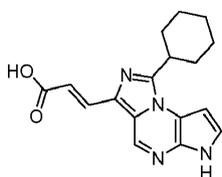
30 Se cargó un balón con (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.8 g, 8.20 mmol), 1,4-dioxano (24 mL) y HCl (4 N en 1,4-dioxano, 6.2 mL, 24.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó Et₂O (40 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 15 min. El sólido se recogió por filtración al vacío mientras se lavaba con Et₂O (50 mL) y después se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C para dar clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (2.4 g, 94%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 0.81 min; MS *m/z*: 242 (M+H)⁺.

Paso I: (*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de ciclopentilo

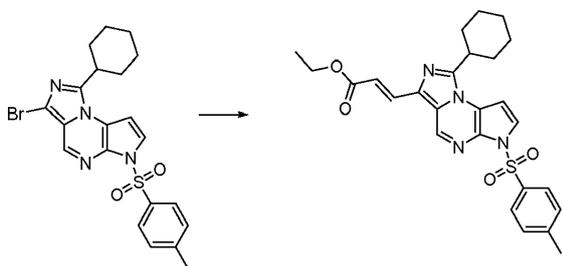


5 A una solución de clorhidrato de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.06 g, 0.19 mmol) en THF (1 mL) se le agregó TEA (0.08 mL, 0.57 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min. A la mezcla de reacción se le agregó cloroformiato de ciclopentilo (0.02 mL, 0.15 mmol, Waterstone) y la mezcla se agitó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para obtener (*R*)-3-((6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de ciclopentilo (0.015 g, 21%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.87 min; MS *m/z*: 354 (M+H)⁺.

15 Ejemplo N° 12: ácido (*E*)-3-(1-ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)acrílico

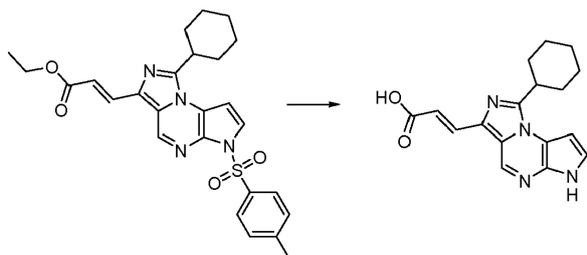


Paso A: (*E*)-3-(1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)acrilato de etilo



20 A una solución de 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.026 g, 0.056 mmol, Preparación N° MM.1) y aducto de PdCl₂(dppf)•DCM (0.005 g, 0.006 mmol) en THF (1 mL) se le agregó (*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de etilo (0.052 g, 0.23 mmol) y Na₂CO₃ (0.021 g, 0.20 mmol) seguido de agua (0.25 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 65 °C. Después de alrededor de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con 20-80% de EtOAc:DCM (1:1) en heptano para dar (*E*)-3-(1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)acrilato de etilo (0.045 g, 70%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.15 min; MS *m/z*: 493 (M+H)⁺.

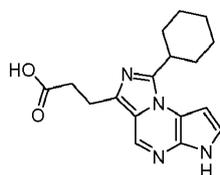
30 Paso B: ácido (*E*)-3-(1-ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)acrílico



35 A una solución de (*E*)-3-(1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)acrilato de etilo (0.064 g, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 1.30 mL, 2.60 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 65 °C. Después de alrededor de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta aproximadamente pH 1 con HCl

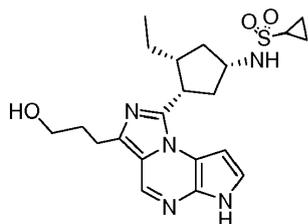
concentrado. La mezcla se concentró parcialmente al vacío para eliminar el 1,4-dioxano y el sólido amarillo resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido (*E*)-3-(1-ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)acrilico (0.015 g, 37.2%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.85$ min; MS m/z : 311 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo N° 13: ácido (*E*)-3-(1-ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)propanoico**



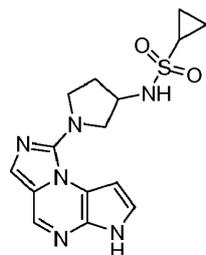
10 A una solución de 3-(1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)propanoato de etilo (0.031 g, 0.063 mmol, preparado utilizando **W** del Ejemplo N° 12, paso A) en 1,4-dioxano (3 mL) se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 1.57 mL, 3.13 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 65 °C. Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta aproximadamente pH 1 con HCl acuoso 1 N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con 2-10% de MeOH en DCM para dar ácido 3-(1-ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-3-il)propanoico (0.005 g, 26%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.68$ min; MS m/z : 313 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo N° 14*: N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(3-hidroxiopropil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida**



25 A una solución de N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-alil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.090 g, 0.16 mmol, preparada utilizando **H** con la Preparación N° 12, la Preparación N° Z.1, HATU y DIEA, y **Q** con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II)) en THF (3 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó BH₃·DMS (2 M en THF, 0.040 mL, 0.079 mmol). Después de alrededor de 2 h, se agregó más BH₃·DMS (2 M en THF, 0.040 mL, 0.079 mmol) a la mezcla de reacción. Después de alrededor de 6 h totales, se agregó a la mezcla de reacción una solución premezclada a de H₂O₂ (acuoso al 30%, 0.324 mL, 3.17 mmol) y NaOH (acuoso 2 N, 0.793 mL, 1.58 mmol). Después de agitar durante alrededor de 15 h, se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con EtOAc para dar N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(3-hidroxiopropil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.025 g, 37%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.70$ min; MS m/z : 432 (M+H)⁺.

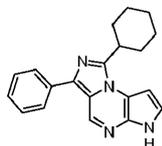
35 **Ejemplo N° 15: N-(1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida**



40 A una solución de 1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.175 g, 0.511 mmol, Ejemplo N° D.1.42) en DCM (10 mL) se le agregó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1.28 mL, 5.11 mmol). Después de alrededor de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (10 mL) y se agregó DIEA (0.446 mL, 2.56 mmol) a la mezcla de reacción dando lugar a una mezcla prácticamente homogénea. A la mezcla se le agregó cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.079 g, 0.56 mmol). Después de alrededor de 2 h a temperatura ambiente, se le agregó más cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.079 g, 0.56 mmol).

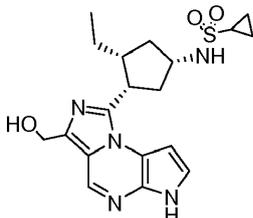
Después de alrededor de 6 h a temperatura ambiente, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 50-90% de MeCN en DCM para dar *N*-(1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropano-sulfonamida (0.125 g, 70%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.42 min; MS *m/z*: 347 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 16: 1-ciclohexil-3-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



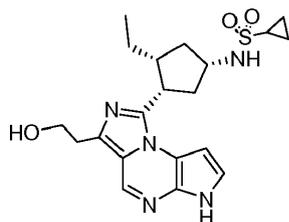
A una solución de 3-bromo-1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.27 g, 0.056 mmol, Preparación N° MM.1) y aducto de PdCl₂(dppf)•DCM (0.0046 g, 0.0056 mmol) en THF (1 mL) se le agregó una solución de ácido fenilborónico (0.12 g, 0.098 mmol) y Na₂CO₃ (0.009 g, 0.084 mmol) en agua (0.25 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (5 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (5 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) y se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 1 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 65 °C. Después de alrededor de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron HCl (acuoso 1 N, 3 mL) y EtOAc (5 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con 20-80% de EtOAc en DCM para dar 1-ciclohexil-3-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.005 g 28%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.75 min; MS *m/z*: 317 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 17*: N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(hidroximetil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



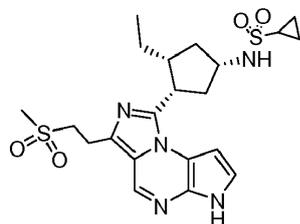
A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3-*alil*-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.17 g, 0.299 mmol, preparada utilizando **H** con la Preparación N° 12, la Preparación N° Z.1, HATU y DIEA, y **Q** con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II)) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1.7 mL) se le agregó peryodato de sodio (0.26 g, 1.2 mmol) seguido de tetróxido de osmio (al 4% en peso en agua, 0.117 mL, 0.015 mmol). Después de alrededor de 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (aproximadamente 50 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aldehído crudo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se agregó NaBH₄ (0.023 g, 0.599 mmol) a la mezcla de reacción. Después de alrededor de 2 h a temperatura ambiente, se le agregó HCl (acuoso 1 N, aproximadamente 3 mL). Después de agitar durante alrededor de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El alcohol crudo se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 1.5 mL, 2.99 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (30 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-50% de MeCN en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(hidroximetil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.007 g, 6%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.59 min; MS *m/z*: 404 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 18: N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(2-hidroxietil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



5 A una solución de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-allyl-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-yl)-4-ethylcyclopentyl)cyclopropanosulfonamida (0.170 g, 0.299 mmol, preparada utilizando **H** con la Preparación N° 12, la Preparación N° Z.1, HATU y DIEA, **Q** con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II)) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1.67 mL) se le agregó peryodato de sodio (0.26 g, 1.198 mmol) seguido de tetróxido de osmio (al 4% en peso en agua, 0.12 mL, 0.015 mmol). Después de alrededor de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (aproximadamente 50 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El aldehído crudo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se agregó NaBH₄ (0.023 g, 0.60 mmol) a la mezcla de reacción. Después de alrededor de 2 h a temperatura ambiente, se agregó HCl (acuoso 1 N, aproximadamente 3 mL) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante alrededor de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El alcohol crudo se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se le agregó NaOH (acuoso 2 N, 1.50 mL, 2.99 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (30 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 5% de MeOH en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(2-hidroxi-2-propil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-yl)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.025 g, 20%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.67 min; MS *m/z*: 418 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo N° 19*:** *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(2-(metilsulfonil)etil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-yl)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



25 A una solución de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-allyl-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-yl)-4-ethylcyclopentyl)cyclopropanosulfonamida (0.28 g, 0.48 mmol, preparada utilizando **H** con la Preparación N° 12, la Preparación N° Z.1, HATU y DIEA, **Q** con reactivo de Lawesson y trifluoroacetato de mercurio (II)) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1.5 mL) se le agregó peryodato de sodio (0.21 g, 0.97 mmol) seguido de tetróxido de osmio (al 4% en peso en agua, 0.19 mL, 0.024 mmol). Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El aldehído crudo se disolvió en EtOAc (5 mL) y se agregó NaBH₄ (0.18 g, 4.8 mmol) a la mezcla de reacción. Después de alrededor de 4 h, se agregaron a la mezcla de reacción HCl (acuoso 1 N, 10 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM para dar alcohol crudo (0.061 g).

30 A una solución del alcohol crudo en DCM (1 mL) se le agregó DIEA (0.047 mL, 0.27 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.0092 mL, 0.12 mmol). Después de alrededor de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se diluyó con DMF (1.0 mL). Se agregó metanotiolato de sodio (0.075 g, 1.1 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 15 h, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 50 °C.

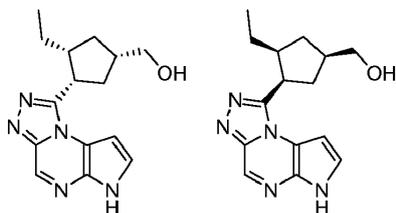
35 Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 20-80% de MeCN en DCM. Las fracciones que contenían el tioéter se combinaron y se concentraron al vacío. El tioéter crudo se disolvió en DCM (1 mL) y se trató con sal de tetrabutilamonio OXONE® (0.114 g, 0.320 mmol). Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO (1 mL) y se concentró parcialmente al vacío para eliminar el DCM. La mezcla cruda se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método k). Las fracciones que contenían la sulfona deseada se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en gel de sílice (12 g) eluyendo con 5% de MeOH en DCM para dar

40 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(3-(2-(metilsulfonil)etil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-yl)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.002 g, 1.4%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.82 min; MS *m/z*: 480 (M+H)⁺.

45

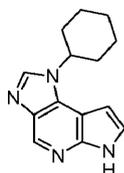
50

Ejemplo N° 20: (*cis*-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-yl)ciclopentil)metanol



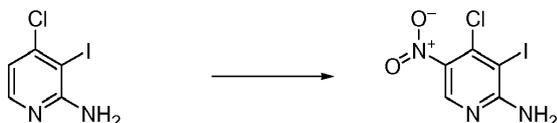
5 A una solución de 5-((*cis*-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metoxi)pirazin-2-carbonitrilo (0.145 g, 0.267 mmol, preparado utilizando **P** de la Preparación N° 11 con LAH, **JJ** con 5-cloropirazina-2-carbonitrilo [ArkPharm], **TT** con TFA, **A** del Ejemplo N° 1, paso D, HATU y TEA, **B** con TEA) en 1,4-dioxano (2.7 mL) se le agregó Na₂CO₃ (acuoso 2 N, 2.7 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. Se agregó EtOH (2 mL) a la mezcla de reacción. La reacción se mantuvo a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El material se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método **d**) para dar (*cis*-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanol (0.024 g, 31%) como producto: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.63 min; MS *m/z* 286 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 21: 1-ciclohexil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



15

Paso A: 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina



20

Una solución de 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (4.00 g, 15.7 mmol, Adesis) en H₂SO₄ conc. (45 mL) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. Se le agregó nitrato de potasio en cuatro porciones (3.50 g, 34.6 mmol) en alrededor de 10 min. La solución resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y después a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre hielo picado (volumen total 1 L) dando lugar a la formación de un sólido que se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina (2.2 g, 47%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método **c**) R_t = 1.48 min; MS *m/z* 298 (M-H)⁻.

25

Paso B: 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina

30



35

A una solución de 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina (5.30 g, 17.7 mmol) en THF (90 mL) se le agregó TEA (15.0 mL, 108 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agregaron a la mezcla de reacción dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0.62 g, 0.88 mmol, Strem), yoduro de cobre (I) (0.17 g, 0.89 mmol) y trimetilsililacetileno (5.4 mL, 39 mmol), se desgasificó y se purgó 3 veces con nitrógeno. La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con THF (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó DCM (100 mL) al residuo y el precipitado que se formó se filtró y se recogió para dar 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (0.77 g). El filtrado restante se concentró a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en DCM. El material purificado se combinó con el 0.77 g de precipitado para obtener 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (2.22 g, 47%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método **c**) R_t = 1.62 min; MS *m/z* 268 (M-H)⁻.

40

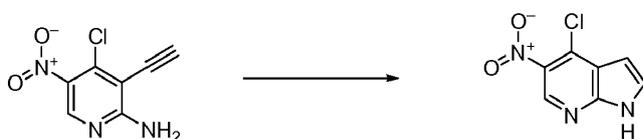
45

Paso C: 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina



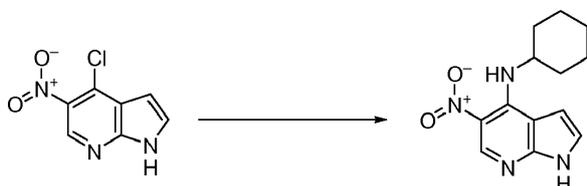
5 A una solución de 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (2.36 g, 8.76 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó fluoruro de potasio en alúmina (40 % en peso, 3.2 g, 22 mmol). La suspensión se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Se le agregó carbón activado (0.23 g), la suspensión se filtró a través de Celite® y se lavó con DMF (200 mL). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter de petróleo (50 mL, p.eb. 30-60 °C). El sólido se filtró, se lavó con éter de petróleo (4 × 25 mL, p.eb. 30-60 °C) y se secó al vacío para dar 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina (2.12 g, 89%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.32$ min; MS m/z 196 (M-H)⁻.

Paso D: 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



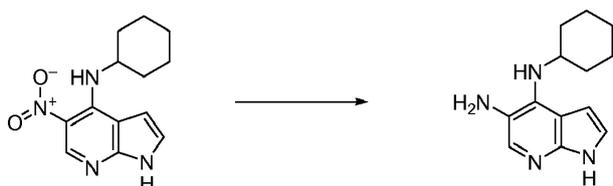
15 A una solución de 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina (0.16 g, 0.81 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0.02 g, 0.04 mmol) y tris(4-fluorofenil)fosfina (0.128 g, 0.405 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 45 min. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en éter (10 mL). El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.132 g, 83%, que contenía aproximadamente 6% moles de DMF y aproximadamente 3% moles de tris(4-fluorofenil)fosfina) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.05$ min; MS m/z 198 (M+H)⁺.

Paso E: N-ciclohexil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

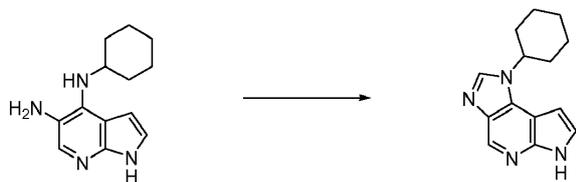


25 A una solución de 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.182 g, 0.921 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó ciclohexilamina (0.55 g, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se agregaron EtOAc (100 mL) y agua (20 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (3 × 25 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar N-ciclohexil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (0.20, 57%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.53$ min; MS m/z 261 (M+H)⁺.

Paso F: N-ciclohexil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4,5-diamina

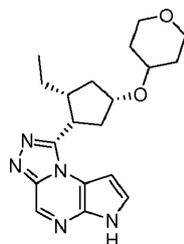


35 A una solución de N-ciclohexil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (0.15 g, 0.57 mmol) en EtOH (10 mL) se le agregó cloruro de estaño (II) dihidratado (0.65 g, 2.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se agregaron EtOAc (75 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL). El sólido que se formó se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (25 mL) y se desechó. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 20 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar N-ciclohexil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4,5-diamina (0.107 g, 87%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.21$ min; MS m/z 231 (M+H)⁺.

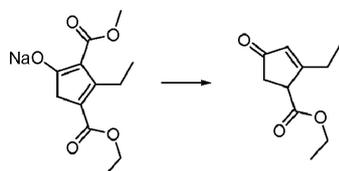
Paso G: 1-ciclohexil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina

- 5 A una solución de *N*-ciclohexil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4,5-diamina (0.084 g, 0.36 mmol) en ortoformiato de trietilo (1 mL, 6 mmol) se le agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.002 g, 0.011 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h. Se agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.002 g, 0.011 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 1 h, se agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.002 g, 0.011 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La reacción se purificó por RP-HPLC (Tabla 1, Método **m**) para dar 1-ciclohexil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.002 g, 2%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.90$ min; MS m/z 241 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo N° 22:** 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)ciclopentil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

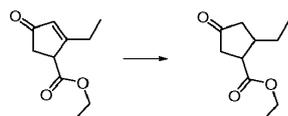


- 20 **Paso A: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo**



- 25 En un balón de 5 L se calentaron a reflujo 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol, [Ejemplo N° 1, paso E]), KCl (126 g, 1687 mmol) y AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT Baker) en tolueno (1850 mL) y agua (130 mL) durante alrededor de 6 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente en alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se agregó gota a gota a una solución acuosa de NaHCO₃ (3.5 L, 8%). La capa acuosa se extrajo con MTBE (2 × 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por destilación al vacío (80-98 °C, 0.6 mm de Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160.4 g, 69%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 - 6.02 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.75 (m, J = 0.9, 1.8, 3.8, 6.7, 1H), 2.69 (dd, J = 3.1, 18.4, 1H), 2.61 (dd, J = 6.9, 18.4, 1H), 2.52 (dc, J = 7.4, 24.2, 1H), 2.40 (dc, J = 7.4, 16.1, 1H), 1.30 (t, J = 7.2, 3H), 1.21 (t, J = 7.4, 3H).

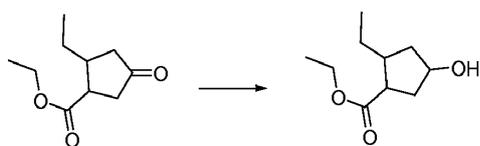
- 35 **Paso B: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo**



- 40 En un balón con camisa de 1 L, se agregaron cloruro de cobre (I) (0.679 g, 6.86 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4.27 g, 6.86 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.659 g, 6.86 mmol) en tolueno (250 mL) para dar una solución marrón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min luego de lo cual la solución se tornó marrón. La solución se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó polimetilhidrosiloxano (18.29 mL, 274 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 5 °C durante alrededor de 40 min. La solución se enfrió hasta aproximadamente -15 °C y se le agregó en una porción una solución de 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato

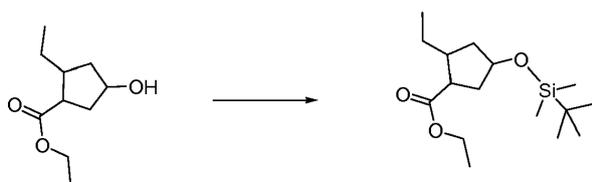
de etilo (25.00 g, 137 mmol) y alcohol *tert*-butílico (69.9 mL, 741 mmol) en tolueno (250 mL) y la reacción se agitó a aproximadamente -15 °C durante alrededor de 120 h. La mezcla de reacción se detuvo por adición de etanol/tolueno 1:1 (350 mL) y Celite® 545 (25 g). La mezcla se agitó durante alrededor de 3 h y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, lavando con heptano. Se agregó heptano (350 mL) al residuo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50% de EtOAc en heptano en 7 volúmenes de columna para dar *2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* como una mezcla no racémica de diastereoisómeros, predominantemente (1*S*, 2*R*)-*2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (13.68 g, 54%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (qd, *J* = 7.1, 1.5, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.55 (m, *J* = 4.7, 3.5, 1.7, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 3H), 2.21 (m, *J* = 11.6, 9.8, 1.3, 1H), 1.53 (m, *J* = 14.8, 7.4, 6.1, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4, 3H).

Paso C: 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo



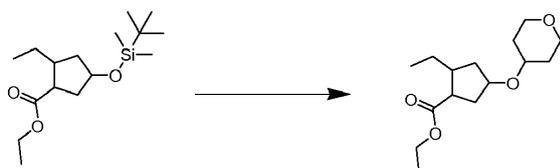
A una solución de 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (12.82 g, 69.6 mmol, 86% ee, predominantemente 1*S*,2*R*) en MeOH (183 mL) se le agregó borohidruro de sodio (3.29 g, 87 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (200 mL) y la reacción se agitó durante alrededor de 3 h. El precipitado blanco que se formó, se filtró y se lavó con Et₂O (100 mL). El filtrado se vertió en Et₂O (300 mL). El sólido se filtró y se lavó con más Et₂O (50 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 150 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (manteniendo la temperatura del baño a aproximadamente 25 °C y un vacío >50 psi) para dar un producto crudo como un aceite amarillo claro denso. El aceite se lavó con pentano (5 × 80 mL). Las capas de pentano combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:pentano 1:1 para dar *2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo* como una mezcla no racémica de diastereoisómeros predominantemente (1*S*, 2*R*, 4*S*)-*2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo* (12.38 g, 96%) como un aceite claro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.43 - 3.17 (m, 1H), 2.88 (td, *J* = 7.1, 2.2, 1H), 2.40 (dt, *J* = 14.0, 7.8, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.4, 3H).

Paso D: 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



A una solución de 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (10.0 g, 53.7 mmol) en DMF (18 mL) se le agregó TBDMS-Cl (9.72 g, 64.5 mmol) e imidazol (9.15 g, 134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. Se agregó heptano (50 mL) a la reacción y se separaron las capas. La capa inferior se extrajo con heptano (2 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar *4-(tert-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (15.87 g, 52.8 mmol, 98%) como un aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.50 - 1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 12H), 0.05 (s, 6H).

