



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 299**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07820377 .5**
96 Fecha de presentación : **20.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2069341**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Compuestos pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-bencenosulfonamida como inhibidores de IKK2.**

30 Prioridad: **22.09.2006 GB 0618776**
01.03.2007 GB 0704012
04.09.2007 GB 0717170

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Bamborough, Paul;**
Barker, Michael, David;
Campos, Sebastien, Andre;
Cousins, Richard, Peter, Charles;
Faulder, Paul;
Hobbs, Heather;
Holmes, Duncan, Stuart;
Johnston, Michael, John;
Liddle, John;
Payne, Jeremy, John;
Pritchard, John, Martin y
Whitworth, Caroline

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-bencenosulfonamida como inhibidores de IKK2.

Campo de la invención

La invención está dirigida a ciertos compuestos novedosos que son inhibidores de la actividad quinasa. Más específicamente, los compuestos son inhibidores de IKK2. Los compuestos que son inhibidores de IKK2 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad inadecuada de IKK2 (también conocida como IKK β), en particular en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por mecanismos de IKK2 que incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular. Tales trastornos incluyen artritis reumatoide, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma y rinitis.

Antecedentes de la invención

Una familia grande e importante de enzimas es la familia de las enzimas proteínas quinasas. Actualmente hay aproximadamente 500 proteínas quinasas diferentes conocidas. Sin embargo, debido a que del tres al cuatro por ciento del genoma humano es un código para la formación de proteínas quinasas, puede haber muchos miles de quinasas distintas y separadas en el cuerpo humano. Las proteínas quinasas sirven para catalizar la fosforilación de una cadena lateral de aminoácidos en diversas proteínas mediante la transferencia del γ -fosfato del complejo ATP-Mg²⁺ a dicha cadena lateral de aminoácidos. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización dentro de las células, controlando así la función, crecimiento, diferenciación y destrucción (apoptosis) celular mediante la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de residuos de la serina, treonina y tirosina en las proteínas. En los estudios se ha demostrado que las proteínas quinasas son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la regulación de la transcripción, la movilidad celular y la división celular. También se ha demostrado que varios oncogenes codifican proteínas quinasas, lo que sugiere que las quinasas desempeñan un papel en la oncogénesis. Estos procedimientos están sumamente regulados, a menudo por complejas rutas interrelacionadas en las que cada quinasa estará regulada por una o más quinasas. En consecuencia, una actividad proteína quinasa aberrante o inapropiada puede contribuir al aumento de estados patológicos asociados con tal actividad quinasa aberrante. Debido a su ubicuidad, variedad e importancia fisiológica, las proteínas quinasas se han convertido una de las familias de enzimas más importantes y ampliamente estudiadas en investigación bioquímica y médica.

La familia de enzimas proteínas quinasas se clasifica normalmente en dos subfamilias principales: proteínas tirosina quinasas y proteínas serina/treonina quinasas, basándose en el residuo de aminoácido que fosforilan. Las serina/treonina quinasas (PSTK) incluyen las proteínas quinasas dependientes de AMP cíclico y de GMP cíclico, la proteína quinasa dependiente de calcio y de fosfolípidos, las proteínas quinasas dependientes de calcio y calmodulina, las caseína quinasas, las proteínas quinasas de ciclo de división celular y otras. Estas quinasas son normalmente citoplásmicas o están asociadas con las fracciones particuladas de las células, posiblemente mediante proteínas de anclaje. La actividad aberrante de la proteína serina/treonina quinasa ha estado implicada o se sospecha que lo está en varias enfermedades tales como artritis reumatoide, psoriasis, shock séptico, osteopenia, muchos cánceres y otras enfermedades proliferativas. Por consiguiente, las serina/treonina quinasas y las rutas de transducción de señales de las que son parte son dianas importantes para el diseño de fármacos. Las tirosina quinasas fosforilan los residuos de tirosina. Las tirosina quinasas desempeñan un papel igualmente importante en la regulación celular. Estas quinasas incluyen varios receptores para moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor de insulina, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. En estudios se ha indicado que muchas tirosina quinasas son proteínas transmembrana con sus dominios receptores localizados en el exterior de la célula y sus dominios quinasa en el interior. También se están realizando muchos trabajos para identificar moduladores de las tirosina quinasas.

El factor nuclear κ B (NF- κ B) representa una familia de complejos de factor de transcripción diméricos íntimamente relacionados compuestos de diversas combinaciones de la familia Rel/NF- κ B de polipéptidos. La familia está constituida por cinco productos génicos individuales en mamíferos, RelA (p65), NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), c-Rel y RelB, pudiendo formar todos ellos hetero u homodímeros. Estas proteínas comparten un "dominio de homología Rel" de 300 aminoácidos sumamente homólogo que contiene los dominios de unión a ADN y de dimerización. Los NF κ B también portan una secuencia de localización nuclear cerca del extremo C del dominio de homología Rel, que es importante en el transporte de NF- κ B desde el citoplasma hasta el núcleo. Además, p65 y cRel tienen dominios de transactivación potentes en sus extremos C-terminales.

La actividad de NF- κ B está regulada por su interacción con un miembro de la familia de proteínas inhibitoras de I κ B. Esta interacción bloquea eficazmente la secuencia de localización nuclear de las proteínas NF- κ B, evitando así la migración del dímero al núcleo. Una amplia variedad de estímulos activan el NF- κ B a través de lo que es probable que sean rutas de transducción de señales múltiples. Se incluyen productos bacterianos (LPS), algunos virus (VIH-1, VLTH-1), citocinas inflamatorias (TNF α , IL-1), tensión ambiental y oxidativa y agentes que dañan el ADN. Sin embargo, aparentemente común a todos los estímulos es la fosforilación y posterior degradación de I κ B. Por ejemplo, I κ B α y β se fosforilan en dos serinas del extremo N-terminal por las quinasas I κ B identificadas

recientemente (IKK- α e IKK- β), mientras que NF- κ B2, que porta una región C-terminal de tipo I κ B, está fosforilada en las serinas de los extremos N y C mediante IKK- α . La IKK- β también se conoce como IKK2 y está ampliamente aceptado que es esencial para la activación rápida de NF κ B en respuesta a estímulos proinflamatorios. La IKK2 es un ejemplo de una serina/treonina quinasa. Estudios de mutagénesis dirigida al sitio indican que estas fosforilaciones son críticas para la posterior activación de NF- κ B porque una vez fosforilada se selecciona la proteína para la degradación a través de la ruta ubiquitina-proteosoma. Libres de I κ B, los complejos NF- κ B activos pueden translocarse hacia el núcleo donde se unen de una manera selectiva a secuencias potenciadoras específicas de gen preferidas. Incluidas en los genes regulados por NF- κ B hay varias citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión celular, proteínas de fase aguda, proteínas inmunorreguladoras, enzimas metabolizantes de eicosanoides y genes antiapoptóticos.

Se sabe bien que NF- κ B desempeña un papel clave en la expresión regulada de un gran número de mediadores proinflamatorios, incluidas citocinas tales como TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-8, moléculas de adhesión celular, tales como ICAM y VCAM, y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Se sabe que tales mediadores desempeñan un papel en el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación y, en el caso de la iNOS, pueden dar lugar a destrucción de órganos en algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

La importancia de NF- κ B en trastornos inflamatorios está avalada adicionalmente por estudios de inflamación de las vías respiratorias, incluida el asma, en los que se ha demostrado que NF- κ B está activado. Esta activación puede subyacer al aumento de producción de citocinas e infiltración de leucocitos característicos de estos trastornos. Además, se sabe que los esteroides inhalados reducen la hiperreactividad de las vías respiratorias y suprimen la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias asmáticas. A la vista de los hallazgos recientes con respecto a la inhibición de glucocorticoides de NF- κ B, se puede especular que estos efectos están mediados por una inhibición de NF- κ B.