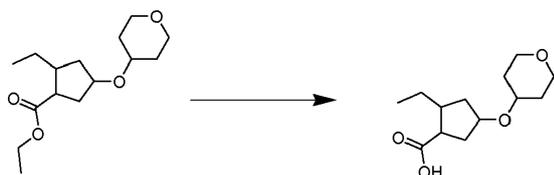
Paso E: 2-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo



A una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (0.100 g, 0.333 mmol) en MeCN (2.2 mL) se le agregó trietilsilano (0.080 mL, 0.499 mmol) y bromuro de bismuto (III) (0.010 g, 0.022 mmol). La mezcla de

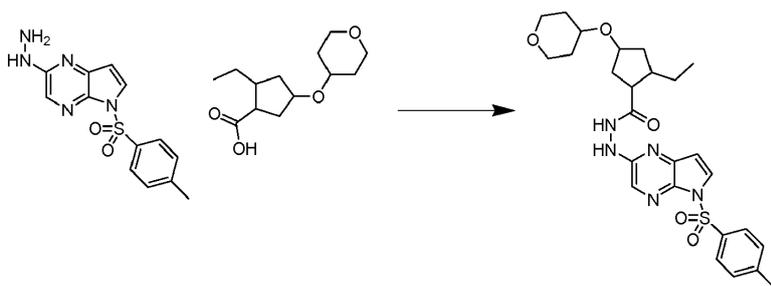
reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 min seguido de la adición gota a gota de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0.050 g, 0.499 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min. La reacción se filtró a través de un Acrodisc® y el solvente se eliminó a presión reducida. A una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililo)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (0.200 g, 0.666 mmol) en MeCN (4.5 mL) se le agregó trietilsilano (0.160 mL, 1.00 mmol) y bromuro de bismuto (III) (0.020 g, 0.045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 min seguido de la adición gota a gota de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0.100 g, 0.998 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min. La reacción se filtró a través de un Acrodisc® y el solvente se eliminó a presión reducida. Los residuos se disolvieron en DCM (2 mL) cada uno, se combinaron y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10-100% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (0.253 g, 98%) como un aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (c, J = 7.1, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.80 (c, J = 8.5, 1H), 2.16 (dt, J = 13.3, 7.7, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.43 (ddd, J = 11.1, 7.4, 5.2, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 3H).

Paso F: ácido 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxílico



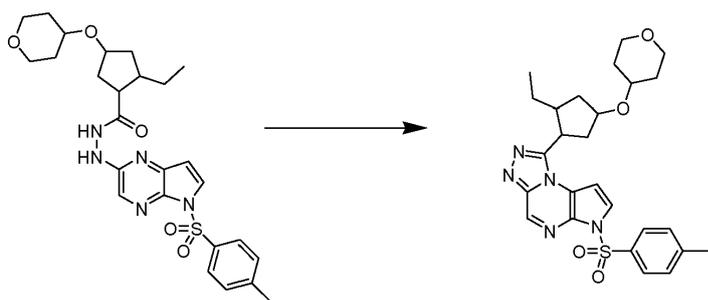
A una solución de 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (0.250 g, 0.925 mmol) en *p*-dioxano (15 mL) se le agregó NaOH acuoso (1 M, 5.00 mL, 5.00 mmol) para dar una solución incolora. La reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. La solución se diluyó con Et₂O (30 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (30 mL). La capa orgánica se dejó a un lado. La capa acuosa se acidificó con HCl 5 N (2 mL) hasta aproximadamente pH 2. La solución se diluyó con Et₂O (30 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxílico que contenía 6 moles % de 1,4-dioxano como excipiente (0.194 g, 85%) como un aceite incoloro; LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.71 min; MS *m/z*: 243 (M+H)⁺.

Paso G: 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N'-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



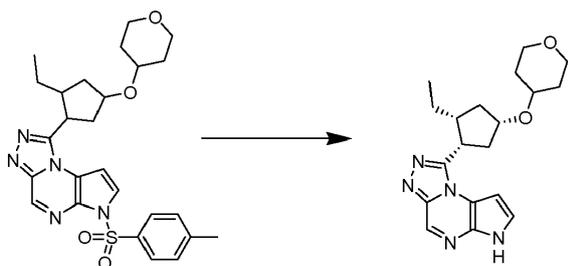
A una solución de 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazina (0.233 g, 0.767 mmol, WO2009152133 Preparación N° 9) y ácido 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentanocarboxílico (0.190 g, 0.767 mmol) en DCM (8.00 mL) se le agregó HATU (0.350 g, 0.920 mmol, Novabiochem) y TEA (0.43 mL, 3.07 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. La reacción se particionó entre DCM (50 mL) y agua (25 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 × 25 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 1-10% de MeOH en DCM para dar 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N'-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (0.300 g, 74%); LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.20 min; MS *m/z*: 528 (M+H)⁺.

Paso H: 1-(2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentil)-6-tosil-6H-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



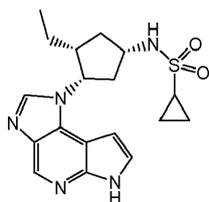
A una solución de 2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-*N*-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (0.150 g, 0.284 mmol) en *p*-dioxano (5.00 mL) se le agregó DIEA (0.200 mL, 1.146 mmol) y cloruro de tionilo (0.031 mL, 0.426 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con H₂O (3 × 25 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 × 25 mL). Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 1-(2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentil)-6-tosil-6H-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.145 g, 100%); LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.26 min; MS *m/z*: 510 (M+H)⁺.

Paso I: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



A una solución de 1-(2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentil)-6-tosil-6H-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.145 g, 0.285 mmol) en *p*-dioxano (6.00 mL) se le agregó una solución de NaOH (1 N, 1.50 mL, 1.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 45 min y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta aproximadamente pH 2 por adición de HCl acuoso (1 N, 6 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 1-10% de MeOH en DCM. Se separaron los estereoisómeros utilizando **AA** (Tabla 2, Método 32, R_t = 15.5 min, *o* = negativo) para dar 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclopentil)-6H-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.048 g, 48%); LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.70 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 23: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

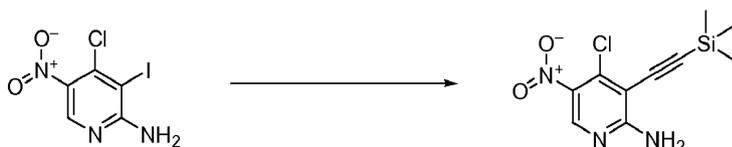


Paso A: 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina



Una solución de 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (0.25 g, 0.982 mmol, Boa Pharma) en H₂SO₄ conc. (1.95 mL) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C antes de la adición en porciones de nitrato de potasio (0.21 g, 2.2 mmol) en alrededor de 10 min. La reacción se agitó durante alrededor de 4 h a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se vertió con pipeta lentamente sobre una solución de hidróxido de amonio y hielo picado (10 mL) en un baño de hielo. El pH de la reacción se mantuvo por encima de 9 mediante la adición incremental de hidróxido de amonio. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina (0.085 g, 29%) como un sólido coloreado de verde LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.64 min; MS m/z: 298 (M-H)⁻.

Paso B: 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina



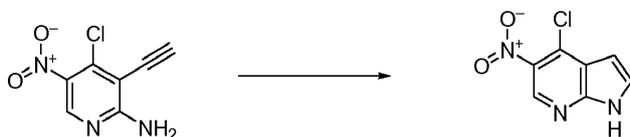
A una solución de 4-cloro-3-yodo-5-nitropiridin-2-amina (5.30 g, 17.7 mmol) en THF (90 mL) se le agregó TEA (15.0 mL, 108 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agregaron a la mezcla de reacción dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0.62 g, 0.88 mmol, Strem), yoduro de cobre (I) (0.17 g, 0.89 mmol) y trimetilsililacetileno (5.4 mL, 39 mmol), se desgasificó y se purgó 3 veces con nitrógeno. La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con THF (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó DCM (100 mL) al residuo y el precipitado que se formó se filtró y se recogió para dar 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (0.77 g). El filtrado restante se concentró a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en DCM. El material purificado se combinó con el 0.77 g de precipitado para obtener 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (2.22 g, 47%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.62 min; MS m/z 268 (M-H)⁻.

Paso C: 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina



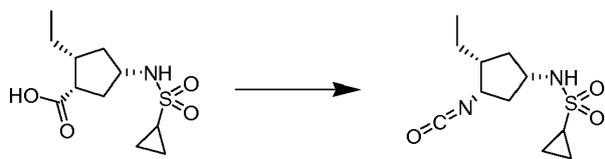
A una solución de 4-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (1.98 g, 7.34 mmol) en DMF (25 mL) se le agregó fluoruro de potasio en alúmina (40 % en peso, 2.67 g, 18.35 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se le agregó carbón activado (0.3 g) y la suspensión se filtró a través de Celite®, lavando con DMF (150 mL). El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para obtener 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina (1.03 g, 71%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.59 min; MS m/z: 196 (M-H)⁻.

Paso D: 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



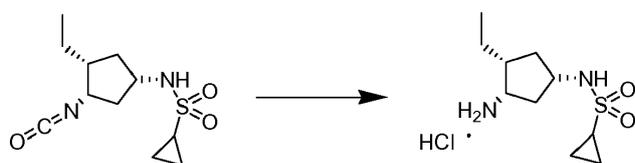
A una solución de 4-cloro-3-etnil-5-nitropiridin-2-amina (0.16 g, 0.81 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0.02 g, 0.04 mmol) y tris(4-fluorofenil)fosfina (0.128 g, 0.405 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 45 min. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en éter (10 mL). El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 4-cloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.132 g, 83%, que contenía aproximadamente 6% moles de DMF y aproximadamente 3% moles de tris(4-fluorofenil)fosfina) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.05 min; MS m/z 198 (M+H)⁺.

Paso E: N-((1S,3R,4S)-3-etnil-4-isocianatociclopentil)ciclopropanosulfonamida



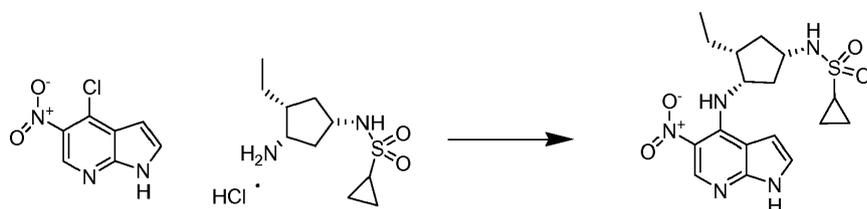
A una mezcla de ácido *N*-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentano)carboxílico (Preparación N° Z.1, 1.00 g, 3.83 mmol) en *t*-BuOH (19.1 mL) se le agregó DPPA (0.826 mL, 3.83 mmol) y TEA (1.17 mL, 8.42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM. El material se secó a presión reducida para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-isocianatociclopentil)ciclopropanosulfonamida con 30 moles % de *t*-BuOH como excipiente (0.97 g, 98%) como un aceite incoloro: LC/MS (Tabla 1, Método **n**) $R_t = 0.56$ min; MS m/z 259 (M+H)⁺.

Paso F: clorhidrato de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida



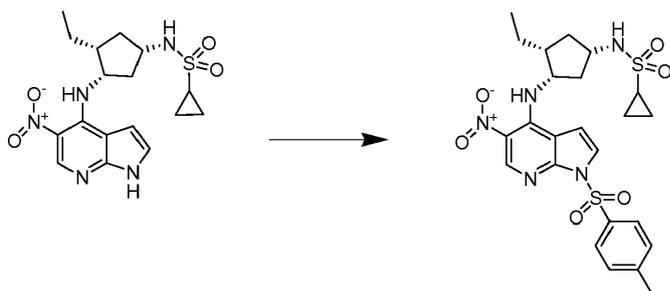
Una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-isocianatociclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.972 g, 3.76 mmol) y HCl acuoso (6 N, 31.4 mL, 188 mmol) se calentó a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 60 h. Se agregó HCl acuoso (12 N, 5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con Et₂O (10 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. Se le agregó agua (5 mL) y la mezcla se liofilizó para dar clorhidrato de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.859 g, 85%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.28$ min; MS m/z 233 (M+H)⁺.

Paso G: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



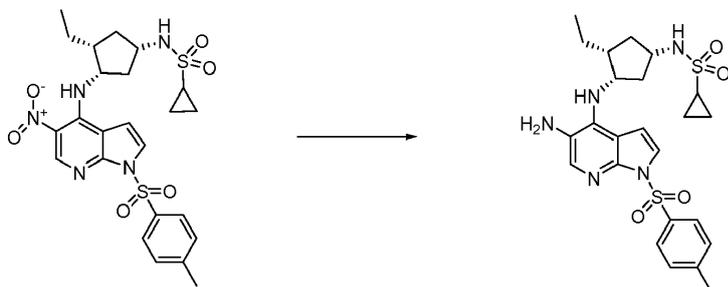
A una mezcla de 4-cloro-5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.158 g, 0.800 mmol) en DMF (8.7 mL) se le agregó DIEA (0.419 mL, 2.399 mmol) y clorhidrato de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.215 g, 0.800 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 60 h. La temperatura se aumentó hasta aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h y después se le agregaron DIEA (0.279 mL, 1.599 mmol) y clorhidrato de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.093 g, 0.346 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h. Se agregó más clorhidrato de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.060 g, 0.223 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 30 min. Se agregó más DIEA (0.279 mL, 1.599 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% MeOH en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.134 g, 41%) como un sólido anaranjado: LC/MS (Tabla 1, Método **n**) $R_t = 0.66$ min; MS m/z 394 (M+H)⁺.

Paso H: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



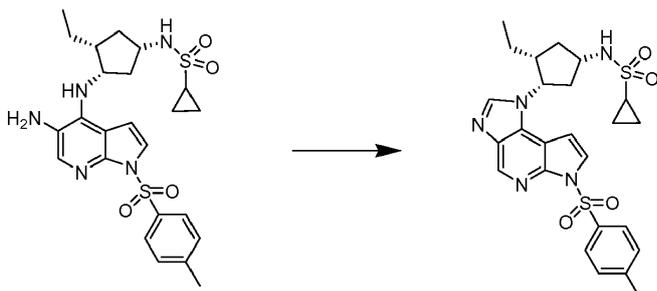
5 A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1*H*-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.123 g, 0.314 mmol) en DMF (3.0 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (al 60% en aceite mineral, 0.015 g, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 5 min. Se le agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonylo (0.060 g, 0.314 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Se agregó más NaH (al 60% en aceite mineral, 0.007 g, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 10 min. Se agregó más NaH (al 60% en aceite mineral, 0.005 g, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 min. Se agregó más cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonylo (0.012 g, 0.063 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-(4-metilbenceno-1-sulfonyl)-1*H*-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)-ciclopropanosulfonamida (0.218 g) como un aceite rojo anaranjado que contenía 40 moles % de DMF y 1 equivalente de EtOAc: LC/MS (Tabla 1, Método *n*) R_t = 0.88 min; MS *m/z* 548 (M+H)⁺.

Paso I: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosil-1*H*-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida



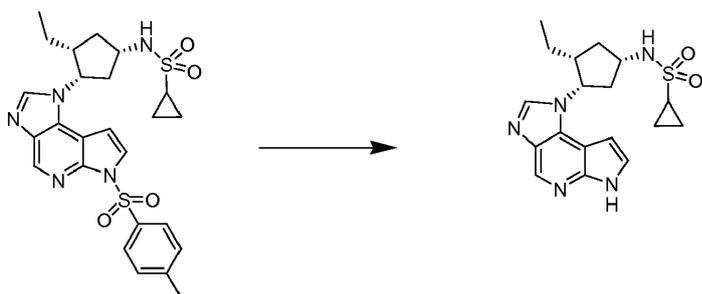
20 A una suspensión de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(5-nitro-1-tosil-1*H*-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.172 g, 0.314 mmol) en EtOH (6 mL) se le agregó cloruro de estaño (II) dihidratado (0.142 g, 0.628 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 25 15 h. Se agregó cloruro de estaño (II) dihidratado (0.128 g, 0.565 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 40 min y después se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaOH acuoso 1 N (10 mL), agua (10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se agregó EtOH (10 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosil-1*H*-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.160 g, 98%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método *n*) R_t = 0.75 min; MS *m/z* 518 (M+H)⁺.

35 **Paso J: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirroló[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida**



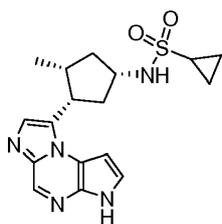
Una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-4-
 5 etilciclopropil)ciclopropanosulfonamida (0.160 g, 0.309 mmol), ortoformiato de trimetilo (3.42 mL, 30.9 mmol) y ácido
 tolueno-4-sulfónico hidratado (0.006 g, 0.031 mmol) en MeOH (3.1 mL) se calentó a aproximadamente 65 °C durante
 alrededor de 1 h y después se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 14 h. La mezcla de reacción
 se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y
 se lavó en NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL), agua (5 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (5 mL). La capa
 orgánica se separó y se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-
 10 (3-etil-4-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopropil)ciclopropanosulfonamida como un sólido amarillo
 (0.130 g, 76%); LC/MS (Tabla 1, Método n) R_t = 0.76 min; MS *m/z* 528 (M+H)⁺.

Paso K: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-
 il)ciclopropil)ciclopropanosulfonamida



Una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-
 15 il)ciclopropil)ciclopropanosulfonamida (0.119 g, 0.214 mmol) y NaOH acuoso 1 N (0.428 mL, 0.428 mmol) en 1,4-
 dioxano (2 mL) se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 40 min. Se agregó NaOH acuoso (1 N,
 20 0.428 mL, 0.428 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 3.5 h. La
 mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió
 en EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El pH se ajustó hasta aproximadamente 5 mediante adición de HCl acuoso 1 N.
 La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se
 25 trituró con Et₂O (5 mL) y el solvente se extrajo con pipeta. El residuo se secó a presión reducida para dar un sólido
 amarillo brillante que se purificó por cromatografía quiral [Tabla 2, Método 39, R_t = 16.6 min, o = negativo] para dar
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclopropil)ciclopropanosulfonamida (0.036 g, 45%);
 LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.71 min; MS *m/z* 374 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 24: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-
 30 metilciclopropil)ciclopropanosulfonamida



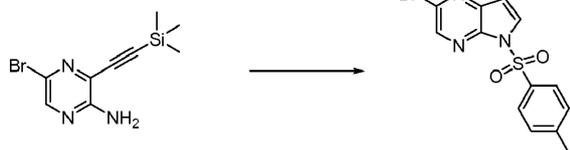
Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina



A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I)
 (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se
 40 enfrió a aproximadamente -5-0°C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470
 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante
 alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de
 reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas
 45 producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se
 sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se
 recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-

((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

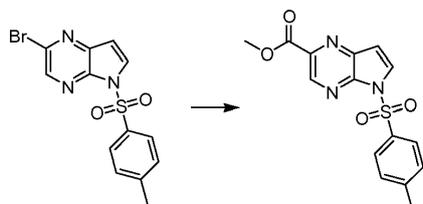


A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

10

15

Paso C: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo

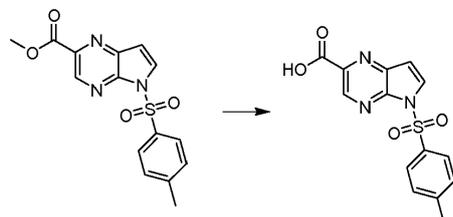


Se hizo burbujear CO en una solución anaranjada de 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (50.0 g, 142 mmol) en DMF (2.50 L) dentro de un balón de 5 L durante alrededor de 2 min. Se agregaron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9.96 g, 14.2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) y MeOH (173.0 mL, 4259 mmol) y el matraz se equipó con un balón de CO. La mezcla se calentó a aproximadamente 95 °C bajo atmósfera de CO (1 atmósfera). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche y se vertió en agua helada (3.2 L). La mezcla se agitó durante alrededor de 10 min y el precipitado se recogió por filtración, mientras se lavaba con agua, y se secó durante 1 h. El material crudo se disolvió en DCM, se separó del agua residual, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró, se le agregó gel de sílice y se concentró a presión reducida para prepararlo para cromatografía. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo con 5 moles % de DCM como excipiente (40.7 g, 86%, 93% de pureza): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.35$ min; MS m/z 332 (M+H)⁺.

25

30

Paso D: ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico

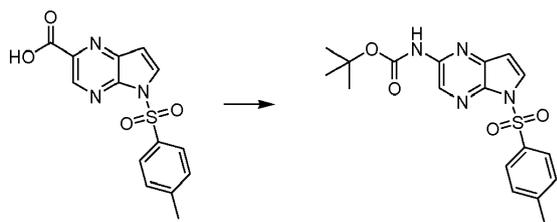


Se agregó HCl (acuoso 6 N, 714 mL) a una solución amarilla de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (17.8 g, 53.6 mmol) en 1,4-dioxano (715 mL) en un balón de 2 L, y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 85%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.63$ min; MS m/z 316 (M-H)⁻.

40

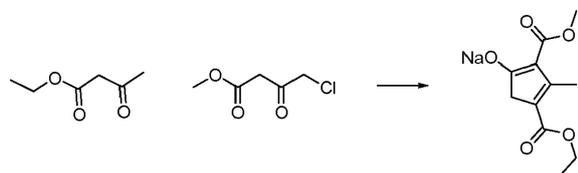
Paso E: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

45



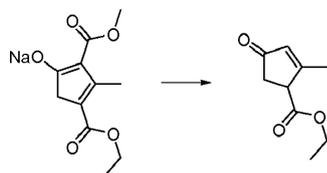
En un balón de 500 mL, se agregaron ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 45.3 mmol), DPPA (9.78 mL, 45.3 mmol) y TEA (13.9 mL, 100 mmol) en *t*-BuOH (200 mL) para dar una suspensión anaranjada. La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el material insoluble se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25-60% de EtOAc en heptano en el transcurso de 25-60 min para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (9.75 g, 54%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.79$ min; MS m/z 389 (M+H)⁺.

Paso F: 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio

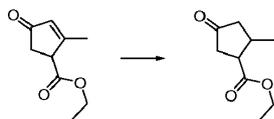


En un balón de 12 L, se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 159 g, 3985 mmol) en porciones a THF anhidro en agitación (4004 mL), para dar una suspensión gris. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 5 °C en un baño de agua y sal antes de agregar gota a gota acetoacetato de etilo (506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar) en THF anhidro (200 mL) a través de un embudo de adición en alrededor de 1 h, tiempo durante el cual la temperatura aumentó gradualmente hasta aproximadamente 18 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h y después se le agregó gota a gota una solución de 4-cloroacetoacetato de metilo (230 mL, 1993 mmol, Oakwood) en THF anhidro (200 mL) a través de un embudo de adición, en alrededor de 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido anaranjado se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó una mezcla de agua/hielo (2 L). La suspensión se mezcló rotando en un rotavapor sin vacío durante alrededor de 30 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua helada (750 mL). Una vez que la mayor parte del solvente (aproximadamente 90%) fue eliminada, el sólido húmedo se trituró con MeCN (750 mL), se agitó durante alrededor de 30 min y después el sólido se recogió por filtración mientras se lavaba con Et₂O (2 × 500 mL). El sólido se secó al aire durante alrededor de 16 h y después al vacío a aproximadamente 55 °C para dar 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (485 g, 98%): ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (c, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

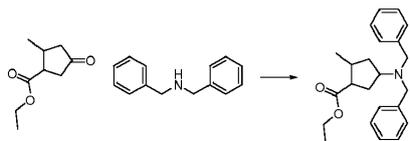
Paso G: 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



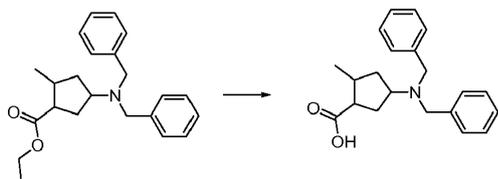
En un balón de 5 L, se calentaron a reflujo 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (485 g, 1954 mmol), KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker) y AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) en tolueno (1200 mL) y agua (1200 mL) durante alrededor de 6 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Después se vertió la mezcla de reacción en un matraz de 12 L y se diluyó con agua (3 L). Se agregó con precaución y en porciones NaHCO₃ sólido (450 g, 5.3 mol) mientras se agitaba durante alrededor de 1 h. Después de alrededor de 30 min más de agitación, se separó la fase acuosa básica y se extrajo posteriormente con Et₂O (4 × 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 × 500 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (500 mL), se separaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por destilación al vacío (92-94 °C, 0.4 mm de Hg) para dar 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (229 g, 69%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso H: 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo

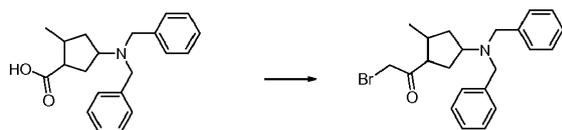
5 En un balón con camisa de 1 L, se agregaron cloruro de cobre (I) (0.736 g, 7.43 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4.63 g, 7.43 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.714 g, 7.43 mmol) en tolueno (250 mL) para dar una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min, luego de lo cual la solución se tornó marrón. La solución se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó polimetilhidrosiloxano (14.86 mL, 223 mmol) y la solución se agitó a aproximadamente 5 °C durante alrededor de 40 min. La solución se enfrió hasta aproximadamente -15 °C y se le agregó en una porción una solución de 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (25.00 g, 149 mmol) y alcohol *tert*-butílico (61.7 mL, 654 mmol) en tolueno (250 mL). La reacción se agitó a -15 °C durante 144 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición de etanol/tolueno 1:1 (350 mL) y Celite® 545 (25 g). La mezcla se agitó y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, lavando con heptano. Se agregó heptano (350 mL) al residuo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50% de EtOAc en heptano en 7 volúmenes de columna para dar 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (como una mezcla no racémica de diastereoisómeros), predominantemente (1*S*,2*R*)-2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (11.2 g, 42% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (qd, J = 7.1, 0.6, 2H), 3.17 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.6, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (ddd, J = 18.3, 7.8, 1.7, 1H), 1.29 (t, J = 7.2, 3H), 1.06 (d, J = 7.0, 3H).

Paso I: 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo

25 Se cargó un balón con 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (10.0 g, 58.8 mmol) y DCE (180 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron gota a gota AcOH (5.7 mL, 100 mmol) y dibencilamina (11.3 mL, 58.8 mmol), resultando en la formación de una suspensión densa. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 10 °C y se le agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h después se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado en agitación (300 mL) y se agitó durante alrededor de 20 min. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 100 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para dar 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla no racémica de diastereoisómeros), predominantemente (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (15.5 g, 75%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (piridina-*d*₅) δ 7.53 (dd, J=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, J=14.2 Hz, 2H), 3.70 (d, J=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, J=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, J=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H).

Paso J: ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico

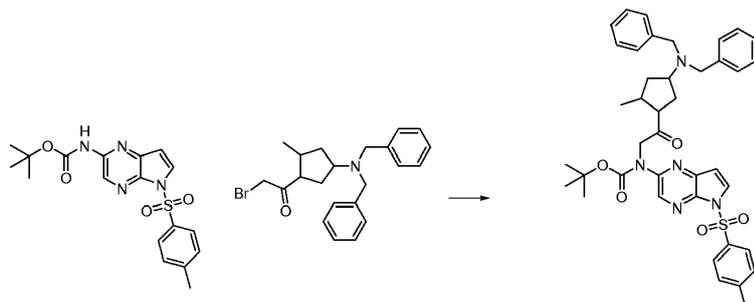
45 Se disolvió 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (3.65 g, 10.38 mmol) en una mezcla de HCl (acuoso 6 N, 20 mL) y 1,4-dioxano (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 72 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (3.3 g, 98%) como un sólido amorfo blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.66 min; MS *m/z* 324 (M+H)⁺.

Paso K: 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona

- 5 Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (4.37 mL, 49.9 mmol) a una solución de ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (7.34 g, 22.7 mmol) en DCM (100 mL), (nota: desprendimiento suave de gas) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.26 mL, 3.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amorfo beige, que se disolvió en THF y MeCN (1:1, 100 mL). La solución resultante se agregó a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et₂O, 39.7 mL, 79 mmol) en THF y MeCN (1:1, 100 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 3 h y después se detuvo mediante adición gota a gota de HBr (acuoso al 48%, 25 mL, 221 mmol). La mezcla resultante se neutralizó mediante adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% a 45% de EtOAc en heptano para dar 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (6.3 g, 69%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.90 min; MS m/z 400, 402 (M+H)⁺.

Paso L: 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo

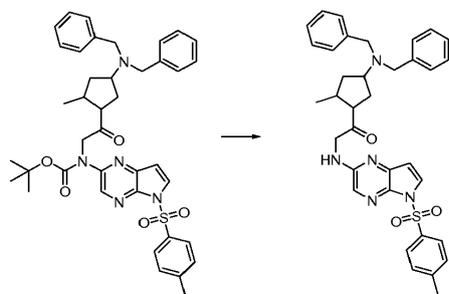
20



- 25 Una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.59 g, 1.519 mmol, Ejemplo N° 3, paso E) en DMF (5 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.058 g, 1.45 mmol) en DMF (5 mL), a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30 min y después se agregó gota a gota a una solución de 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (0.73 g, 1.8 mmol) en DMF (10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1.04 g, 97%) como un sólido amorfo amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.30 min; MS m/z 708 (M+H)⁺.

Paso M: 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona

35

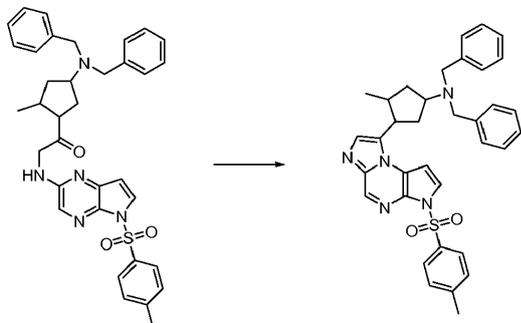


- 40 Se disolvió 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6.19 g, 8.75 mmol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (80 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-(dibencilamino)-2-

metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (5.2 g, 98%) como un sólido amorfo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.00$ min; MS m/z 608 (M+H)⁺.

Paso N: *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina

5

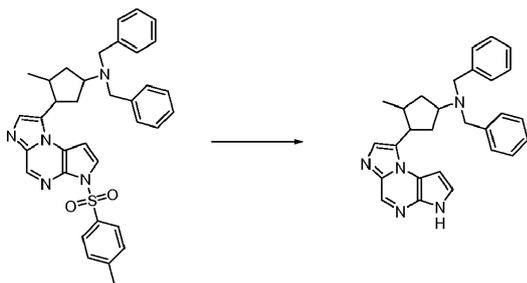


Se calentó una mezcla de 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (5.32 g, 8.75 mmol) y reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol) a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 87%) como un sólido amorfo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.99$ min; MS m/z 590 (M+H)⁺.

10

15

Paso O: *N,N*-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina



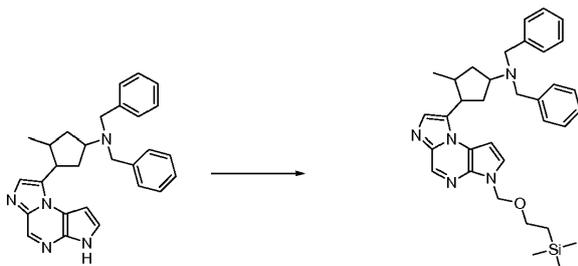
Se disolvió *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 7.58 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Se agregó NaOH (acuoso 2 N, 4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 80 min. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con NH₄Cl acuoso saturado (70 mL) y se extrajo con DCM (2 × 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (70 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (1.84 g, 56%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.31$ min; MS m/z 436 (M+H)⁺.

20

25

Paso P: *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina

30

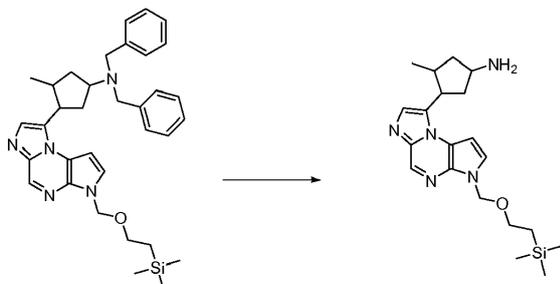


A la suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.382 g, 9.55 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó gota a gota una solución de *N,N*-dibencil-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (3.96 g, 9.09 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min. Se agregó gota a gota cloruro de SEM (1.774 mL, 10.0 mmol) y la solución

35

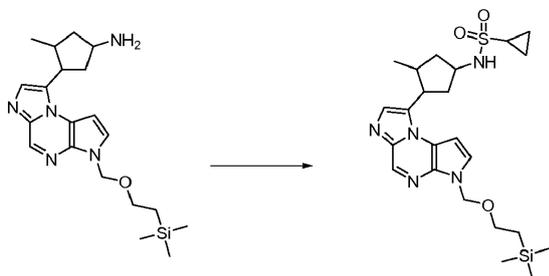
se agitó durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre agua y EtOAc (200 mL de cada uno). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-80% de EtOAc en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (3.1 g, 60% de rendimiento) como un sólido amorfo blancuzco. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.32 min; MS *m/z* 566 (M+H)⁺.

Paso Q: 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina



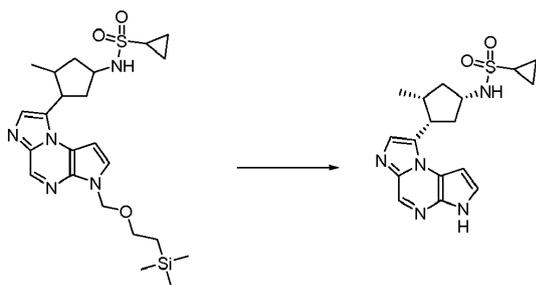
A una solución de *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (3.0 g, 5.30 mmol) en trifluoroetanol (200 mL) se le agregó 20% de hidróxido de paladio húmedo sobre carbón (0.6 g, 4.27 mmol). La mezcla se agitó bajo 40 psi de hidrógeno a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 90 min. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (2.0 g, 98% de rendimiento) como un sólido amorfo marrón. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.86 min; MS *m/z* 386 (M+H)⁺.

Paso R: N-(3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



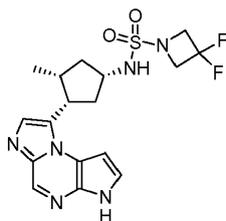
A una solución de 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (0.27 g, 0.7 mmol) y DIEA (0.18 mL, 1.05 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.098 g, 0.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se agregaron otros 0.18 mL de DIEA y 0.098 g de cloruro de ciclopropanosulfonilo y la reacción se continuó durante alrededor de 3 h. El solvente se eliminó y el residuo se particionó entre cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc (20 mL de cada uno). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100% de DCM en 5 min, después 6% de MeOH en DCM en los siguientes 30 min) para dar *N*-(3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.18 g, 52% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.45 min; MS *m/z* 490 (M+H)⁺.

Paso S: N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida



A la solución de 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.18 g, 0.368 mmol) en DCM (2.5 mL) se le agregó TFA (0.9 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó en alto vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) y solución acuosa de hidróxido de amonio al 28% (2.5 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante el Procedimiento general **AA** (Tabla 2, Método **32**, $R_t = 20.9$ min, $o =$ negativo) para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.088 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.52$ min; MS m/z 360 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 25: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3-difluoroazetidina-1-sulfonamida

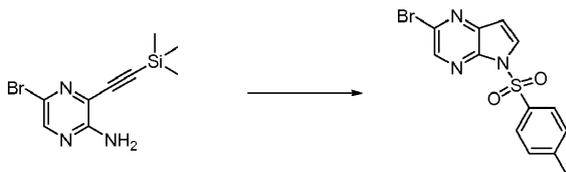


Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etinil)pirazin-2-amina



A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0 °C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituroó y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etinil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

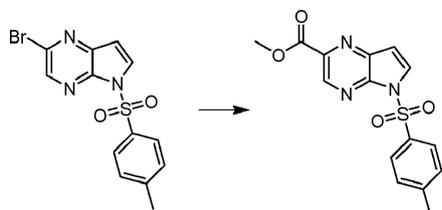


A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etinil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la

mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

5

Paso C: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo

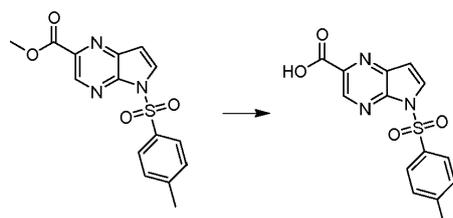


10 Se hizo burbujear CO en una solución anaranjada de 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (50.0 g, 142 mmol) en DMF (2.50 L) dentro de un balón de 5 L durante alrededor de 2 min. Se agregaron dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (9.96 g, 14.2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) y MeOH (173.0 mL, 4259 mmol) y el matraz se equipó con un balón de CO. La mezcla se calentó a aproximadamente 95 °C bajo atmósfera de CO (1 atmósfera). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche y se vertió en agua helada (3.2 L). La mezcla se agitó durante alrededor de 10 min y el precipitado se recogió por filtración, mientras se lavaba con agua, y se secó durante 1 h. El material crudo se disolvió en DCM, se separó del agua residual, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró, se le agregó gel de sílice y se concentró a presión reducida para prepararlo para cromatografía. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo con 5 moles % de DCM como excipiente (40.7 g, 86%, 93% de pureza): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.35$ min; MS m/z 332 (M+H)⁺.

15

20

Paso D: ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico

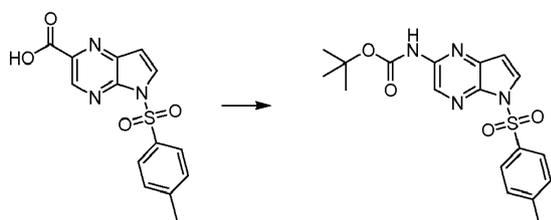


25

30

Se agregó HCl (acuoso 6 N, 714 mL) a una solución amarilla de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (17.8 g, 53.6 mmol) en 1,4-dioxano (715 mL) en un balón de 2 L, y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 85%) como un sólido amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.63$ min; MS m/z 316 (M-H)⁻.

Paso E: 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo



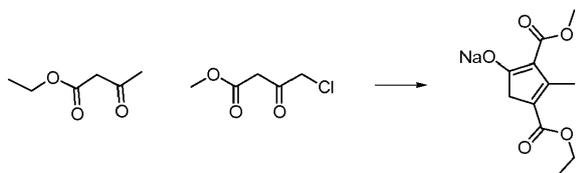
35

40

En un balón de 500 mL, se agregaron ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (14.4 g, 45.3 mmol), DPPA (9.78 mL, 45.3 mmol) y TEA (13.9 mL, 100 mmol) en *t*-BuOH (200 mL) para dar una suspensión anaranjada. La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el material insoluble se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25-60% de EtOAc en heptano en alrededor de 30 min para dar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo (9.75 g, 54%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.79$ min; MS m/z 389 (M+H)⁺.

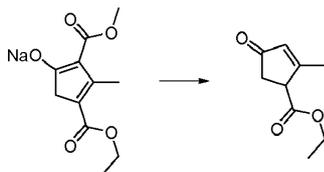
45

Paso F: 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio



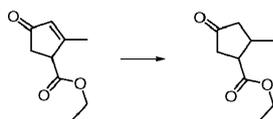
5 En un balón de 12 L, se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 159 g, 3985 mmol) en porciones a THF anhidro en agitación (4004 mL) para dar una suspensión gris. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 5 °C en un baño de agua y sal antes de agregar gota a gota acetoacetato de etilo (506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar) en THF anhidro (200 mL) a través de un embudo de adición en alrededor de 1 h, tiempo durante el cual la temperatura aumentó gradualmente hasta aproximadamente 18 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h y después se le agregó gota a gota una solución de 4-cloroacetoacetato de metilo (230 mL, 1993 mmol, Oakwood) en THF anhidro (200 mL) a través de un embudo de adición en alrededor de 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido anaranjado se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó una mezcla de agua/hielo (2 L). La suspensión se mezcló rotando en un rotavapor sin vacío durante alrededor de 30 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua helada (750 mL). Una vez que la mayor parte del solvente (aproximadamente 90%) fue eliminada, el sólido húmedo se trituró con MeCN (750 mL), se agitó durante alrededor de 30 min y después el sólido se recogió por filtración mientras se lavaba con Et₂O (2 × 500 mL). El sólido se secó al aire durante alrededor de 16 h y después al vacío a aproximadamente 55 °C para dar 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (485 g, 98%): ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (c, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso G: 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



25 En un balón de 5 L, se calentaron a reflujo 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (485 g, 1954 mmol), KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker) y AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) en tolueno (1200 mL) y agua (1200 mL) durante alrededor de 6 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se vertió después en un matraz de 12 L y se diluyó con agua (3 L). Se agregó con precaución y en porciones NaHCO₃ sólido (450 g, 5.3 mol) mientras se agitaba durante alrededor de 1 h. Después de alrededor de 30 min más de agitación, se separó la fase acuosa básica y se extrajo posteriormente con Et₂O (4 × 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 × 500 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (500 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por destilación al vacío (92-94 °C, 0.4 mm de Hg) para dar 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (229 g, 69%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

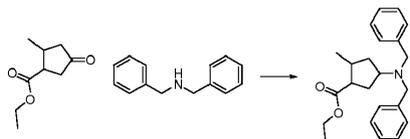
Paso H: 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



40 En un balón con camisa de 1 L, se agregaron cloruro de cobre (I) (0.736 g, 7.43 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4.63 g, 7.43 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.714 g, 7.43 mmol) en tolueno (250 mL) para dar una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min, luego de lo cual la solución se tornó marrón. La solución se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó polimetilhidrosiloxano (14.86 mL, 223 mmol) y la solución se agitó a aproximadamente 5 °C durante alrededor de 40 min. La solución se enfrió hasta aproximadamente -15 °C y se le agregó en una porción una solución de 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (25.00 g, 149 mmol) y alcohol *tert*-butílico (61.7 mL, 654 mmol) en tolueno (250 mL). La reacción se agitó a -15 °C durante 144 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición de etanol/tolueno 1:1 (350 mL) y Celite® 545 (25 g). La mezcla se agitó y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, lavando con heptano. Se agregó heptano (350 mL) al residuo y los sólidos

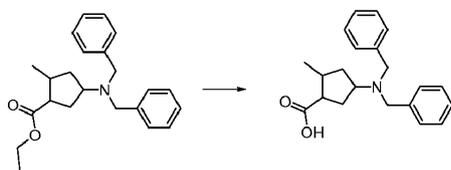
se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50% de EtOAc en heptano en 7 volúmenes de columna para dar *2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (como una mezcla no racémica de diastereoisómeros), predominantemente (*1S,2R*)-*2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (11.2 g, 42% de rendimiento) como un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (qd, $J = 7.1, 0.6, 2\text{H}$), 3.17 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 5.6, 1\text{H}$), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (ddd, $J = 18.3, 7.8, 1.7, 1\text{H}$), 1.29 (t, $J = 7.2, 3\text{H}$), 1.06 (d, $J = 7.0, 3\text{H}$).

Paso I: 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un balón con 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (10.0 g, 58.8 mmol) y DCE (180 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron gota a gota AcOH (5.7 mL, 100 mmol) y dibencilamina (11.3 mL, 58.8 mmol), resultando en la formación de una suspensión densa. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 10 °C y se le agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 h después se vertió lentamente en NaHCO_3 acuoso saturado en agitación (300 mL) y se agitó durante alrededor de 20 min. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con DCM (3×100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2×100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para dar 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla no racémica de diastereoisómeros), predominantemente (*1S,2R,4S*)-4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (15.5 g, 75%) como un aceite incoloro: $^1\text{H RMN}$ (piridina- d_5) δ 7.53 (dd, $J=0.9, 7.9$ Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=7.9, 16.6$ Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=10.5, 22.5$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

Paso J: ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico



Se disolvió 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (3.65 g, 10.38 mmol) en una mezcla de HCl (acuoso 6 N, 20 mL) y 1,4-dioxano (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 72 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó por adición de NaHCO_3 acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (3.3 g, 98%) como un sólido amorfo blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.66$ min; MS m/z 324 (M+H) $^+$.

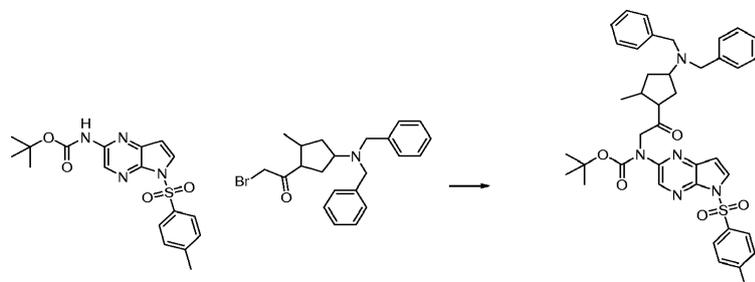
Paso K: 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona



Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (4.37 mL, 49.9 mmol) a una solución de ácido 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxílico (7.34 g, 22.7 mmol) en DCM (100 mL), (nota: desprendimiento suave de gas) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.26 mL, 3.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 14 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amorfo beige, que se disolvió en THF y MeCN (1:1, 100 mL). La solución resultante se agregó a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et_2O , 39.7 mL, 79 mmol) en THF y MeCN (1:1, 100 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 3 h y después se detuvo mediante adición gota a gota de HBr (acuoso al 48%, 25 mL, 221 mmol). La mezcla resultante se neutralizó mediante adición gota a gota de NaHCO_3 acuoso saturado (300 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% a 45% de EtOAc en

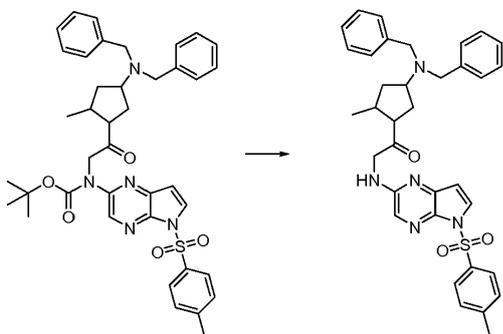
heptano para dar 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (6.3 g, 69%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.90$ min; MS m/z 400, 402 (M+H)⁺.

5 **Paso L: 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo**



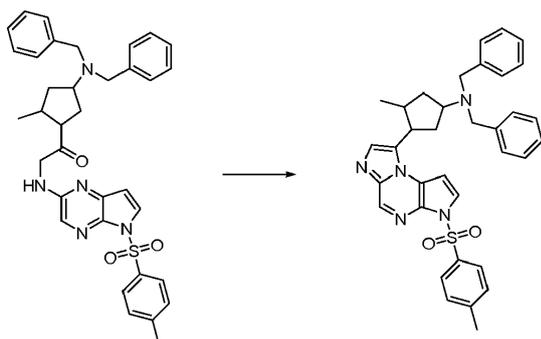
10 Una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.59 g, 1.519 mmol, Ejemplo N° 3, paso E) en DMF (5 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.058 g, 1.45 mmol) en DMF (5 mL), a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30 min y después se agregó gota a gota a una solución de 2-bromo-1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)etanona (0.73 g, 1.8 mmol) en DMF (10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se
15 se partió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1.04 g, 97%) como un sólido amorfo amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.30$ min; MS m/z 708 (M+H)⁺.

20 **Paso M: 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona**



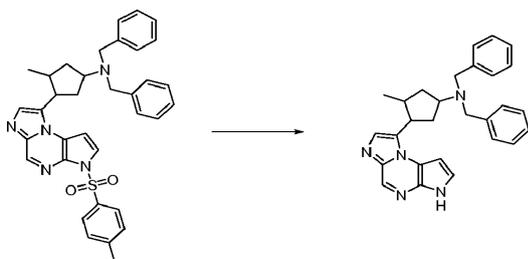
25 Se disolvió 2-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6.19 g, 8.75 mmol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se partió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (100 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (80 mL), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (5.2 g, 98%) como un sólido amorfo marrón:
30 LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.00$ min; MS m/z 608 (M+H)⁺.

Paso N: N,N-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclopentanamina



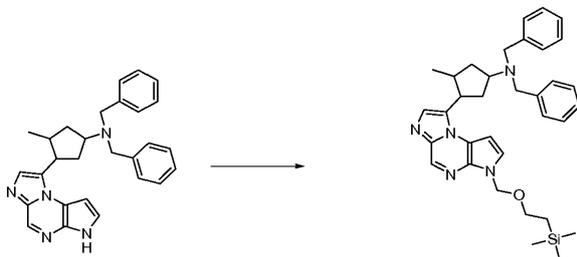
Se calentó una mezcla de 1-(4-(dibencilamino)-2-metilciclopentil)-2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)etanona (5.32 g, 8.75 mmol) y reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol) a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó más reactivo de Lawesson (1.88 g, 4.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 87%) como un sólido amorfo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.99$ min; MS m/z 590 (M+H)⁺.

Paso O: *N,N*-dibencil-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina



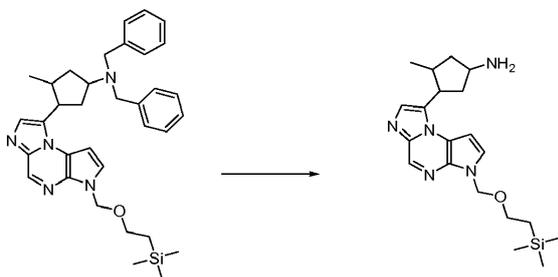
Se disolvió *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (4.47 g, 7.58 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Se agregó NaOH (acuoso 2 N, 4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 80 min. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con NH₄Cl acuoso saturado (70 mL) y se extrajo con DCM (2 × 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (70 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (1.84 g, 56%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.31$ min; MS m/z 436 (M+H)⁺.

Paso P: *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina



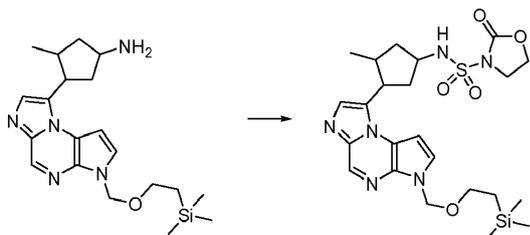
A la suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.382 g, 9.55 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó gota a gota una solución de *N,N*-dibencil-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentanamina (3.96 g, 9.09 mmol) en DMF (50 mL) a aproximadamente 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min. Se agregó gota a gota cloruro de SEM (1.774 mL, 10.0 mmol) y la solución se agitó durante alrededor de 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre agua y EtOAc (200 mL de cada uno). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10-80% de EtOAc en DCM para dar *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (3.1 g, 60% de rendimiento) como un sólido amorfo blancuzco. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.32$ min; MS m/z 566 (M+H)⁺.

Paso Q: 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina



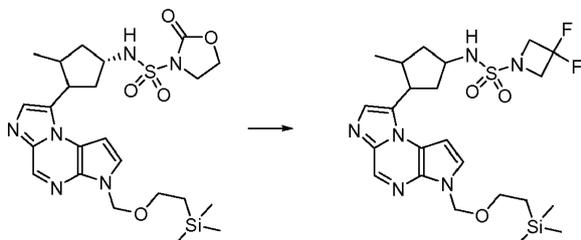
A una solución de *N,N*-dibencil-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (3.0 g, 5.30 mmol) en trifluoroetanol (200 mL) se le agregó 20% de hidróxido de paladio húmedo sobre carbón (0.6 g, 4.27 mmol). La mezcla se agitó bajo 40 psi de hidrógeno a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 90 min. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (2.0 g, 98% de rendimiento) como un sólido amorfo marrón. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.86$ min; MS m/z 386 (M+H)⁺.

Paso R: *N*-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida



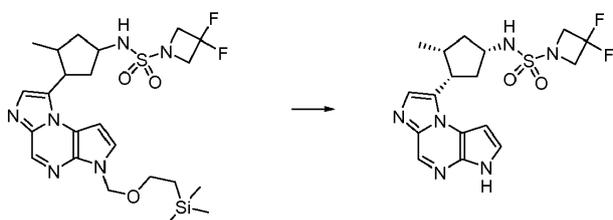
A una solución de 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentanamina (0.50 g, 1.3 mmol) y clorosulfonylcarbamato de 2-cloroetilo (0.288 g, 1.297 mmol, preparado como se detalla en *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2006 16, 3367-3370) en DCM (16 mL) se le agregó TEA (0.542 mL, 3.89 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre agua y EtOAc (30 mL de cada uno). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% de DCM en 5 min, después 6% de MeOH en DCM en los siguientes 30 min) para dar *N*-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida (0.24 g, 35% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.42$ min; MS m/z 535 (M+H)⁺.

Paso S: 3,3-difluoro-*N*-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida



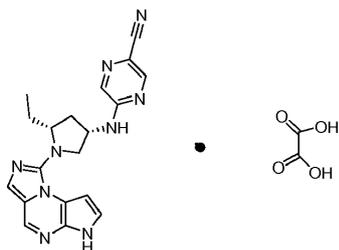
A una solución de 3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida (0.24 g, 0.449 mmol) en MeCN (1.5 mL) se le agregó (clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0.07 g, 0.539 mmol, Matirx Scientific) y DIEA (0.196 mL, 1.122 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 30 min. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre solución saturada de cloruro de amonio en agua y EtOAc (20 mL de cada uno). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 3,3-difluoro-*N*-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (0.2 g, 82% de rendimiento) como un sólido amorfo blancuzco. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.61$ min; MS m/z 541 (M+H)⁺.

Paso T: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3-difluoroazetidina-1-sulfonamida



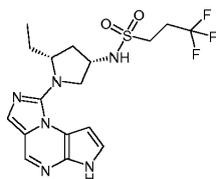
A una solución de 3,3-difluoro-*N*-3-metil-4-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclopentil)azetidina-1-sulfonamida (0.20 g, 0.370 mmol) en DCM (2.5 mL) se le agregó TFA (0.9 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó en alto vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) y solución de hidróxido de amonio al 28% en agua (2.5 mL) y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó utilizando el Procedimiento general **AA** (Tabla 2, Método **32**, R_t = 15.3 min, o = negativo) para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilciclopentil)-3,3-difluoroazetidina-1-sulfonamida (0.077 g, 51 %) como un sólido amarillo. LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.75 min; MS m/z 411 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 26*: oxalato de 5-((3*S*,5*R*)-5-etil-1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo



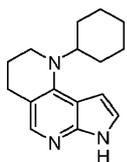
A una suspensión densa de hidróxido de paladio sobre carbón (20 moles %, 0.082 g, 0.582 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó una solución de 1-((2*R*,4*S*)-4-azido-2-etilpirrolidin-1-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.115 g, 0.388 mmol, preparada utilizando **E** a partir de (2*R*,4*S*)-4-azido-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (sintetizado como se describe en J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611) con HCl, **J** con el Ejemplo N° 5, paso C, **OO**, **D** con NaOH) en EtOH (2 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 2 h la mezcla de reacción se filtró y se le agregó 5-cloropirazina-2-carbonitrilo (0.013 g, 0.019 mmol, ArkPharm). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C. Después de alrededor de 7 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el producto como la base libre. El sólido se disolvió en EtOAc (5 mL) y se le agregó ácido oxálico dihidratado (0.054 g, 0.43 mmol). Los sólidos se sometieron brevemente a ultrasonido con calentamiento suave. Después de calentar hasta temperatura ambiente, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar oxalato de 5-((3*S*,5*R*)-5-etil-1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo, (0.100 g, 56%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.80 min; MS m/z : 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 27*: *N*-((3*S*,5*R*)-5-etil-1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida

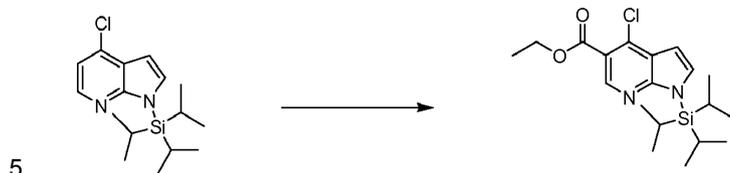


A una suspensión densa de hidróxido de paladio sobre carbón (20 moles %, 0.013 g, 0.019 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó una solución de 1-((2*R*,4*S*)-4-azido-2-etilpirrolidin-1-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.110 g, 0.371 mmol, preparada utilizando **E** a partir de (2*R*,4*S*)-4-azido-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (sintetizado como se describe en J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611) con HCl, **J** con el Ejemplo N° 5, paso C, **OO**, **D** con NaOH) en EtOH (2 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 2 h la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se le agregó cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (0.080 g, 0.41 mmol, Matrix). Después de alrededor de 15 h se le agregó más cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (80 mg, 0.408 mmol, Matrix). Después de alrededor de 2 días, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar *N*-((3*S*,5*R*)-5-etil-1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (0.025 g, 16%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.81 min; MS m/z : 431 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 28: 1-ciclohexil-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridina

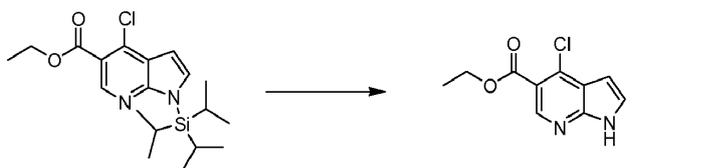


Paso A: 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo



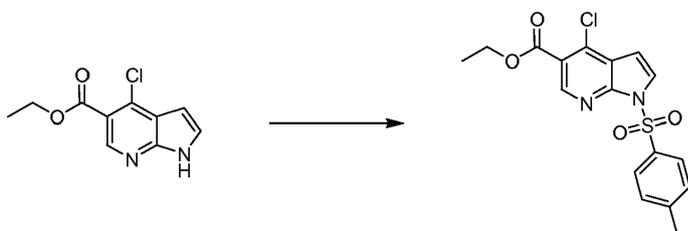
A una solución de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3.03 g, 9.81 mmol, Adesis) en THF (49 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó gota a gota *sec*-BuLi (1.4 M en ciclohexano, 15.4 mL, 21.6 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h antes de agregarle rápidamente cloroformiato de etilo (2.36 mL, 24.5 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 40 min. La reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (25 mL). Se le agregaron EtOAc (50 mL) y agua (50 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para dar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo (3.78 g, 98%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.98 min; MS *m/z*: 381 (M+H)⁺.

20 **Paso B: 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo**



25 A una solución de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo (4.30 g, 11.3 mmol) en THF (57 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó TBAF (1.0 M en THF, 12.6 mL, 12.6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 30 min. El solvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se particionó entre EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio (100 mL de cada uno). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM y se filtró para dar 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo (1.32 g, 52%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.07 min; MS *m/z*: 225 (M+H)⁺.

35 **Paso C: 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

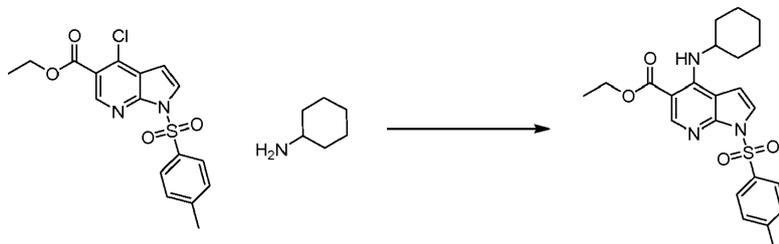


40 A una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de etilo (1.32 g, 5.88 mmol) en DMF (39 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.400 g, 10.00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante alrededor de 15 min. Se agregó gota a gota una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2.24 g, 11.8 mmol) en DMF (17 mL) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y agua (25 mL de cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido se trituró con heptano, y los precipitados

se filtraron para dar 4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo (2.28 g, 102%, 90% de pureza) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.64$ min; MS m/z : 379 (M+H)⁺.

Paso D: 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo

5

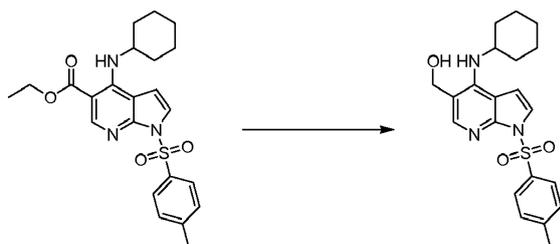


10

A una solución de 4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo (2.28 g, 5.42 mmol) en *n*-BuOH (21 mL) se le agregó ciclohexanamina (1.24 mL, 10.8 mmol). La solución resultante se calentó a aproximadamente 110 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y DCM (50 mL de cada uno). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con heptano, y los precipitados se filtraron para dar 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo (1.74 g, 73%) como un sólido amarillo claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 3.18$ min; MS m/z : 442 (M+H)⁺.

15

Paso E: 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metanol

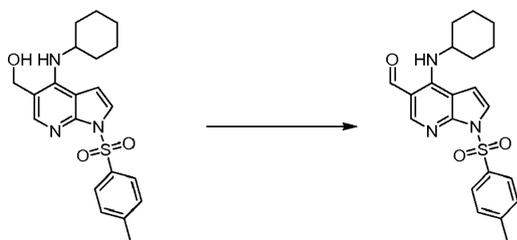


20

A una solución de 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo (1.71 g, 3.88 mmol) en tolueno (43.1 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó gota a gota DIBAL-H (1 M en hexanos, 6.60 mL, 6.60 mmol). La reacción se agitó durante alrededor de 1 h a aproximadamente -78 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 1 h. La reacción se detuvo con tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (15 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 1 h. Se le agregó EtOAc (25 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice mientras se lavaba con EtOAc (20 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en DCM para dar 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metanol (1.24 g, 80%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 400 (M+H)⁺.

25

Paso F: 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído

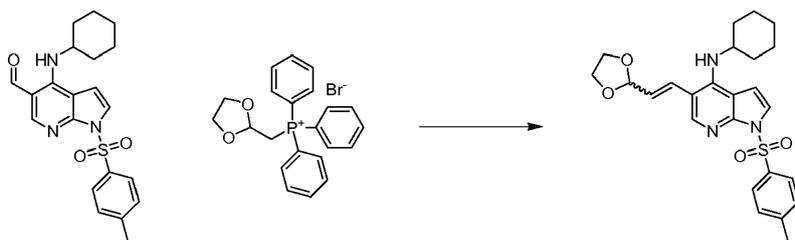


35

Una mezcla de 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metanol (1.12 g, 2.80 mmol) y dióxido de manganeso (5.48 g, 63.1 mmol) en cloroformo (70 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite[®] mientras se lavaba con cloroformo (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (0.975 g, 87%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.70$ min; MS m/z : 398 (M+H)⁺.

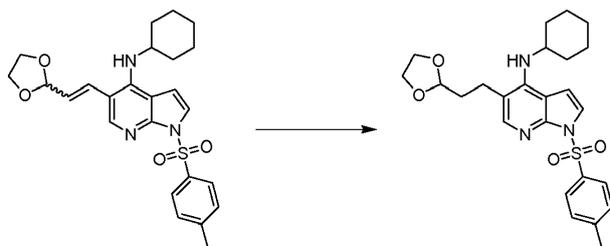
40

Paso G: (E/Z)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)vinil)-*N*-ciclohexil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina



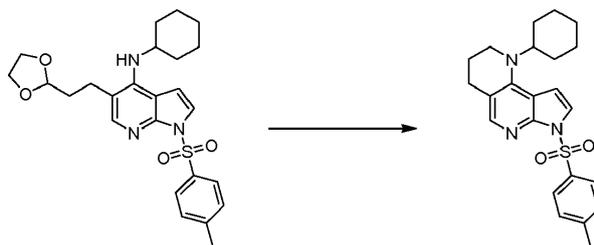
Se cargó un matraz secado en estufa, bajo nitrógeno, con bromuro de ((1,3-dioxolan-2-il)metil)trifenilfosfonio (2.23 g, 5.19 mmol) y THF (14 mL). El matraz se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo y se le agregó *tert*-butóxido de potasio (0.591 g, 5.00 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 30 min a aproximadamente 0 °C y se le agregó gota a gota una solución de 4-(ciclohexilamino)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (0.750 g, 1.89 mmol) en THF (4 mL) en alrededor de 10 min. Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en DCM para dar 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)vinil)-N-ciclohexil-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (0.590 g, 67%) como una mezcla de isómeros E y Z: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.69 min, 1.73 min; MS *m/z*: 468 (M+H)⁺, 468 (M+H)⁺.

Paso H: 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-N-ciclohexil-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina



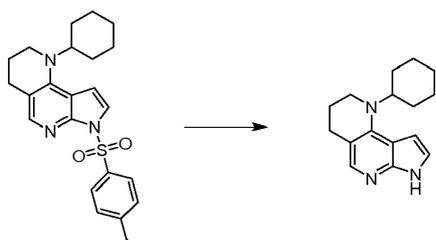
A una solución de (*E/Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)vinil)-N-ciclohexil-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (0.512 g, 1.10 mmol) en EtOAc (19 mL) se le agregó paladio sobre carbón (10 mol%, 0.092 g, 0.086 mmol). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se dejó bajo atmósfera de hidrógeno mediante un globo durante alrededor de 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite[®] mientras se lavaba con EtOAc (10 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-N-ciclohexil-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (0.499 g, 97%) como una espuma blancuzca: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.84 min; MS *m/z*: 470 (M+H)⁺.

Paso I: 1-ciclohexil-7-tosil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h]-[1,6]naftiridina



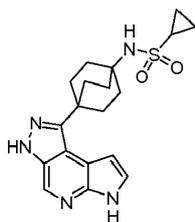
A una solución de 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-N-ciclohexil-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (0.209 g, 0.445 mmol) en EtOH (2 mL) se le agregó gota a gota HCl acuoso (12 N, 0.186 mL, 2.23 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 2 h y después se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. Se le agregó en porciones borohidruro de sodio (0.118 g, 3.12 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 2 h, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se partició entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL de cada uno). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio (5 mL de cada una), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en heptano para dar 1-ciclohexil-7-tosil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h]-[1,6]naftiridina (0.138 g, 75%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.01 min; MS *m/z*: 410 (M+H)⁺.

Paso J: 1-ciclohexil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridina

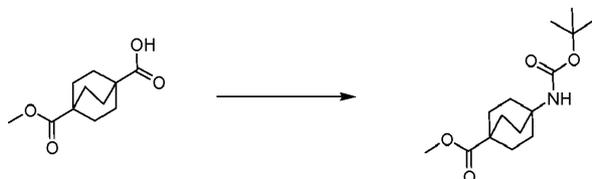


A una solución de 1-ciclohexil-7-tosil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridina (0.132 g, 0.323 mmol) en 1,4-dioxano (2.2 mL) se le agregó NaOH acuoso (2 N, 0.32 mL, 0.65 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 96 h. Se agregó NaOH acuoso (5 N, 0.129 mL, 0.646 mmol) y la reacción se continuó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 18 h. Se agregó NaOH acuoso (5 N, 0.065 mL, 0.323 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregaron EtOAc y agua (5 mL de cada uno) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio (5 mL de cada una), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de (95/4.5/0.5) DCM/MeOH/DEA en DCM para dar 1-ciclohexil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-*h*]-[1,6]naftiridina (0.052 g, 64%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 1.88 min; MS *m/z*: 256 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 29: N-(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octano-1-il)ciclopropanosulfonamida

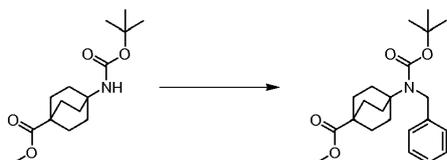


Paso A: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (7.25 g, 34.2 mmol, Prime Organics) en tolueno (150 mL) se le agregó DPPA (7.37 mL, 34.2 mmol) y TEA (4.76 mL, 34.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se calentó después a aproximadamente 110 °C durante alrededor de 1 h, se le agregó *tert*-butanol (16.1 mL, 171 mmol) y la reacción se calentó a aproximadamente 110 °C durante alrededor de 14 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4.18 g, 43%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 12H), 1.42 (s, 9H).

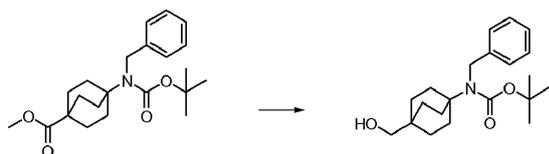
Paso B: 4-(bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



A una solución de 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (2.50 g, 8.82 mmol) en DMF (42 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.706 g, 17.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min a aproximadamente 0 °C y se le agregaron

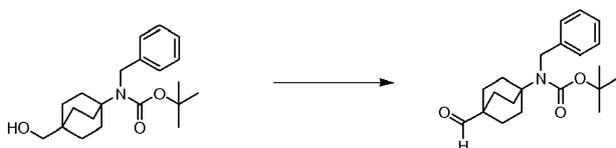
TBAI (0.652 g, 1.76 mmol) y bromuro de bencilo (2.10 mL, 17.7 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante alrededor de 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se tomó en DCM (50 mL) y agua (30 mL). Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para dar 4-(bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (2.71 g, 82%) como un sólido incoloro claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.09 min; MS *m/z*: 374 (M+H)⁺.

Paso C: bencil(4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo



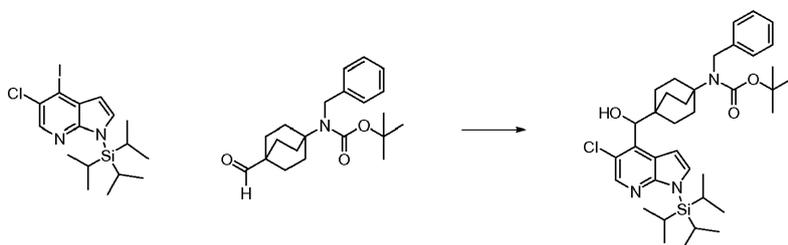
A una solución de 4-(bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (2.70 g, 7.23 mmol) en THF (24 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó borohidruro de litio (0.350 g, 14.46 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. La reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó agua (15 mL) con cuidado. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 20 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar bencil(4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (2.31 g, 92%) como una espuma pegajosa blancuzca: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.67 min; MS *m/z*: 346 (M+H)⁺.

Paso D: bencil(4-formilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de bencil(4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (2.30 g, 6.66 mmol) en DCM (17 mL) se le agregó peryodinato de Dess-Martin (4.24 g, 9.99 mmol). Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en heptano para dar bencil(4-formilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1.10 g, 48%) como un aceite incoloro claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.97 min; MS *m/z*: 344 (M+H)⁺.

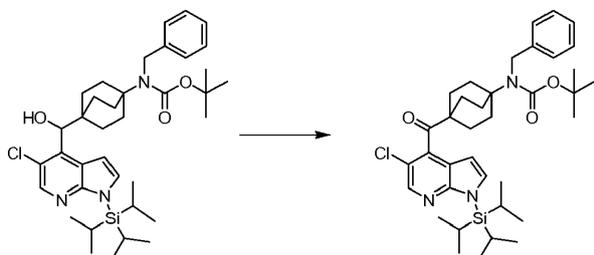
Paso E: bencil(4-((5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(trisisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.33 g, 3.06 mmol, Adesis) en THF (25 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó *n*-BuLi (solución 1.6 M en hexanos, 2.00 mL, 3.20 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió de aproximadamente -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 45 min y se le agregó gota a gota una solución de bencil(4-formilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1.05 g, 3.06 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 1 h. Se le agregaron NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc (10 mL de cada uno), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite restante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc en heptano para dar bencil(4-((5-cloro-1-

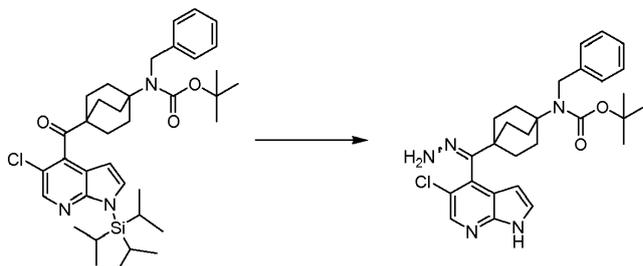
(*triisopropilsilil*)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo (1.27 g, 64%) como un aceite incoloro claro: LC/MS (Tabla 1, Método **o**) $R_t = 3.78$ min; MS m/z : 652 (M+H)⁺.

Paso F: bencil(4-(5-cloro-1-(*triisopropilsilil*)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo



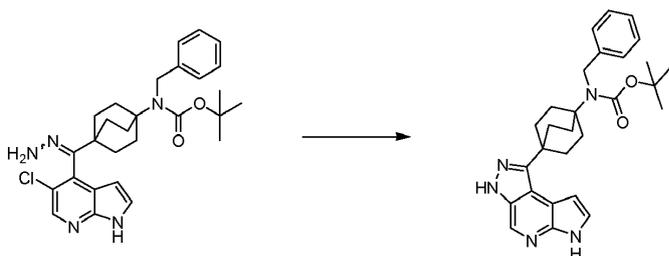
A una solución de bencil(4-(5-cloro-1-(*triisopropilsilil*)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo (1.26 g, 1.93 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (1.64 g, 3.86 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h y se diluyó con DCM (10 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 15 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-25% de EtOAc en heptano para dar bencil(4-(5-cloro-1-(*triisopropilsilil*)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo (0.965 g, 77%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 6.23 (d, J = 3.5, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 6H), 1.95 - 1.83 (m, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.12 - 1.06 (m, 18H).

Paso G: bencil(4-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(hidrazono)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de bencil(4-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(hidrazono)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo (0.765 g, 1.18 mmol) en EtOH (4 mL) se le agregaron hidrazina (1.85 mL, 58.8 mmol) y AcOH (0.337 mL, 5.88 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 6 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. Se le agregaron EtOAc y agua (5 mL de cada uno) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (5 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar bencil(4-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(hidrazono)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo (0.631 g, 84%, 95% de pureza) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.72$ min, MS m/z : 508 (M+H)⁺.

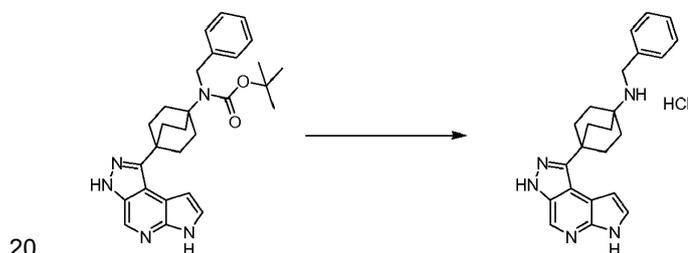
Paso H: bencil(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-*il*)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo



Se cargó un vial de reacción para microondas con bencil(4-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(hidrazono)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de *tert*-butilo (0.700 g, 1.38 mmol) y NMP (11 mL). Se agregaron secuencialmente a la solución, en una porción, *tert*-butoxido de sodio (0.331 g, 3.44 mmol), acetato de paladio

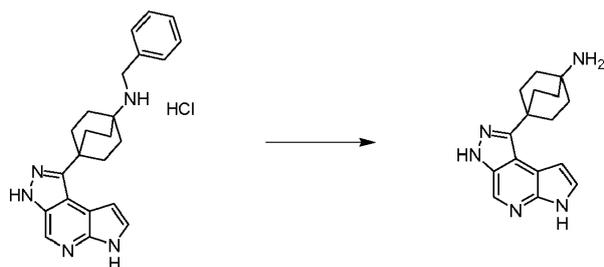
(0.031 g, 0.14 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0.076 g, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 2 h (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 150 watts de potencia máxima). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite mientras se lavaba con EtOAc (15 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida. El material restante se transfirió a un vial para microondas y se le agregaron *tert*-butóxido de sodio (0.331 g, 3.44 mmol), acetato de paladio (0.031 g, 0.138 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0.076 g, 0.138 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 160 °C durante alrededor de 2 h (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 150 watts de potencia máxima). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras se lavaba con EtOAc (20 mL). Se le agregó agua (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (5 × 15 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-100% de EtOAc en heptano para dar *bencil*(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.281 g, 40%) como un sólido marrón claro: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.57 min; MS *m/z*: 472 (M+H)⁺.

Paso I: clorhidrato de *N*-bencil-4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina



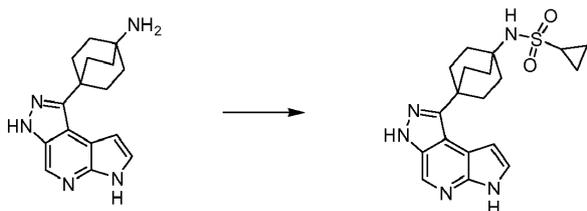
A una solución de *bencil*(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.280 g, 0.543 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se le agregó HCl acuoso (4 M en 1,4-dioxano, 0.58 mL, 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los precipitados se filtraron mientras se lavaban con una cantidad mínima de Et₂O. El sólido se secó al vacío para dar clorhidrato de *N*-bencil-4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.216 g, 98%) como un sólido tostado: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.46 min; MS *m/z*: 372 (M+H)⁺.

30 **Paso J: 4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina**



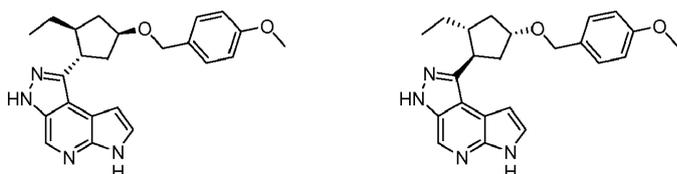
A una solución de clorhidrato de *N*-bencil-4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.150 g, 0.368 mmol) en MeOH (6 mL) se le agregó formiato de amonio (0.116 g, 1.84 mmol) y 20% de PdOH₂ sobre carbón (0.039 g, 0.055 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras se lavaba con EtOAc (aproximadamente 10 mL) y el solvente se eliminó a presión reducida. Se le agregaron agua y EtOAc (10 mL de cada uno) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 × 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.073 g, 71%) como una espuma blancuzca: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.08 min; MS *m/z*: 282 (M+H)⁺.

45 **Paso K: *N*-(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida**



5 A una mezcla de 4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.075 g, 0.267 mmol) en DMF (2.5 mL) se le agregó TEA (0.06 mL, 0.40 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.027 mL, 0.27 mmol, Matrix). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Se agregó a la mezcla de reacción cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.014 mL, 0.133 mmol, Matrix) y se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar *N*-(4-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0.015 g, 15%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.72 min; MS *m/z*: 386 (M+H)⁺.

15 **Ejemplos N° 30 y 31:** 1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina y 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina



20 **Paso A: 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi) ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo**



25 A una solución de 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (39.8 g, 130 mmol, Preparación N° EE.1 predominantemente 1*S*,2*R*,4*S* y 1*R*,2*S*,4*R*) en EtOH (286 mL) se le agregó NaOH acuoso (2 N, 572 mL, 1140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se lavó con Et₂O (2 × 300 mL), se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo y se acidificó hasta aproximadamente pH 1 con HCl acuoso (5 N). La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (200 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 34.5 g de sólido crudo. A una solución del ácido carboxílico crudo (15.0 g, 53.9 mmol) en DMF (216 mL) se le agregó diiodometano (6.71 mL, 108 mmol) y K₂CO₃ (14.9 g, 108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 48 h. Se le agregaron agua y EtOAc (250 mL de cada uno) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (3 × 250 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar el éster metílico (14.1 g, 48.1 mmol) como un aceite amarillo. A una solución del éster metílico (14.1 g, 48.1 mmol) en THF (160 mL) se le agregó *tert*-butóxido de potasio (16.2 g, 144 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). Se separaron las capas y las capas orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite remanente se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (11.7 g, 73%, predominantemente 1*R*,2*R*,4*S* y 1*S*,2*S*,4*R*) como un aceite incoloro claro: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.95 min; MS *m/z*: 335 (M+H)⁺.

45 **Paso B: 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanol**



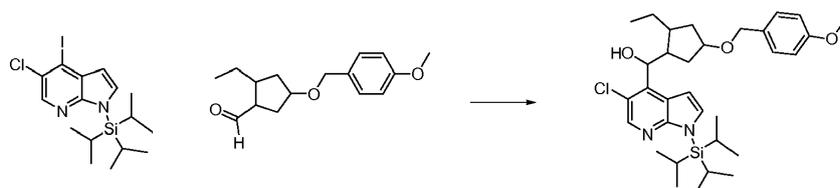
5 A una solución de 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (11.7 g, 35.0 mmol) en THF (175 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó gota a gota LAH (2 M en THF, 17.5 mL, 35.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 1.5 h. La reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo y se detuvo por una adición sucesiva de agua (150 mL gota a gota), NaOH acuoso (1 N, 150 mL) y agua (100 mL). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras se lavaba con Et₂O (500 mL). Se separaron las capas del filtrado. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 200 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanol (8.62 g, 93%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.29 min; MS m/z: 265 (M+H)⁺.

Paso C: 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarbaldehído



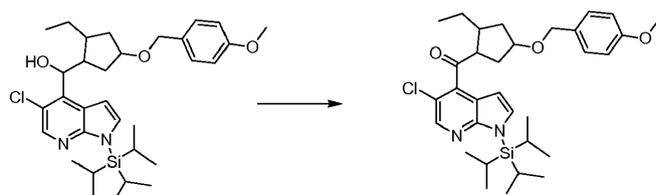
20 A una solución de 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanol (8.60 g, 32.5 mmol) en DCM (163 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (20.7 g, 48.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 150 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (150 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarbaldehído (6.93 g, 81%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.59 min; MS m/z: 263 (M+H)⁺.

Paso D: (5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanol



30 A una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4.99 g, 11.5 mmol, Adesis) en THF (90 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó *n*-BuLi (solución 1.6 M en hexanos, 10.7 mL, 17.2 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió de -70 °C. Después de agitar durante alrededor de 45 min a aproximadamente -78 °C se agregó gota a gota una solución de 2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentanocarbaldehído (3.00 g, 11.4 mmol) en THF (22 mL) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente -78°C, se le agregó NH₄Cl acuoso saturado (40 mL), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en heptano para dar (5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanol (4.47 g, 68%, 92% de pureza) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método o) R_t = 2.64 min; MS m/z: 571 (M+H)⁺.

Paso E: (5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanona

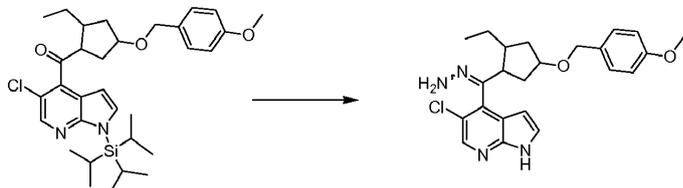


50 A una solución de (5-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanona (4.47 g, 7.20 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (4.58 g, 10.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 90 min. La reacción se diluyó con DCM (40 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 60 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (40 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en heptano para dar (5-

cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanona (3.32 g, 81%) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método o) $R_t = 3.04$ min; MS m/z : 569 (M+H)⁺.

Paso F: 5-cloro-4-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-(hidrazono)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

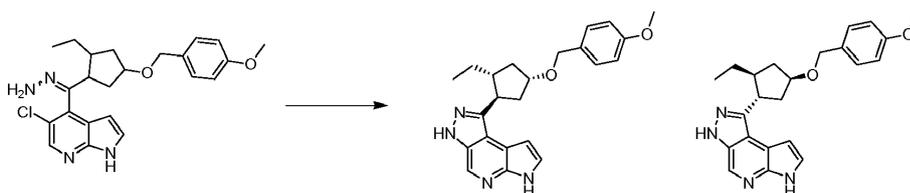
5



A una solución de (5-cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)metanona (1.01 g, 1.77 mmol) en EtOH (5.5 mL) se le agregaron hidrazina (2.78 mL, 89.0 mmol) y AcOH (0.508 mL, 8.87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. Se le agregaron agua (20 mL) y EtOAc (25 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio (15 mL de cada uno), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar (5-cloro-4-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-(hidrazono)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.354 g, 47%) como una espuma amarilla: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.40$ min, MS m/z : 427 (M+H)⁺.

Paso G: 1-((1S,2S,4R)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina y 1-((1R,2R,4S)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina

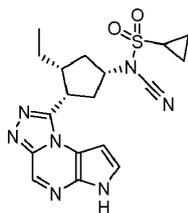
20



Se cargó un vial de reacción para microondas con 5-cloro-4-(2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-(hidrazono)metil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (0.900 g, 2.11 mmol) y NMP (14.1 mL). Se agregaron secuencialmente *tert*-butóxido de sodio (0.506 g, 5.27 mmol), acetato de paladio (II) (0.047 g, 0.211 mmol) y ((*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina) (0.117 g, 0.211 mmol), y la mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 1 h (250 psi de presión máxima, 1 min de tiempo de rampa, 150 watts de potencia máxima). Se agregó EtOAc (20 mL) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras se lavaba con EtOAc (20 mL). Se le agregó agua (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (5 × 10 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40-100% de EtOAc en heptano seguido de purificación según el Procedimiento AA para dar 1-((1S,2S,4R)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina o 1-((1R,2R,4S)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0.065 g, 8%, Tabla 2, Método 35, $R_t = 20.0$ min, o = positivo) y 1-((1S,2S,4R)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina o 1-((1R,2R,4S)-2-etil-4-(4-metoxibenciloxi)ciclopentil)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0.058 g, 7%, Tabla 2, Método 35, $R_t = 23.4$ min, o = negativo): LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.26$ min; MS m/z : 391 (M+H)⁺.

40

Ejemplo N° 32: N-ciano-N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

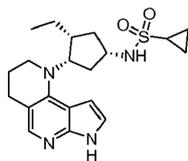


45

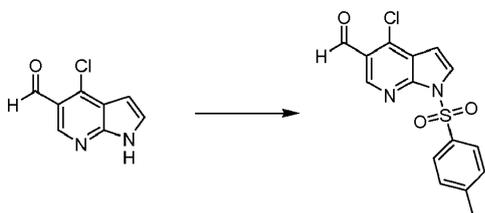
A la solución de N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.05 g, 0.134 mmol, WO2009152133) en DMF (4 mL), se le agregó KOH

(0.022 g, 0.401 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 5 min. Se le agregó cianuro de tosilo (0.024 g, 0.134 mmol) y la agitación se continuó durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Tabla 1, Método **q**) para dar *N*-ciano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida (0.0025 g, 5%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.84$ min; MS m/z : 400 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 33*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridin-1-*il*)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida

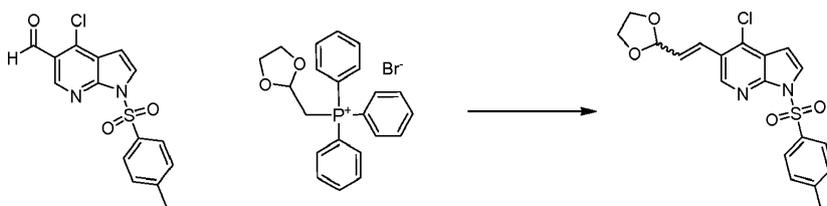


Paso A: 4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído



A una suspensión de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (2.00 g, 11.1 mmol, Adesis) en DMF (30 mL) se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.500 g, 12.5 mmol) formando una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y después se le agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2.40 g, 12.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y se vertió en agua helada (aproximadamente 50 mL). El sólido se recogió por filtración al vacío, mientras se lavaba con agua (alrededor de 15 mL), y se secó en estufa de vacío para dar 4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (3.22 g, 87%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.56$ min; MS m/z : 335 (M+H)⁺.

Paso B: (*E/Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-*il*)vinil)-4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

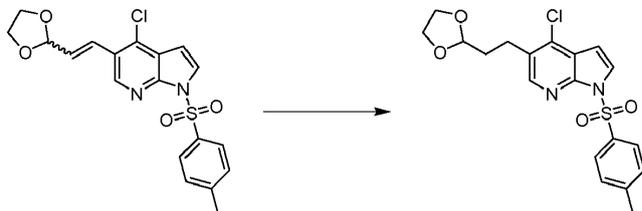


Se cargó un balón con bromuro de ((1,3-dioxolan-2-*il*)metil)trifenilfosfonio (5.29 g, 12.3 mmol) y THF (29.0 mL). El matraz se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo y se le agregó *tert*-butóxido de potasio (1.38 g, 12.3 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 30 min a aproximadamente 0 °C y se le agregó gota a gota una suspensión de 4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (1.50 g, 4.48 mmol) en THF (8.30 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (2 M, 4.50 mL, 9.00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 55 °C durante alrededor de 1 h. Se le agregaron agua y éter (10 mL de cada uno) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con éter (3 × 10 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Aproximadamente 50% del solvente se eliminó a presión reducida y la fase orgánica restante se filtró a través de gel de sílice lavando con éter (aproximadamente 15 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en DCM para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en DMF (12 mL) y se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.179 g, 4.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y después se le agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0.684 g, 3.59 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y se vertió en agua helada (aproximadamente 30 mL). Se agregó EtOAc (30 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 × 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 20 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar (*E/Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-*il*)vinil)-4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-

b]piridina (0.90 g, 50%) como una espuma blancuzca: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.65$ min; MS m/z : 405 (M+H)⁺ y $R_t = 2.70$ min; MS m/z : 405 (M+H)⁺.

Paso C: 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina

5

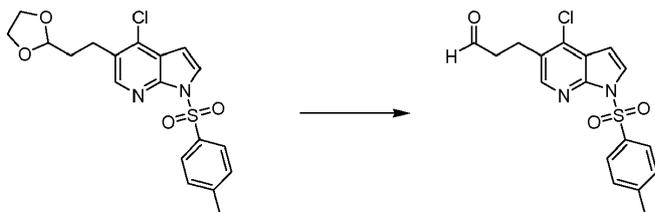


10

Una mezcla de (*E/Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)vinil)-4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.900 g, 2.22 mmol) y 10% en peso de Pd/C (0.118 g, 0.111 mmol) se purgó con N₂ y se evacuó al vacío (3 veces). Después de la tercera evacuación se le agregó EtOAc (23 mL). El matraz se purgó con N₂ y se evacuó al vacío (3 veces). Después de la 3^a evacuación, el matraz se colocó bajo atmósfera de hidrógeno durante alrededor de 1 h. La atmósfera de hidrógeno fue reemplazada con N₂ y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con EtOAc (aproximadamente 10 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.530 g, 59%) como un aceite denso que solidificó al quedar en reposo: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.71$ min; MS m/z : 407 (M+H)⁺.

15

Paso D: 3-(4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)propanal



20

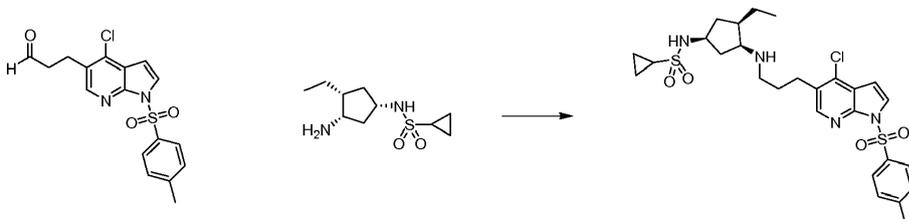
A una solución de 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.520 g, 1.28 mmol) en THF (4.2 mL) se le agregó HCl acuoso (6 M, 0.639 mL, 3.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y se calentó hasta aproximadamente 50 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua (0.64 mL) y la reacción se agitó durante alrededor de 16 h. El pH se ajustó hasta aproximadamente 7 con NaHCO₃ acuoso saturado y se le agregó EtOAc (aproximadamente 10 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se le agregaron acetona (12 mL) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0.096 g, 0.383 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en DCM para dar 3-(4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)propanal (0.44 g, 84%, 90% de pureza) como una espuma blancuzca: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.50$ min; MS m/z : 363 (M+H)⁺.

25

30

Paso E: N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)propilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida

35



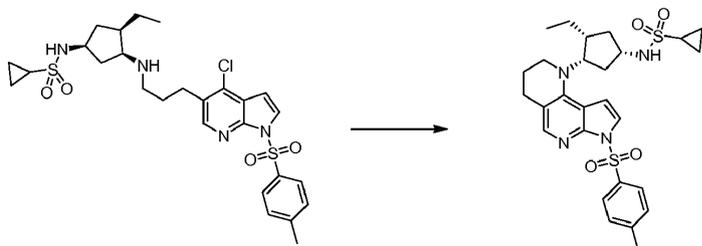
40

A una mezcla de 3-(4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)propanal (0.420 g, 1.04 mmol) y *N*-((1S,3S,4R)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.290 g, 1.25 mmol, preparada utilizando **OOO** del Ejemplo N° 23, paso E con NaOH) en DCE (4.00 mL) se le agregó ácido acético glacial (0.089 mL, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 min a temperatura ambiente y se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.331 g, 1.56 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante alrededor de 72 h. Se le agregó lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (aproximadamente 5 mL) seguido de DCM (5 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo restante se purificó por cromatografía en

45

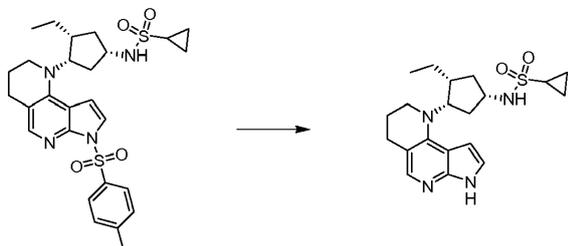
gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)propilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.330 g, 55%) como una espuma blanca: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.10$ min; MS m/z : 579 (M+H)⁺.

5 Paso F: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(7-tosil-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



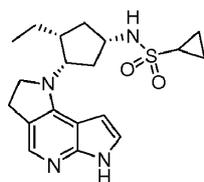
10 Se cargó un vial para microondas con una solución de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)propilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.200 g, 0.345 mmol) en 1-propanol (1.70 mL). Se agregaron DIEA (0.180 mL, 1.04 mmol) y yoduro de potasio (0.057 g, 0.345 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage® a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 30 min. La reacción se volvió a someter a calentamiento por microondas a aproximadamente 180 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se volvió a someter a calentamiento por microondas a aproximadamente 180 °C durante alrededor de 10 h. La mezcla de reacción se transfirió a un balón y se le agregó gel de sílice (aproximadamente 1 g). El solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de gel de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(7-tosil-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.050 g, 27%) como una espuma amarilla: LC/MS (Tabla 1, Método **b**) $R_t = 2.52$ min; MS m/z : 543 (M+H)⁺.

Paso G: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

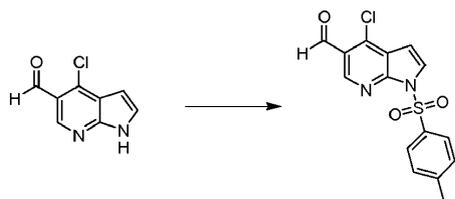


25 A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(7-tosil-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.041 g, 0.076 mmol) en 1,4-dioxano se le agregó NaOH acuoso (5 N, 0.106 mL, 0.529 mmol). La reacción se calentó hasta aproximadamente 80 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron agua (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[2,3-*h*][1,6]naftiridin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-sulfonamida (0.02 g, 72%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) $R_t = 1.48$ min; MS m/z : 389 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 34*: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-dihidropirrolo[2,3-*b*:2',3'-*d*]piridin-1(6*H*)-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida

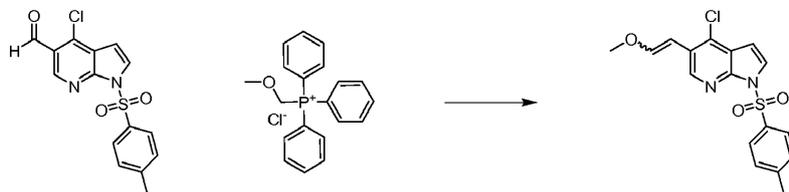


40 **Paso A: 4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído**



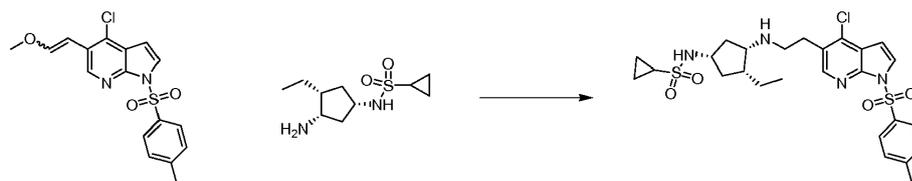
5 A una suspensión de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (2.00 g, 11.1 mmol, Adesis) en DMF (30 mL) se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.500 g, 12.5 mmol) formando una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y después se le agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2.40 g, 12.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y se vertió en agua helada (aproximadamente 50 mL). El sólido se recogió por filtración al vacío, mientras se lavaba con agua (alrededor de 15 mL), y se secó en estufa de vacío para dar 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (3.22 g, 87%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.56$ min; MS m/z : 335 (M+H)⁺.

Paso B: (E/Z) 4-cloro-5-(2-metoxivinil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

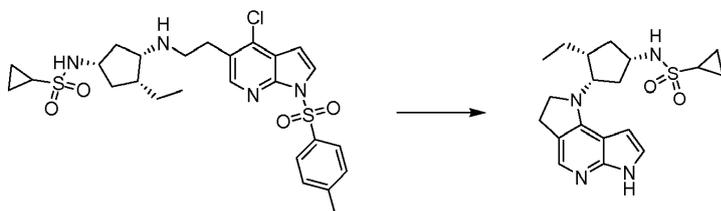


15 A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1.28 g, 3.73 mmol) en THF (14.8 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó gota a gota *tert*-butóxido de potasio (solución 1 M en THF, 3.70 mL, 3.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min a aproximadamente 0 °C y se le agregó una suspensión de 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (1.00 g, 2.99 mmol) en THF (1.80 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 4 h. La reacción se neutralizó con HCl acuoso 1 M y después se le agregaron EtOAc y agua (10 mL de cada uno). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido restante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano para dar (E/Z)-4-cloro-5-(2-metoxivinil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.96 g, 89%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.83$ min; MS m/z : 363 (M+H)⁺ y $R_t = 2.86$ min; MS m/z : 363 (M+H)⁺.

Paso C: N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida

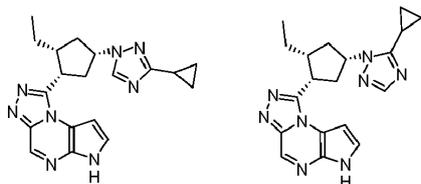
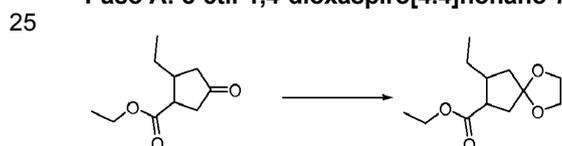


35 A una mezcla de (E/Z)-4-cloro-5-(2-metoxivinil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.95 g, 2.62 mmol) en THF (26 mL) se le agregó HCl acuoso (1 M, 6.55 mL, 6.55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó el pH a aproximadamente 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. Se le agregó DCM (aproximadamente 30 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se tomó en DCE (13 mL) y se le agregaron N-((1S,3S,4R)-3-amino-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.608 g, 2.62 mmol, preparado utilizando **000** del Ejemplo N° 23, paso E con NaOH) y ácido acético glacial (0.150 mL, 2.62 mmol). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.832 g, 3.93 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se le agregó NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100% de EtOAc en heptano para dar N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etilamino)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0.45 g, 30%) como un sólido blancuzco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.87$ min; MS m/z : 565 (M+H)⁺.

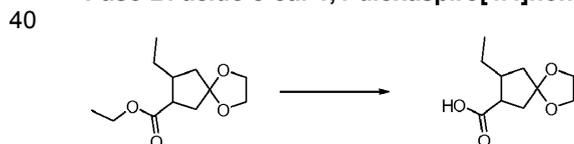
Paso D: etilciclopropil)ciclopropanosulfonamida***N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-dihidrodipirrol[2,3-*b*:2',3'-*d*]piridin-1(6*H*)-il)-4-**

5 Se cargó un vial para microondas con una solución de *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(4-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)etilamino)-4-etilciclopropil)ciclopropanosulfonamida (0.350 g, 0.619 mmol) en 1-propanol (3.2 mL). Se agregaron DIPEA (0.324 mL, 1.86 mmol) y yoduro de potasio (0.154 g, 0.929 mmol) y la reacción se calentó en un microondas Biotage® durante alrededor de 10 h a aproximadamente 180 °C. Se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc y agua (10 mL de cada uno) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de DCM/MeOH/Et₂NH (950/45/5) en DCM y el solvente se eliminó a presión reducida. El sólido se purificó posteriormente por HPLC preparativa (Tabla 1, Método **w**) para dar *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-dihidrodipirrol[2,3-*b*:2',3'-*d*]piridin-1(6*H*)-il)-4-etilciclopropil)ciclopropanosulfonamida con 30 moles % de acetato de amonio como excipiente (0.099 g, 38%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método **a**) *R*_f = 1.70 min; MS *m/z*: 375 (M+H)⁺.

20 **Ejemplos N° 35 y N° 35.1: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopropil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*]1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina y 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopropil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*]1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina**

**Paso A: 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo**

25 Se cargó un balón con 2-etil-4-oxociclopropanocarbóxilato de etilo (1.5 g, 8.1 mmol, Ejemplo N° 22, paso B) en DCM (22 mL). Se agregaron al matraz etilenglicol (0.91 mL, 16 mmol), ortoformiato de trietilo (2.0 mL, 12 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.31 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón que se disolvió en EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (1.6 g, 83%): LC/MS (Tabla 1, Método **c**) MS *m/z* 229 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.14 (c, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (c, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

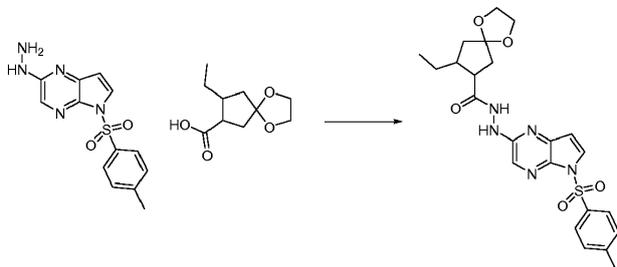
Paso B: ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico

45 Se cargó un balón con 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo (0.32 g, 1.4 mmol) e hidróxido de sodio (acuoso 1 N, 14.0 mL, 14.0 mmol). La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la solución se le agregó DCM (30 mL) seguido de la adición de ácido cítrico acuoso al 20% (aproximadamente 20 mL) para alcanzar un pH de aproximadamente 2. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 mL) y DCM/EtOAc (1:1, 30 mL). Los extractos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a

presión reducida para dar ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico como un aceite incoloro, claro (0.27 g, 96%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.20$ min; MS m/z : 201 (M+H)⁺.

Paso C: 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida

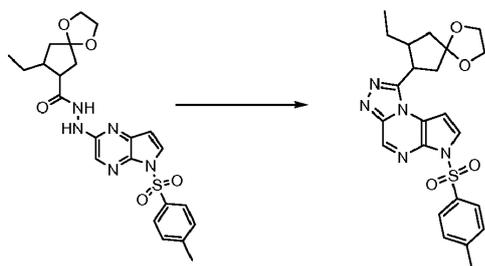
5



Se cargó un balón de 50 mL con 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0.350 g, 1.16 mmol, Ejemplo N° 1, paso D), ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico (0.250 g, 1.25 mmol) y DCM (6.0 mL). A la mezcla de reacción se le agregaron HATU (0.483 g, 1.27 mmol) y TEA (0.64 mL, 4.6 mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. A la solución de reacción se le agregó DCM (25 mL) y la solución se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL de cada una). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida como una espuma (0.50 g, 89%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.49$ min; MS m/z : 486 (M+H)⁺.

20

Paso D: 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



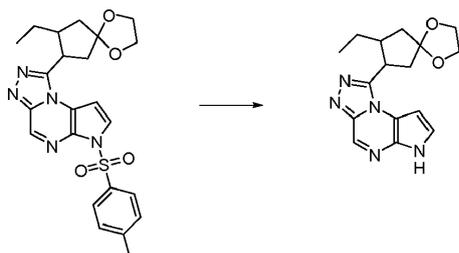
25

30

35

Se cargó un balón con 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida (4.90 g, 10.1 mmol) y 1,4-dioxano (50 mL). Al matraz se le agregó DIEA (8.81 mL, 50.5 mmol) seguida de la adición de cloruro de tionilo (0.770 mL, 10.6 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 75 °C durante alrededor de 90 min. Se le agregó más cloruro de tionilo (0.074 mL, 1.0 mmol) y se continuó calentando durante alrededor de 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La solución se diluyó con DCM (75 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetona en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar un material que se cargó en una segunda columna eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetona en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como un polvo tostado (3.0 g, 64%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.44$ min; MS m/z : 468 (M+H)⁺.

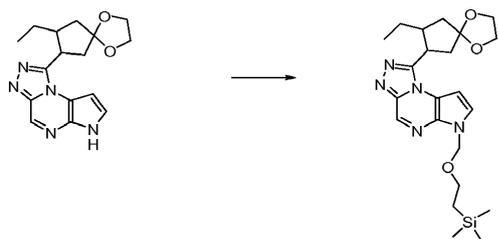
Paso E: 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



40

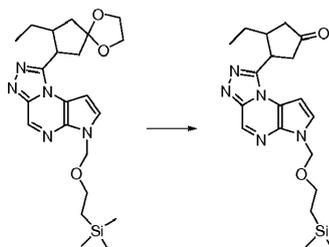
A la solución de 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3.76 g, 8.04 mmol) en 1,4-dioxano (55 mL), se le agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 12 mL) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 90 min. El solvente se eliminó y el residuo se particionó entre solución saturada de cloruro de amonio en agua y EtOAc (75 mL de cada uno). La fase acuosa se lavó posteriormente con EtOAc (60 mL); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (65 mL), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón. El sólido se trituró en éter (20 mL) y el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (2.22 g, 88%) como un sólido beige. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.71$ min; MS m/z : 314 (M+H)⁺.

Paso F: 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



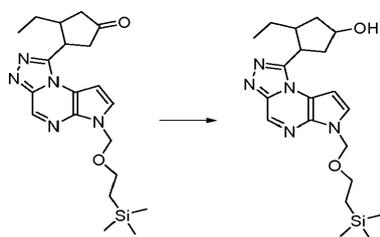
A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.355 g, 8.87 mmol) en DMF (45 mL), se le agregó gota a gota la solución de 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (2.78 g, 8.87 mmol) en DMF (45 mL) a aproximadamente 0 °C y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante alrededor de 20 min. Se agregó gota a gota SEM Cl (1.75 mL, 8.87 mmol) y la mezcla resultante se agitó toda la noche mientras se calentaba gradualmente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y agua (120 mL de cada uno). La fase acuosa se lavó posteriormente con EtOAc (50 mL); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3.87 g, 98%) como un sólido amorfo marrón. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.49$ min; MS m/z : 444 (M+H)⁺.

Paso G: 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona



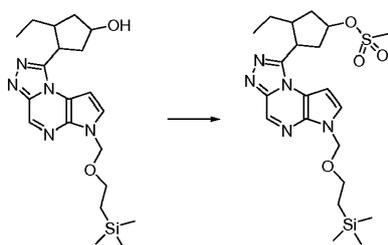
A una solución de 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3.87 g, 8.72 mmol) en THF (30 mL), se le agregó HCl acuoso (1 N, 26.2 mL) a aproximadamente 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 6 h. Se eliminó el THF a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (60 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 0 a 80 % de EtOAc en DCM para dar 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona (2.84 g, 81%) como un sólido amorfo amarillo. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.44$ min; MS m/z : 400 (M+H)⁺.

Paso H: 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona



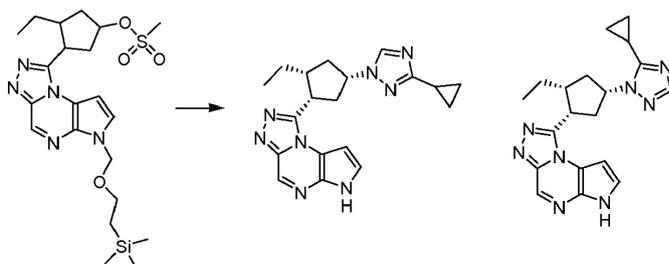
Una solución de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona (0.296 g, 0.741 mmol) en THF (2.96 mL) se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó DIBAL-H (1 M en ciclohexano, 1.482 mL, 1.482 mmol). La reacción se agitó durante alrededor de 45 min. La reacción se detuvo con MeOH (3 mL). A la mezcla de reacción se le agregó NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa orgánica se recogió y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂ para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (148 mg, 0.369 mmol, 50 %) y una mezcla no racémica enriquecida en (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (60 mg, 0.149 mmol, 20%) ambos como sólidos amorfos. LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.37 min; MS *m/z*: 402 (M+H)⁺ y R_t = 2.16 min; MS *m/z*: 402 (M+H)⁺, respectivamente.

Paso I: metanosulfonato de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo



A una solución de la mezcla no racémica enriquecida en (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (0.5 g, 1.245 mmol) y TEA (0.347 mL, 2.49 mmol) en DCM (13 mL) se le agregó gota a gota MsCl (0.107 mL, 1.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 10 a 70 % de EtOAc en DCM para dar metanosulfonato de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.48 g, 80%) como un sólido amorfo blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.54 min; MS *m/z*: 480 (M+H)⁺

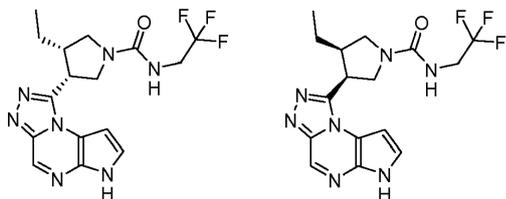
Paso J: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina y 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



A una solución de 3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol (0.054 g, 0.494 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó hidruro de sodio (0.019 g, 0.486 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a aproximadamente 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 10 min. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 50 °C y se le agregó metanosulfonato de 3-etil-4-(6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.079 g, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 75 °C toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre agua y EtOAc (10 mL de cada uno). La fase acuosa se lavó posteriormente con EtOAc (7 mL); los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de 1-(4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina y 1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina. Esta mezcla se disolvió en DCM (3 mL) y se le agregaron 2 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL); se le agregaron 2 mL de solución concentrada de NH₄OH en agua (4 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC (Tabla 2, Método 32) para dar 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.028 g, 25% de rendimiento) [Ejemplo N° 35] y 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-etilciclopentil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina.

6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.013 g, 12% de rendimiento) [Ejemplo N° 35.1] ambos como sólidos blancos. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.74$ min; MS m/z : 363 (M+H)⁺ y LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.73$ min; MS m/z : 363 (M+H)⁺

- 5 **Ejemplos N° 36 y N° 37: (3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida y (3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida**



10

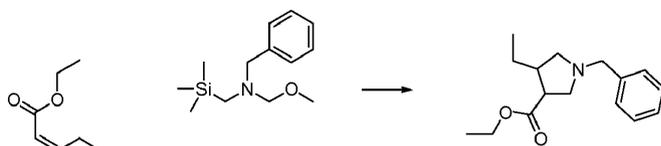
Paso A: (Z)-pent-2-enoato de etilo



- 15 A 1 suspensión densa de catalizador de Lindlar (0.844 g, 0.396 mmol) en THF (100 mL) y piridina (10.00 mL) se le agregó pent-2-inoato de etilo (5.22 mL, 39.6 mmol). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno durante alrededor de 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 15 h la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se diluyó con Et₂O (30 mL) y se lavó con CuSO₄ acuoso saturado (40 mL), seguido de agua (40 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (Z)-pent-2-enoato de etilo crudo (5 g, 98%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (c, 2 H), 5.72 (m, 1H), 6.21 (m, 1H).

20

Paso B: (cis)-1-bencil-4-etilpirrolidina-3-carboxilato de etilo

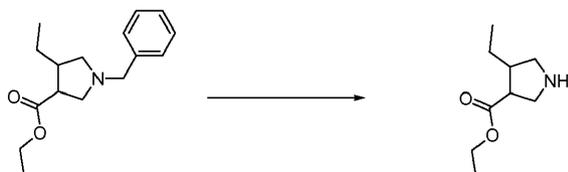


25

- 30 A una solución de *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (9.98 mL, 39.0 mmol,) y (Z)-pent-2-enoato de etilo (5 g, 39.0 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó TFA (0.030 mL, 0.390 mmol) a temperatura ambiente. Después de alrededor de 2 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar (cis)-1-bencil-4-etilpirrolidina-3-carboxilato de etilo crudo (9.8 g, 96%) como un aceite. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.62$ min; MS m/z : 262 (M+H)⁺.

30

Paso C: (cis)-4-etilpirrolidin-3-carboxilato de etilo



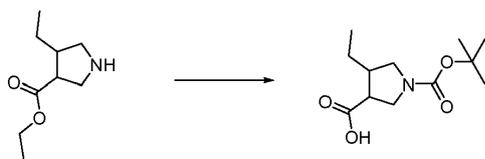
35

- 40 Se cargó un agitador Parr con PdOH₂ sobre carbón (2.243 g, 3.19 mmol) y (cis)-1-bencil-4-etilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (16.7 g, 63.9 mmol) seguido de EtOH (100 mL). La mezcla de reacción se desgasificó, se purgó con hidrógeno gas y se agitó en el agitador Parr a 60 psi durante alrededor de 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con EtOH (~ 900 mL). El solvente se eliminó a presión reducida para obtener (cis)-4-etilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (8.69 g, 79%) como un aceite: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.11$ min; MS m/z : 172 (M+H)⁺.

40

Paso D: ácido (cis)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-etilpirrolidina-3-carboxílico

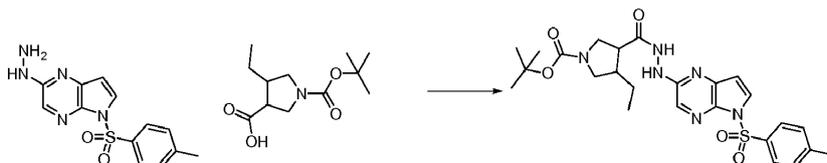
45



5 A un matraz cargado con (*cis*)-4-etilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (8.69 g, 50.7 mmol) se le agregó HCl acuoso (6 N, 130 mL, 782 mmol). La solución se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 12 h. Se le agregó HCl acuoso (6 N, 100 mL, 599 mmol) y se agitó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 20 h. Se le agregó HCl acuoso (6 N, 100 mL, 599 mmol) y se continuó agitando a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. Se agregaron 1,4-dioxano (275 mL) y agua (50 mL) seguido de la adición en porciones de Na₂CO₃ (13.5 g, 127 mmol). Se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (13.3 g, 60.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (250 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta aproximadamente pH 3-4. Las capas se particionaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminaron a presión reducida. Cuando la capa orgánica estuvo casi totalmente concentrada (aproximadamente 10 mL restantes), precipitó un sólido. Se le agregó heptano (30 mL) y el sólido se filtró lavando con heptano para obtener ácido (*cis*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-etilpirrolidina-3-carboxílico (3.9 g, 32%) como un sólido blancuzco como producto: LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 0.57 min; MS *m/z*: 242 (M-H)⁻.

Paso E: (*cis*)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

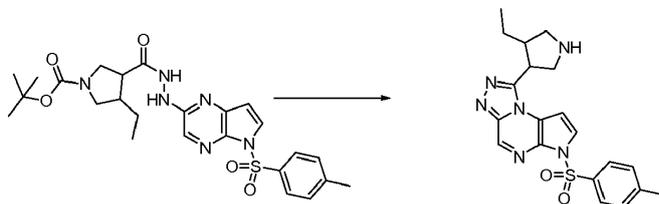


25 A una suspensión de 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5.00 g, 16.48 mmol, Ejemplo 1, paso D) y ácido (*cis*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-etilpirrolidina-3-carboxílico (4.01 g, 16.48 mmol) en DCM (70 mL) se le agregaron TEA (5.75 mL, 41.2 mmol) y HATU (6.90 g, 18.15 mmol, Novabiochem). La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (4 × 30 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar una espuma marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice cargando el compuesto en la columna y eluyendo con 50-100% de EtOAc en DCM/éter de petróleo (1:1) para obtener (*cis*)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con EtOAc como excipiente (9.41 g, 100%) como una espuma tostada: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.45 min; MS *m/z*: 529 (M+H)⁺.

30

Paso F: 1-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

35

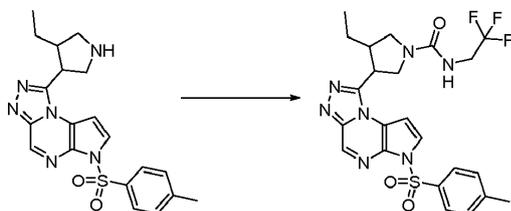


40 A una solución de (*cis*)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9.4 g, 16.41 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL), se le agregaron, secuencialmente en una porción, TEA (7.00 mL, 50.2 mmol) y cloruro de tionilo (1.80 mL, 24.6 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 18 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Se agregó una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 41.0 mL, 164 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante alrededor de 3 h. Se le agregó Et₂O (100 mL) y el sólido se filtró. Los sólidos se combinaron con el licor madre y el solvente se eliminó a presión reducida. El sólido se disolvió parcialmente en EtOAc (650 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 mL). Se formó una emulsión que se filtró a través de Celite[®] lavando con EtOAc. El sólido sobre la capa de Celite[®] fue el producto. El sólido se raspó del Celite[®] y se disolvió en una solución de 10% de MeOH en DCM (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 × 150 mL), se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (5.88 g, 80%) como una espuma marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.55 min; MS *m/z*: 411 (M+H)⁺.

45

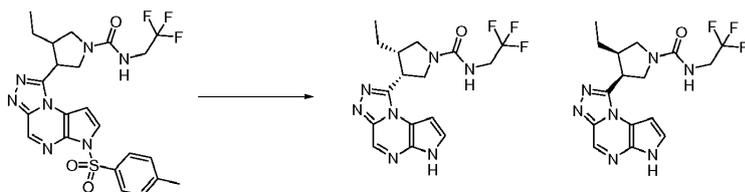
50

Paso G: (cis)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida



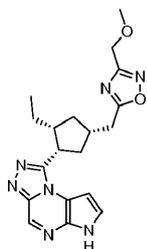
5 A una solución de 2,2,2-trifluoroetanamina (0.080 g, 0.804 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó CDI (0.150 g, 0.926 mmol). La solución resultante se agitó a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó 1-((*cis*)-4-etilpirrolidin-3-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0.250 g, 0.609 mmol) y la reacción se continuó agitando a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH para obtener (*cis*)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (0.306 g, 94%) como un residuo marrón: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.19$ min; MS m/z : 536 (M+H)⁺.

15 **Paso H: (3S,4R)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida y (3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida**



20 A una solución de (*cis*)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (0.306 g, 0.571 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó NaOH acuoso (1 N, 1.50 mL, 1.50 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 1 h. Las capas se particionaron entre DCM (25 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico acuoso al 20% hasta aproximadamente pH 4 y se extrajo con DCM (4 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar una mezcla racémica de productos como un residuo marrón. El compuesto se purificó posteriormente usando HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método 55) para obtener (3S,4R)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida ($R_t = 14.5$ min, o = negativo) (0.031 g, 14%)[Ejemplo N° 36]: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.62$ min; MS m/z : 382 (M+H)⁺ y (3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida ($R_t = 17.3$ min, o = positivo) (0.033 g, 15%)[Ejemplo N° 37]: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.62$ min; MS m/z : 382 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo N° 38: (5-(((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol**

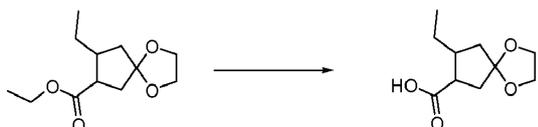


40 **Paso A: 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo**



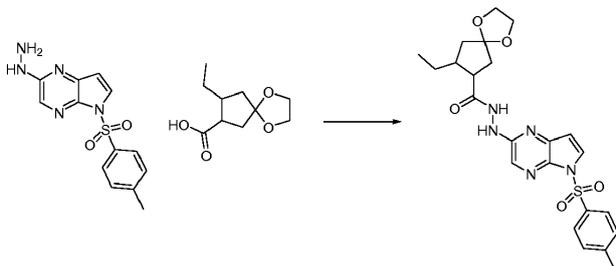
Se cargó un balón con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (1.5 g, 8.1 mmol, Ejemplo N° 22, paso B) en DCM (22 mL). Se agregaron al matraz etilenglicol (0.91 mL, 16 mmol), ortoformiato de trietilo (2.0 mL, 12 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.31 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón que se disolvió en EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (1.6 g, 83%): LC/MS (Tabla 1, Método c) MS *m/z* 229 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.14 (c, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (c, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

Paso B: ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico



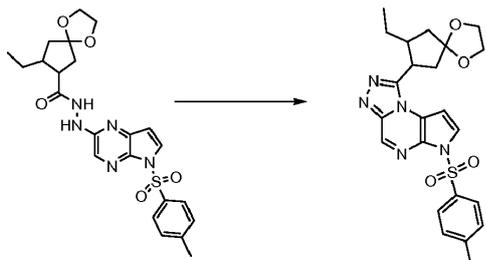
Se cargó un balón con 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de etilo (0.32 g, 1.4 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1 N, 14.0 mL, 14.0 mmol). La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la solución se le agregó DCM (30 mL) seguido de la adición de ácido cítrico acuoso al 20% (aproximadamente 20 mL) para alcanzar un pH de aproximadamente 2. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL) y DCM/EtOAc (1:1, 30 mL). Los extractos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico como un aceite incoloro, claro (0.27 g, 96%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.20 min; MS *m/z*: 201 (M+H)⁺.

Paso C: 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida



Se cargó un balón de 50 mL con 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0.350 g, 1.16 mmol, Ejemplo N° 1, paso D), ácido 8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxílico (0.250 g, 1.25 mmol) y DCM (6.0 mL). A la mezcla de reacción se le agregaron HATU (0.483 g, 1.27 mmol) y TEA (0.64 mL, 4.6 mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. A la solución de reacción se le agregó DCM (25 mL) y la solución se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL de cada una). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM en el transcurso de 25 min para dar 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida como una espuma (0.50 g, 89%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.49 min; MS *m/z*: 486 (M+H)⁺.

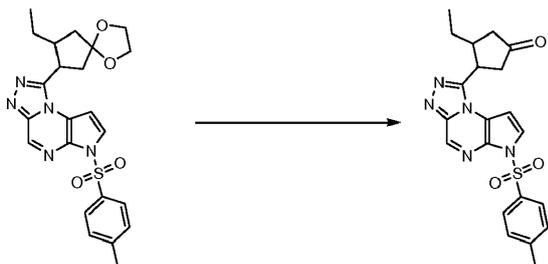
Paso D: 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina



Se cargó un balón con 8-etil-N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carbohidrazida (4.90 g, 10.1 mmol) y 1,4-dioxano (50 mL). Al balón se le agregó DIEA (8.81 mL, 50.5 mmol) seguido de la adición de cloruro de tionilo (0.770 mL, 10.6 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 75 °C durante alrededor de 90 min. Se le agregó más cloruro de tionilo (0.074 mL, 1.0 mmol) y se continuó calentando durante alrededor de 1 h.

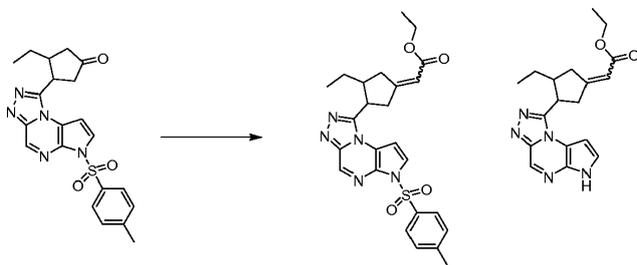
La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La solución se diluyó con DCM (75 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó en MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetona en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar un material que se cargó en una segunda columna eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetona en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como un polvo tostado (3.0 g, 64%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.44$ min; MS m/z : 468 (M+H)⁺.

Paso E: 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona



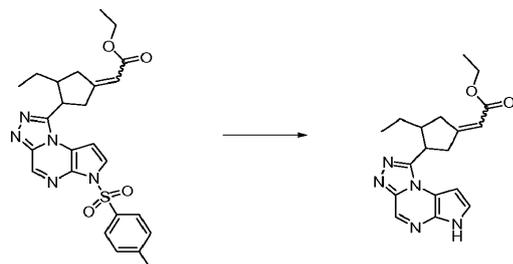
Se cargó un balón con 1-((7S,8R)-8-etil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3.56 g, 7.61 mmol) y THF (20 mL). A la solución se le agregó HCl acuoso (6N, 3.81 mL, 22.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se agregaron DCM (75 mL) y agua (50 mL). Se separaron las capas y la solución orgánica se secó en MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona como una espuma marrón (2.99 g, 93%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.40$ min; MS m/z : 424 (M+H)⁺.

Paso F: 2-(cis)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo



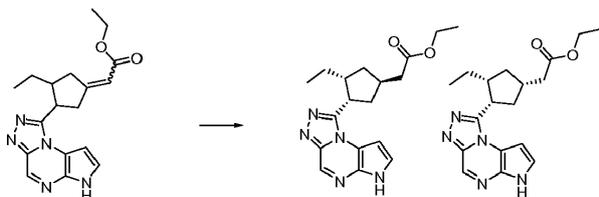
A una suspensión densa de hidruro de sodio (0.227 g, 5.67 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (30 mL) se le agregó 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1.18 mL, 5.90 mmol). Después de alrededor de 30 min, se le agregó una solución de (cis)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanona (2.00 g, 4.72 mmol) en THF (1.0 mL). Después de alrededor de 4 h se le agregaron EtOAc y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con 20-100% de EtOAc en DCM para obtener 2-(cis)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (2.08 g, 89%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 2.52$ -2.56 min; MS m/z : 494 (M+H)⁺ como una mezcla de diastereoisómeros y 2-((cis)-3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (0.150 g, 9%), como una mezcla de diastereoisómeros: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.85$ -1.89; MS m/z : 340 (M+H)⁺.

Paso G: 2-(cis)-3-etil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo



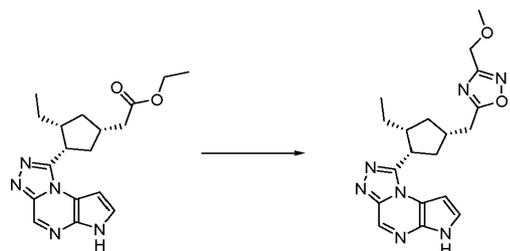
A una solución de 2-((*cis*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (1.9 g, 3.85 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se le agregó una solución de TBAF (11.55 mL, 11.55 mmol, 1 M en THF). Después de alrededor de 10 min, se le agregó TBAF (7.70 mL, 7.70 mmol, 1 M en THF). Después de alrededor de 1 h se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio. Después de alrededor de una h, la capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con EtOAc para obtener 2-((*cis*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (1.3 g, 100 %) como una mezcla de diastereoisómeros. LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.86$ -1.90 min; MS m/z : 340 (M+H)⁺.

Paso H: 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo y 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo



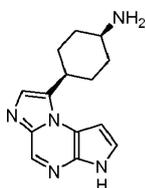
A una suspensión densa de Pd(OH)₂ sobre carbón (0.134 g, 0.192 mmol) en THF (20 mL) se le agregó una solución de 2-((*cis*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentiliden)acetato de etilo (1.3 g, 3.83 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se asperjó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno mediante un globo. Después de alrededor de 3 días la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con EtOAc para obtener 2-((*cis*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (1.3 g, 99% de rendimiento) como un sólido marrón oscuro/negro. El compuesto se purificó aún más por HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método 47) para obtener 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo ($R_t = 12.0$ min, $\alpha =$ negativo) (0.400 g, 31%); LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.85$ min; MS m/z : 342 (M+H)⁺ y 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo ($R_t = 13.7$ min, $\alpha =$ negativo) (0.420 g, 32%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.84$ min; MS m/z : 342 (M+H)⁺.

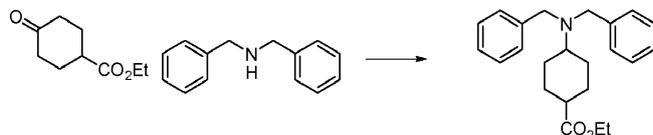
Paso I: (5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)acetato de etilo (0.100 g, 0.293 mmol) en tolueno (0.20 mL) y MeOH (0.20 mL) se le agregaron (*Z*)-*N*-hidroxi-2-metoxiacetimidamida (0.300 g, 2.89 mmol, Tyger) y K₂CO₃ (0.100 g, 0.726 mmol). La solución se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 1 h (250 psi de presión máxima, 1 min de rampa, 300 watts de potencia máxima). El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (3 mL) y una pequeña cantidad de MeOH. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM. El residuo se disolvió en EtOAc y se le agregó heptano. El solvente se concentró. El sólido se secó en una estufa de vacío calentada (aproximadamente a 70 °C) durante alrededor de 20 h para obtener (5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol (0.062 g, 56%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.79$ min; MS m/z : 382 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 39: *cis*-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclohexanamina

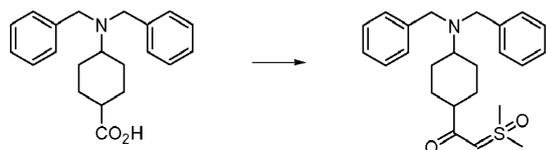


Paso A: 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo

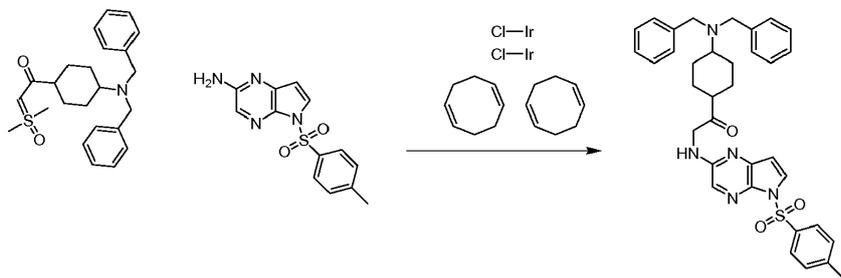
- 5 Se cargó un matraz de 250 mL con 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5 g, 28.5 mmol, Alfa Aesar) y THF (75 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregaron gota a gota AcOH (2.28 mL, 39.9 mmol) y dibencilamina (6.18 g, 31.3 mmol) (TCI), resultando en la formación de una suspensión densa. Se agregó Na(OAc)₃BH (14.3 g, 64.1 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
- 10 alrededor de 72 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 10 °C. Se agregó agua (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 min. Se le agregaron heptanos (50 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de AcOH al 10% (25 mL) y después con agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo dos veces con solución de HCl al 4% (40 mL y 20 mL). La capa acuosa combinada se lavó con heptanos (20 mL). A la capa acuosa se le agregó lentamente solución acuosa de K₂CO₃ al 30% (30 g) para ajustar el pH a 10. La solución acuosa se extrajo con heptano dos veces (75 mL y 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (7.2 g, 72%) como un aceite que solidificó al quedar en reposo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.18 y 3.23 min; MS *m/z*: 352 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxílico

- 20
-
- The reaction shows ethyl 4-(dibenzylamino)cyclohexanecarboxylate (a cyclohexane ring with a -CO₂Et group and a -N(CH₂CH₂Ph)₂ group at the 4-position) reacting with H₂SO₄ in water. The product is 4-(dibenzylamino)cyclohexanecarboxylic acid, where the ethyl group of the carboxylate has been replaced by a hydrogen atom.
- 25 A un matraz de 250 mL, se le agregaron 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (7.2 g, 20.5 mmol) y una solución concentrada de H₂SO₄ (7.64 mL, 143 mmol) en agua (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 18 h, se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y el pH se ajustó hasta aproximadamente 7 con la adición de NaOH acuoso al 50%. La solución acuosa se extrajo con éter (300 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se lavó con éter. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxílico (5.6 g, 85%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.65 min; MS *m/z*: 324 (M+H)⁺.

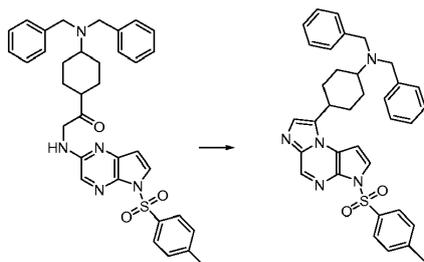
Paso C: 2-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-oxoetiluro de dimetil-sulfoxonio

- 35 A un matraz de 250 mL, se le agregaron ácido 4-(dibencilamino)ciclohexano carboxílico (5.6 g, 17.3 mmol), HATU (6.75 g, 17.4 mmol) y TEA (8.45 mL, 60.6 mmol) en THF (60 mL) para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. A un matraz de 500 mL, se le agregaron cloruro de trimetilsulfoxonio (6.82 g, 51.9 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (6.44 g, 54.5 mmol) en THF (60 mL) para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se lavó a aproximadamente 65 °C durante alrededor de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 5 °C. La solución de éster activada anterior se agregó gota a gota en
- 40 alrededor de 50 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5 °C durante alrededor de 90 min. La mezcla de reacción se detuvo por adición de agua (120 mL) gota a gota aproximadamente 0-5 °C en alrededor de 25 min. La mezcla de reacción detenida se agitó a aproximadamente 0-5 °C durante alrededor de 30 min, después a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. El THF se eliminó a presión reducida para dar una suspensión blanca. La suspensión se particionó entre EtOAc (300 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (3 × 40 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH caliente (100 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH caliente (60 mL) y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH (36 g) y agua (12 g) a
- 45 aproximadamente 55 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, después hasta aproximadamente 5 °C. Se agregó más MeOH/agua 3:1 (40 mL) a la suspensión. La suspensión se filtró, se lavó con MeOH/agua 1:1 (20 mL) y heptano (20 mL). La torta húmeda recogida se secó a aproximadamente 60 °C en una estufa de vacío durante alrededor de 72 h para dar 2-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-oxoetiluro de dimetil-sulfoxonio (5.44 g, 79%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.42, 1.45 min; MS *m/z* 398 (M+H)⁺.

Paso D: 1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona

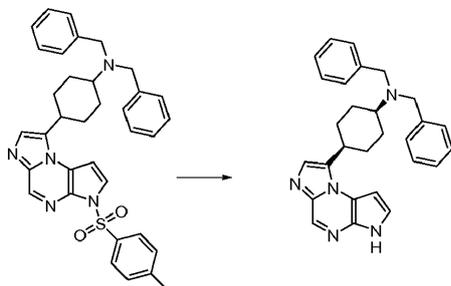
5 A un balón de 2 cuellos de 100 mL, se le agregaron, 2-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-oxoetiluro de dimetil-sulfoxonio (5.4 g, 13.6 mmol), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina (4.7 g, 16.3 mmol, Preparación N° E.1.1) y [Ir(COD)Cl]₂ (0.365 g, 0.543 mmol Alfa Aesar). El recipiente de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 10 min. Al recipiente de reacción se le agregó DCE desgasificado previamente (25 mL) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 10 min y se agitó bajo N₂ a aproximadamente 70 °C durante
10 alrededor de 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-70% de EtOAc:heptano para dar 1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (5.8 g, 65%) como un sólido vítreo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.24 y 3.26 min; MS *m/z* 608 (M+H)⁺.

15

Paso E: N,N-dibencil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclohexanamina

20 Una mezcla de 1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)-2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)etanona (5.8 g, 9.54 mmol) y PFPAA (23.7 g, 76 mmol) en MeCN (70 mL) se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 17 h. Se agregó PFPAA (4.73 g, 15.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 7 h y a temperatura ambiente durante alrededor de 72 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar N,N-dibencil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclohexanamina (11.3 g crudo, pero se supone 5.6 g,
25 100%) como una espuma: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.03 y 3.09 min; MS *m/z* 590 (M+H)⁺.

25

Paso F: (cis)-N,N-dibencil-4-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclohexanamina

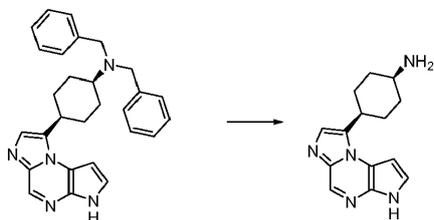
30 Se disolvió N,N-dibencil-4-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)ciclohexanamina (5.6 g, 9.5 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL). Se agregó NaOH acuoso (2 N, 47.5 mL, 95 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 120 min. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (300 mL). La capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 ×
35 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secan en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Al residuo se le agregó EtOAc (500 mL). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1-8% de MeOH en EtOAc

35

produjo (*cis*)-*N,N*-dibencil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclohexanamina (1.0 g, 24%): LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.48$ min; MS m/z 436 (M+H)⁺.

Paso G: (*cis*)-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclohexanamina

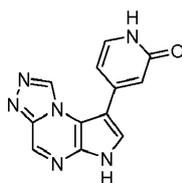
5



A una mezcla de (*cis*)-*N,N*-dibencil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclohexanamina (1.0 g, 2.3 mmol) en EtOH (30 mL) se le agregó Pd(OH)₂ sobre carbón (0.64 g, 0.46 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo presión de hidrógeno a aproximadamente 30 psi en un agitador Parr a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 7 h. El catalizador se separó por filtración usando una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía quiral (Tabla 2, Método 34). Se combinaron las fracciones recogidas, se concentraron a presión reducida y se lavaron con EtOH (20 mL). El sólido resultante se secó en una estufa de vacío calentada a aproximadamente 60 °C para dar (*cis*)-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)ciclohexanamina (0.353 g, 60%) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 0.85$ min; MS m/z 256 (M+H)⁺.

15

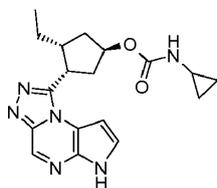
Ejemplo N° 40: 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona



Se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0.300 mL, 1.20 mmol) a una suspensión densa de 8-(2-metoxipiridin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.016 g, 0.060 mmol, (preparada utilizando **D** de la Preparación N° BBBB.1 y NaOH, **G** con NBS, **K** con TsCl y NaH, **C** con 2-metoxi-4-(tributylestannil)piridina [Synthonix], tetrakis(trifenilfosfinapaladio (0), LiCl, CsF y CuI, **D** con NaOH) en EtOH (0.500 mL) y agua (0.050 mL). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 15 h, la mezcla se calentó hasta aproximadamente 90 °C. Después de alrededor de 65 h, se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0153 g, 94%). LC/MS (Tabla 1, Método a) $R_t = 0.73$ min; MS m/z 253 (M+H)⁺.

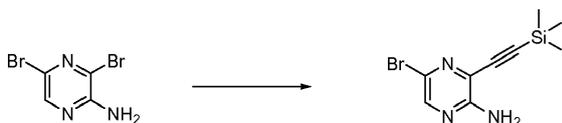
30

Ejemplo N° 41: ciclopropilcarbamato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo



35

Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina

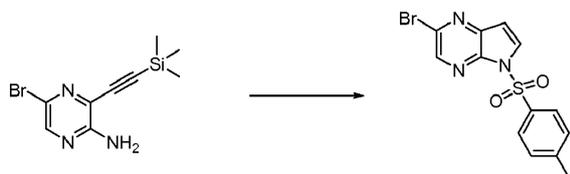


A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5-0 °C y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5-0 °C durante alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de

40

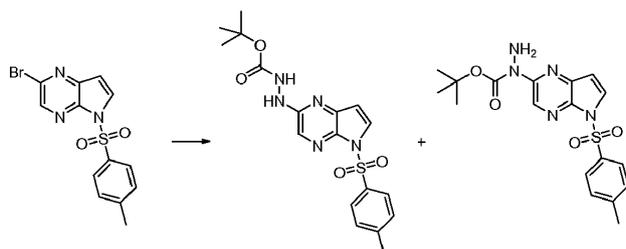
reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó más producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. 30-60 °C, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. 30-60 °C; 2 × 60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etiril)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina



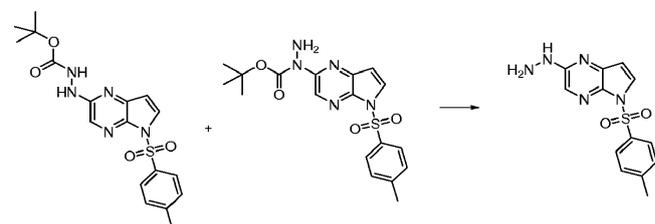
A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etiril)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



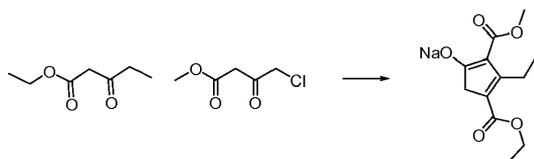
A un matraz se le agregó Pd₂(dba)₃ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 10 min. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura × 6 cm de diámetro), cubierta con Celite® (1 cm de altura × 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 × 150 mL). Se agregó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio (400 mL de cada uno), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro (45 g). El aceite marrón se disolvió en DCM (250 mL), se le agregó gel de sílice (200 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de EtOAc en heptano para dar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero principal] y 1-(5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

Paso D: 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina



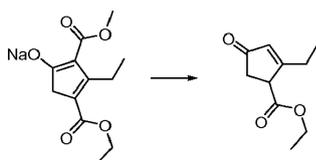
A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49.2 g, 122 mmol) en 1,4-dioxano (290 mL) se le agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 226 mL, 902 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 × 50 mL) y después se trituró con Et₂O (60 mL), se recogió por filtración al vacío y se secó hasta peso constante al vacío para dar 35.6 g de un sólido. El sólido se agitó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (1:1, 400 mL). Después de alrededor de 1 h, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 × 30 mL) y EtOAc (3 × 30 mL), y se secó en una estufa de vacío hasta peso constante para obtener 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido tostado (21.2 g, 57%); LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.88 min; MS *m/z*: 304 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



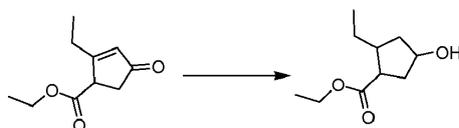
Se cargó un balón con THF (1.5 L) seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se agregó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente -10 °C y se le agregó gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) en alrededor de 1 h, para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h para dar una solución amarilla clara y se le agregó gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) en alrededor de 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 19 h para dar una suspensión rojiza anaranjada. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitado y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtración se enjuagó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante alrededor de 1 h. El sólido se suspendió en Et₂O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et₂O (1.5 L) y se secó al vacío. El sólido resultante se hizo azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et₂O (1 L) y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con Et₂O (500 mL) y se secó el vacío para dar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204.2 g, 89%) como un sólido beige: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Paso F: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



Se cargó un balón de 5 L con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), tolueno (1850 mL) y agua (130 mL). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota a NaHCO₃ (acuoso al 8%, 3.5 L). La mezcla bifásica resultante se extrajo con MTBE (2 × 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 191 g de material crudo que se purificó por destilación al vacío (97-99 °C, 0.600 mm de Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160 g, 69%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

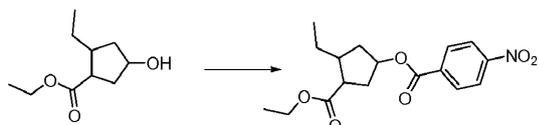
Paso G: 2-etil-4-hidroxociclopentanocarboxilato de etilo



Una mezcla de cloruro de cobre (I) (0.136 g, 1.37 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.854 g, 1.37 mmol) y NaOt-Bu (0.132 g, 1.37 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min, después se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó polimetilhidroxisiloxano (12 mL, 55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 40 min a aproximadamente 5 °C y después se enfrió hasta

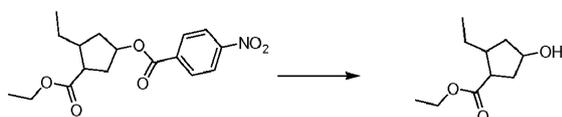
aproximadamente -12 °C. Se agregó en una porción una solución de 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (5.00 g, 27.4 mmol) y *t*-BuOH (14 mL, 148 mmol) en tolueno (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 16 h a aproximadamente -12 °C. La mezcla de reacción se detuvo por adición de MeOH (50 mL). Se eliminaron los solventes a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (35 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con EtOAc (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (280 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para dar una mezcla no racémica enriquecida con (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (1.11 g, 22%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 2.88 (td, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 7.8, 14.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Paso H: 4-nitrobenzoato de 3-(etoxicarbonil)-4-etilciclopentilo



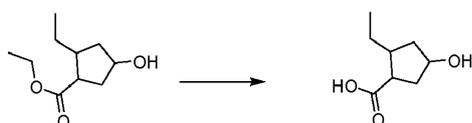
A trifetilfosfina (34.9 g, 133 mmol) en THF (150 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó una solución de DIAD (26.2 mL, 133 mmol) en THF (20 mL) a través de un embudo de adición. Después de alrededor de 30 min, se le agregó una solución de ácido 4-nitrobenzoico (22.26 g, 133 mmol) en THF (150 mL) seguido de una solución de una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (16.54 g, 89 mmol) en THF (20 mL) y trietilamina (55.7 mL, 400 mmol). Después de alrededor de 1 h, se retiró el baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con heptano (800 mL), se lavó con agua (200 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (150 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (150 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Después de extraer alrededor de 300 mL de solvente, el sólido se separó por filtración y se lavó con heptano (25 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-40% de EtOAc en heptano para dar una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrobenzoato de (1*R*,3*S*,4*R*)-3-(etoxicarbonil)-4-etilciclopentilo (26.77 g, 90%): LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 2.84 min; MS *m/z*: 394 (M-H).

Paso I: 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de 2 L con hidróxido de sodio recién molido (9.55 g, 239 mmol). Se agregó etanol (500 mL) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Se le agregó una solución de mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrobenzoato de (1*R*,3*S*,4*R*)-3-(etoxicarbonil)-4-etilciclopentilo (16.02 g, 47.8 mmol) en etanol (120 mL) a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sólido se separó por filtración mientras se lavaba con DCM (100 mL). Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (800 mL) al filtrado y la mezcla se agitó durante alrededor de 30 min. El sólido formado se separó por filtración mientras se lavaba con DCM (500 mL). El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 200 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (300 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-60% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*R*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (5.49 g, 62%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (t, 3H).

Paso J: ácido 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxílico

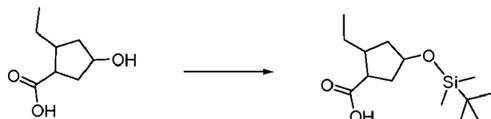


Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1 N, 32.4 mL, 32.4 mmol) a una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*R*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (3.02 g, 16.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se le agregó éter (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se le agregó lentamente HCl acuoso (5 N) para llevar el pH hasta aproximadamente 1. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a

presión reducida para dar una mezcla no racémica enriquecida en ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-2-etil-4-hidroxi ciclopentanocarboxílico (2.56 g, 100%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.36 min; MS m/z : 157 (M-H)⁻.

Paso K: ácido 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentanocarboxílico

5

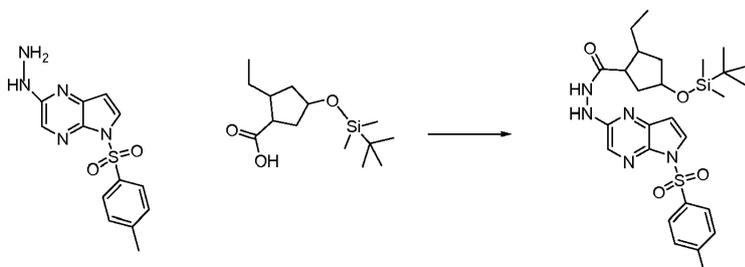


A una mezcla no racémica enriquecida en ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-2-etil-4-hidroxi ciclopentanocarboxílico (2.56 g, 16.21 mmol) en DMF (10.81 mL) se le agregó TBDMSCl (2.93 g, 19.45 mmol) e imidazol (2.76 g, 40.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 días y después se extrajo con pentano (3 × 25 mL). Las capas de pentano combinadas se lavaron con agua (25 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (25 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-100% de EtOAc en heptano para dar una mezcla no racémica enriquecida en ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil ciclopentanocarboxílico (1.13 g, 26%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.03 min; MS m/z : 273 (M+H)⁺.

10

15

Paso L: 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



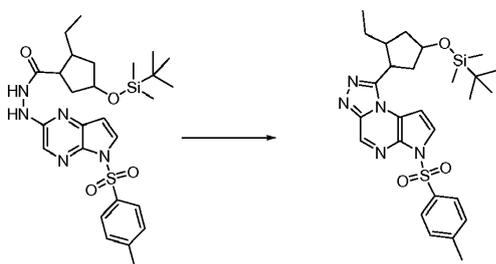
20

25

30

A una mezcla no racémica enriquecida en ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil ciclopentanocarboxílico (1.62 g, 5.96 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (Ejemplo N° 1, paso D, 1.86 g, 6.13 mmol), HATU (2.38 g, 6.26 mmol) y TEA (3.32 mL, 23.8 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL), se lavó con agua (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (2.64 g, 79%) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.20 min; MS m/z : 558 (M+H)⁺.

Paso M: 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

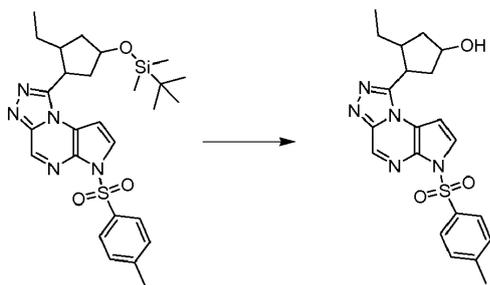


35

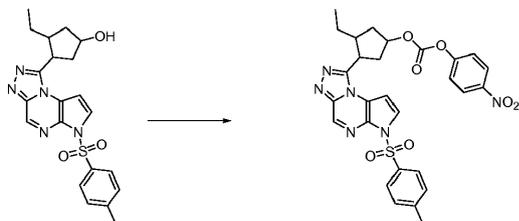
40

45

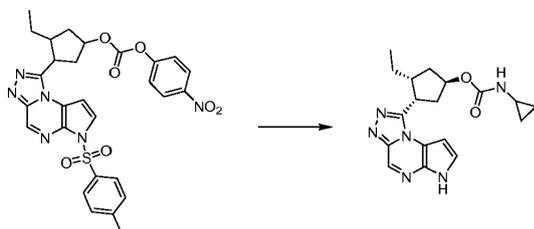
A una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (2.6 g, 4.66 mmol) en 1,4-dioxano (46.6 mL) se le agregó diisopropiltilamina (3.26 mL, 18.65 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (0.680 mL, 9.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h y después se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó EtOAc (300 mL). La mezcla se lavó con agua (80 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (80 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en 1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (1.56 g, 62%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 3.36 min; MS m/z : 540 (M+H)⁺.

Paso N: 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol

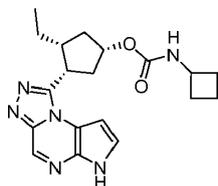
5 Se suspendió una mezcla no racémica enriquecida en 1-((1S,2R,4R)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1.55 g, 2.87 mmol) en etanol (30 mL). Se le agregó gota a gota HCl concentrado (0.3 mL, 3.65 mmol). Después de alrededor de 1 h, la suspensión se sometió a ultrasonido hasta que se disolvió todo el sólido. Se le agregó EtOAc (250 mL) y las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30-80% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (1.09 g, 90%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.99 min; MS *m/z*: 426 (M+H)⁺.

Paso O: 4-nitrofenilcarbonato de 3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo

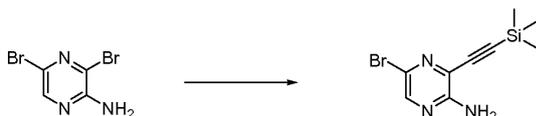
20 A una mezcla no racémica enriquecida en (1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanol (1.20 g, 2.82 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó DMAP (0.103 g, 0.846 mmol) y carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (0.853 g, 4.23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de (1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.72 g, 43%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.64 min; MS *m/z*: 591 (M+H)⁺.

Paso P: ciclopropilcarbamato de (1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo

35 A una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de (1R,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.211 g, 0.357 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se le agregó ciclopropanamina (0.102 g, 1.786 mmol). Después de alrededor de 1 h, se le agregó NaOH acuoso (1 N, 1.5 mL, 1.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 30 min y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 × 5 mL). Los solventes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/MeOH (9:1) en EtOAc para dar ciclopropilcarbamato de (1R,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.0847 g, 67%): LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.73 min; MS *m/z*: 355 (M+H)⁺.

Ejemplo N° 42: ciclobutilcarbamato de (1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilo

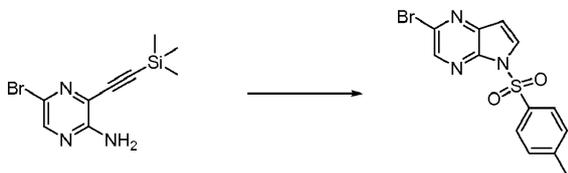
5

Paso A: 5-bromo-3-((trimetilsilil)etininil)pirazin-2-amina

10 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (125 g, 494 mmol), TEA (207.0 mL, 1483 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.941 g, 4.94 mmol) en THF (1255 mL) se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ y se le agregó gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (65.0 mL, 470 mmol) en THF (157 mL) en alrededor de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente $-5-0^\circ\text{C}$ durante

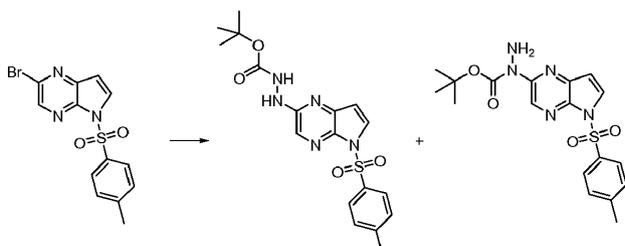
15 alrededor de 1.5 h y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con THF hasta que no eluyó mas producto. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón anaranjado. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido con éter de petróleo tibio (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se recogió, se lavó con éter de petróleo (p.eb. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL), y se secó para dar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etininil)pirazin-2-amina (124 g, 93%, 93% de pureza) como un sólido marrón: LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

20

Paso B: 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

25 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etininil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de alrededor de 15 min, se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 16 h, la

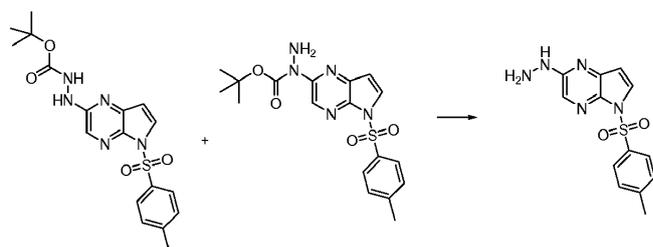
30 mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.16 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

Paso C: 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

40 A un matraz se le agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol) y 1,4-dioxano (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó mediante vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante alrededor de 10 min. Después se le agregaron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol) y NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de más vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a

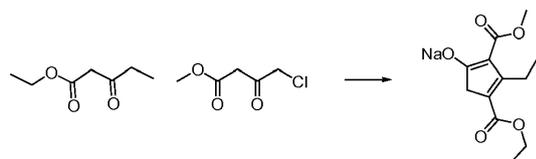
aproximadamente 80 °C. Después de alrededor de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura × 6 cm de diámetro), cubierta con Celite® (1 cm de altura × 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 × 150 mL). Se agregó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio (400 mL de cada uno), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro (45 g). El aceite marrón se disolvió en DCM (250 mL), se le agregó gel de sílice (200 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de EtOAc en heptano para dar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero principal] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 1.47 min; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

Paso D: 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



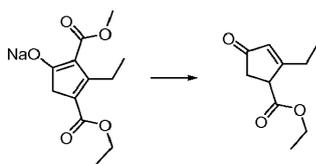
A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49.2 g, 122 mmol) en 1,4-dioxano (290 mL) se le agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 226 mL, 902 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 × 50 mL) y después se trituroó con Et₂O (60 mL), se recogió por filtración al vacío y se secó hasta peso constante al vacío para dar 35.6 g de un sólido. El sólido se agitó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (1:1, 400 mL). Después de alrededor de 1 h, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 × 30 mL) y EtOAc (3 × 30 mL), y se secó en una estufa de vacío hasta peso constante para obtener 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido tostado (21.2 g, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método a) R_t = 1.88 min; MS m/z: 304 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



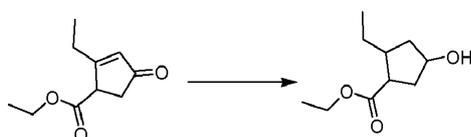
Se cargó un balón con THF (1.5 L) seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se agregó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente -10 °C y se le agregó gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) en alrededor de 1 h para mantener la temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h para dar una solución amarilla clara y se le agregó gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) en alrededor de 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 19 h para dar una suspensión rojiza anaranjada. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitado y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante alrededor de 2 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtración se enjuagó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante alrededor de 1 h. El sólido se suspendió en Et₂O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et₂O (1.5 L) y se secó al vacío. El sólido resultante se hizo azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et₂O (1 L) y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con Et₂O (500 mL) y se secó el vacío para dar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204.2 g, 89%) como un sólido beige: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (c, J=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (c, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H).

Paso F: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



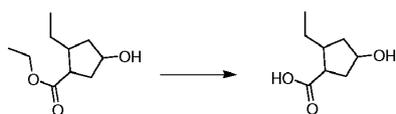
5 Se cargó un balón de 5 L con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), tolueno (1850 mL) y agua (130 mL). La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota a NaHCO₃ (acuoso al 8%, 3.5 L). La mezcla bifásica resultante se extrajo con MTBE (2 × 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 191 g de material crudo que se purificó por destilación al vacío (97-99 °C, 0.600 mm de Hg) para dar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (160 g, 69%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

Paso G: 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo



15 Una mezcla de cloruro de cobre (I) (0.136 g, 1.37 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.854 g, 1.37 mmol) y NaOt-Bu (0.132 g, 1.37 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min, después se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se le agregó polimetilhidroxisiloxano (12 mL, 55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 40 min a aproximadamente 5 °C y después se enfrió hasta aproximadamente -12 °C. Se agregó en una porción una solución de 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (5.00 g, 27.4 mmol) y *t*-BuOH (14 mL, 148 mmol) en tolueno (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 16 h a aproximadamente -12 °C. La mezcla de reacción se detuvo por adición de MeOH (50 mL). Se eliminaron los solventes a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (35 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con EtOAc (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (1.11 g, 22%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 2.88 (td, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 7.8, 14.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Paso H: ácido 2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxílico



35 Se agregó NaOH acuoso (1 N, 12 mL, 12 mmol) a una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (1.11 g, 5.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días y después se extrajo con Et₂O (3 × 25 mL). Se desecharon los extractos de Et₂O y la porción acuosa se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se agregó lentamente HCl acuoso (5 N) para llevar el pH a aproximadamente 2. La suspensión acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 80 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla no racémica enriquecida en ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4 hidroxiciclopentanocarboxílico (0.943 g, 100%) como un aceite claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.36 (tdd, *J* = 2.6, 4.9, 7.4, 1H), 2.95 (td, *J* = 2.4, 7.3, 1H), 2.41 (dt, *J* = 7.7, 14.1, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 0.96 (c, *J* = 7.4, 3H).

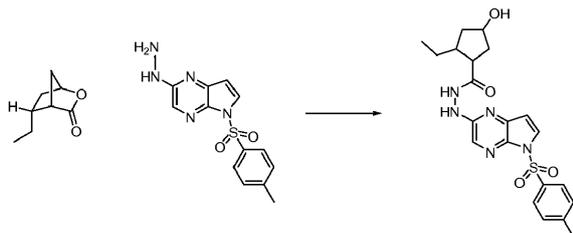
Paso I: 5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona



50

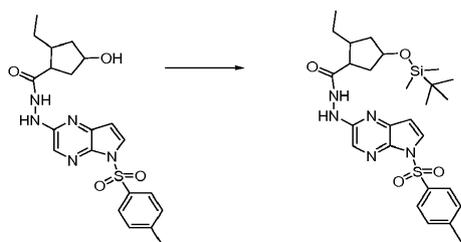
A una mezcla no racémica enriquecida en ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxiciclopentanocarboxílico (0.943 g, 5.96 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó TEA (2.5 mL, 18 mmol) y BOP-Cl (1.821 g, 7.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h y después se vertió en Et₂O (350 mL). El sólido se eliminó por filtración mientras se lavaba con Et₂O (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que se disolvió en DCM (5 mL) y se le agregó Et₂O para dar un sólido. El sobrenadante se decantó y el sólido se lavó con más Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (0.912 g, 99%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, *J* = 5.4, 3H).

Paso J: 2-etil-4-hidroxi-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



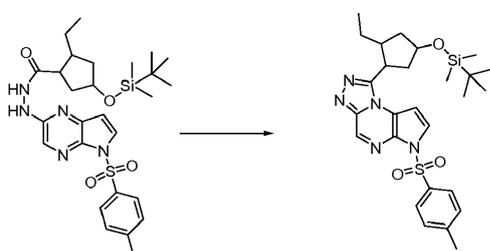
A una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (0.835 g, 5.96 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se le agregó 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (paso D, 1.810 g, 5.96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 16 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se le agregaron secuencialmente 1,4-dioxano (25 mL) y trimetilaluminio (2 N en tolueno, 9 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min, después se le agregó gota a gota HCl acuoso (1 N, 50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL), solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% de EtOAc para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxi-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (1.887 g, 71%): LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 2.05 min; MS *m/z*: 444 (M+H)⁺.

Paso K: 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida



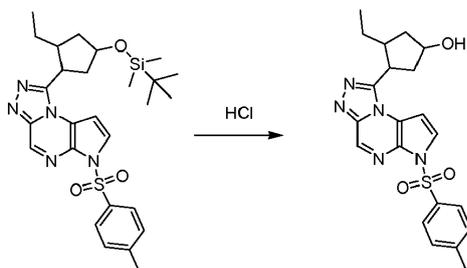
A una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-4-hidroxi-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (9.06 g, 20.43 mmol) en DMF (40.9 mL) se le agregaron TBDMSCl (3.69 g, 24.51 mmol) e imidazol (3.48 g, 51.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL), se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (11.37 g, 100%) como un sólido anaranjado: LC/MS (Tabla 1, Método b) *R*_t = 3.14 min; MS *m/z*: 558 (M+H)⁺.

Paso L: 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



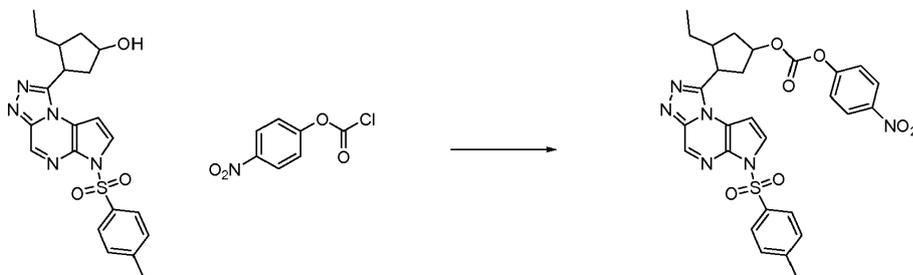
5 A una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etil-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclopentanocarbohidrazida (11.37 g, 20.38 mmol) en 1,4-dioxano (204 mL) se le agregó DIEA (14.24 mL, 82 mmol) seguida de cloruro de tionilo (2.98 mL, 40.8 mmol) gota a gota, en alrededor de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h y se calentó a aproximadamente 70 °C durante
 10 alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó EtOAc (600 mL). La mezcla orgánica se lavó con agua (80 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (80 mL), se secó en MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (9.58 g, 87%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 3.24 min; MS *m/z*: 540 (M+H)⁺.

Paso M: 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanol



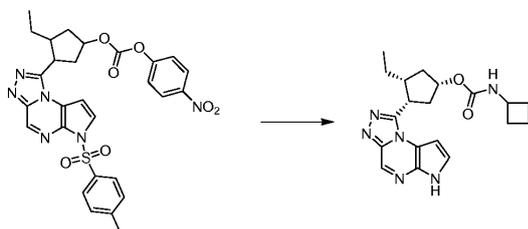
15 Se disolvió una mezcla no racémica enriquecida en 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-etilciclopentil)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (9.58 g, 17.8 mmol) en etanol (177 mL). Se le agregó gota a gota HCl concentrado (1.75 mL, 21.3 mmol). Después de alrededor de 1 h, se le agregó EtOAc (700 mL). La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 120 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (120 mL), se secó en
 20 MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30-100% de EtOAc en DCM para dar una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanol (6.73 g, 89%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.11 min; MS *m/z*: 426 (M+H)⁺.

25 **Paso N: nitrofenilcarbonato de 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo**



30 A una mezcla no racémica enriquecida en (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanol (6.11 g, 14.4 mmol) en piridina (100 mL) se le agregó DMAP (1.93 g, 15.8 mmol) y carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (4.34 g, 21.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3.5 h y se calentó a aproximadamente 33 °C durante alrededor de 1 h. El sólido se separó por filtración y se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en heptano para dar una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de
 35 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (6.63, 78%): LC/MS (Tabla 1, Método **b**) R_t = 2.65 min; MS *m/z*: 591 (M+H)⁺.

40 **Paso O: ciclobutilcarbamato de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo**



Una solución de una mezcla no racémica enriquecida en 4-nitrofenilcarbonato de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo (0.150 g, 0.254 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó a una solución de ciclobutanamina (0.090 g, 1.27 mmol) en 1,4-dioxano (0.2 mL). Después de alrededor de 1 h, se le agregó NaOH acuoso (1 N, 1.5 mL, 1.50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La mezcla de capas acuosas resultante se acidificó con AcOH hasta pH aproximadamente 5 y se extrajo con DCM (3 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Tabla 1, Método **d**) para dar *ciclobutilcarbamato de (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilo* (0.0468 g, 50%): LC/MS (Tabla 1, Método **c**) $R_t = 1.17$ min; MS m/z : 369 (M+H)⁺.

Tabla 4. Datos de la enzima Jak3 para compuestos seleccionados

Nº DE EJEMPLO	ENZIMA JAK3 Cl ₅₀	Nº DE EJEMPLO	ENZIMA JAK3 Cl ₅₀
A.1.105	B	AA.1.54	B
A.1.65	B	AA.1.6	A
A.1.78	A	AA.1.60	B
AA.1.10	B	AA.1.61	B
AA.1.100	C	AA.1.62	D
AA.1.101	A	AA.1.63	C
AA.1.102	C	AA.1.64	C
AA.1.103	A	AA.1.66	C
AA.1.104	A	AA.1.67	C
AA.1.106	C	AA.1.76	C
AA.1.107	A	AA.1.77	A
AA.1.11	A	AA.1.79	A
AA.1.12	A	AA.1.8	A
AA.1.16	B	AA.1.80	C
AA.1.18	A	AA.1.81	A
AA.1.22	A	AA.1.9	B
AA.1.25	A	AA.1.90	B
AA.1.29	C	AA.1.91	B
AA.1.3	B	AA.1.92	A
AA.1.32	B	AA.1.93	C
AA.1.33	B	AA.1.94	B
AA.1.37	B	AA.1.95	C
AA.1.42	C	AA.1.96	C
AA.1.43	A	AA.1.97	C
AA.1.44	B	AA.1.98	A
AA.1.49	A	AA.1.99	B
AA.1.5	B	D.1.10	B
D.1.11	B	D.1.66	C
D.1.12	B	D.1.67	B
D.1.13	B	D.1.69	C
D.1.21	B	D.1.70	B
D.1.22	B	D.1.71	C
D.1.24	B	D.1.72	B
D.1.25	A	D.1.73	C
D.1.29	B	D.1.76	B
D.1.30	B	D.1.77	B
D.1.31	A	D.1.78	A
D.1.33	C	D.1.79	A
D.1.35	A	D.1.80	A
D.1.38	B	D.1.81	A
D.1.39	B	D.1.82	B
D.1.45	A	D.1.83	A
D.1.46	A	D.1.84	B
D.1.47	B	D.2.10	C
D.1.49	B	D.2.11	B
D.1.50	C	D.2.13	A
D.1.51	C	D.2.15	B
D.1.52	B	D.2.19	B

ES 2 637 588 T3

D.1.54	C	D.2.21	B
D.1.56	B	D.2.22	B
D.1.58	B	D.2.23	C
D.1.59	B	D.2.24	A
D.1.60	C	D.2.5	B
D.1.61	C	D.2.6	C
D.1.62	C	DD.1.1	A
D.1.63	C	EJEMPLO N° 29	A
D.1.64	C	EJEMPLO N° 30	B
D.1.65	C	EJEMPLO N° 31	B
EJEMPLO N° 14	A	I.3.1	D
EJEMPLO N° 17	A	J.1.1	A
EJEMPLO N° 18	B	J.2.1	A
EJEMPLO N° 21	B	J.2.10	A
EJEMPLO N° 22	C	J.2.11	A
EJEMPLO N° 23	A	J.2.12	A
EJEMPLO N° 24	A	J.2.13	A
EJEMPLO N° 25	A	J.2.14	A
EJEMPLO N° 26	B	J.2.15	A
EJEMPLO N° 27	C	J.2.2	A
EJEMPLO N° 28	C	J.2.3	A
EJEMPLO N° 3	A	J.2.5	A
EJEMPLO N° 32	B	J.2.6	A
EJEMPLO N° 4	A	J.2.7	A
EJEMPLO N° 5	B	J.2.8	A
EJEMPLO N° 6	B	J.2.9	A
EJEMPLO N° 8	B	J.3.1	A
EJEMPLO N° 9	B	J.3.10	A
H.1.1	A	J.3.11	A
H.1.10	A	J.3.2	A
H.1.2	A	J.3.4	A
H.1.21	A	J.3.6	A
H.1.25	A	J.3.7	B
H.1.29	A	J.3.8	B
H.1.6	A	K.3.1	B
H.3.14	B	K.4.1	A
H.4.1	B	K.5.1	A
I.1.1	A	L.1.2	A
I.1.2	A	L.1.4	A
I.2.1	A	LL.1.1	B
I.2.2	A	LL.1.2	C
LL.1.3	C		
LL.1.4	C		
PREPARACIÓN N° GGG.1	B		
QQ.1.4	A		
UUU.1.1	A		
UUU.1.1	A		
YY.1.1	C		
YY.1.2	C		

Clave:

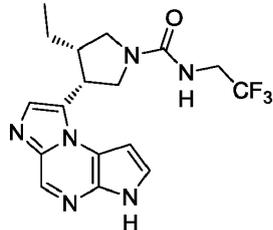
A <0.1 µM

B 0.1-1 µM

C >1 µM

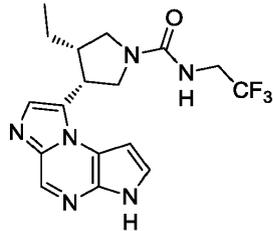
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula siguiente:



5

2. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula siguiente:



10

3. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, de la reivindicación 2, y un portador y un excipiente farmacéuticamente aceptables.