Otras evidencias de un papel de NF- κ B en trastornos inflamatorios proceden de estudios del sinovio reumatoide. Aunque NF- κ B normalmente está presente como un complejo citoplásmico inactivo, en estudios inmunohistoquímicos recientes se ha indicado que NF- κ B está presente en los núcleos y, por tanto, está activo, en las células que comprenden el sinovio reumatoide. Además, se ha demostrado que NF- κ B está activado en las células sinoviales humanas en respuesta a la estimulación con TNF- α o IL-1 β . Una distribución de este tipo puede ser el mecanismo subyacente para el aumento de producción de eicosanoides y citocinas característico de este tejido. Véase Roshak, A. K. *et al.*, J. Biol. Chem., 271, 31496-31501 (1996). Se ha demostrado la existencia de expresión de IKK- β en sinoviocitos de pacientes con artritis reumatoide y en los estudios de transferencia genética se ha demostrado el papel central de la IKK- β en la producción de mediador inflamatorio estimulado en estas células. Véanse Aupperle, K. R., *et al.*, J. Immunology, 1999, 163:427-433 y Aupperle, K. R., *et al.*, J. Immunology, 2001, 166:2705-11. Más recientemente, se ha demostrado que la administración intraarticular de un constructo adenoviral de IKK- β de tipo natural provocaba hinchazón de la pata mientras que la administración intraarticular de IKK- β negativa dominante inhibía la artritis inducida por adyuvante en ratas. Véase Tak, P. P., *et al.*, Arthritis and Rheumatism, 2001, 44:1897-1907.

También es posible que las proteínas NF- κ B/Rel e I κ B desempeñen un papel clave en la transformación neoplásica y la metástasis. Los miembros de la familia están asociados con la transformación celular *in vitro* e *in vivo* como resultado de la sobreexpresión, amplificación génica, translocaciones o reordenamientos génicos. Además, el reordenamiento y/o la amplificación de los genes que codifican estas proteínas se observa(n) en un 20-25% de ciertos tumores linfoides humanos. Además, NF- κ B se activa por ras oncogénico, el defecto más frecuente en los tumores humanos y el bloqueo de la activación de NF- κ B inhibe la transformación celular mediada por ras. Además, se ha notificado un papel de NF- κ B en la regulación de la apoptosis, lo que refuerza el papel de este factor de transcripción en la regulación de proliferación de células tumorales. Se ha demostrado que el TNF, la radiación ionizante y los agentes que dañan el ADN activan al NF- κ B, lo que a su vez da lugar a la expresión regulada por incremento de varias proteínas antiapoptóticas. Por el contrario, se ha demostrado que la inhibición de NF- κ B potencia la muerte apoptótica mediante estos agentes en varios tipos de células tumorales. Dado que esto posiblemente representa un mecanismo principal de resistencia de células tumorales a la quimioterapia, los inhibidores de la activación de NF- κ B pueden ser agentes quimioterápicos útiles como agentes individuales o terapia complementaria. En informes recientes se ha implicado al NF- κ B como un inhibidor de la diferenciación de la célula esquelética, así como un regulador de la pérdida muscular inducida por citocina (Guttridge, D. C., *et al.*, Science, 2000, 289: 2363-2365), lo que apoya adicionalmente el potencial de los inhibidores de NF- κ B como terapias de cáncer novedosas.

Se describen varios inhibidores de NF- κ B e IKK en Wahl, C., *et al.*, J Clin. Invest. 101(5), 1163-1174 (1998); Sullivan, R. W., *et al.*, J. Med Chem., 41, 413-419 (1998); Pierce, J. W., *et al.*, J. Biol. Chem. 272, 21096-21103 (1997); y Coish, P. D. G., *et al.*, Expert Opin. Ther. Patents, 2006, Vol. 16(4) 1-12.

Se sabe que el producto natural marino himenialdisina inhibe el NF- κ B. Véanse Roshak, A., *et al.*, JPET, 283, 955-961 (1997); y Breton, J. J., y Chabot-Fletcher, M. C., JPET, 282,459-466 (1997).

El documento WO 2004/089913 divulga derivados de 2-aminopirimidina como inhibidores de la actividad IKK. El documento WO 2003/035625 divulga compuestos de indazol sustituidos para el tratamiento de la inflamación.

5 Se han realizado intentos para preparar compuestos que inhiben la actividad de IKK2 y en la técnica se han divulgado varios de tales compuestos. Sin embargo, a la vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por la IKK2, sigue existiendo la necesidad de inhibidores de IKK2 que puedan usarse en el tratamiento de diversas afecciones.

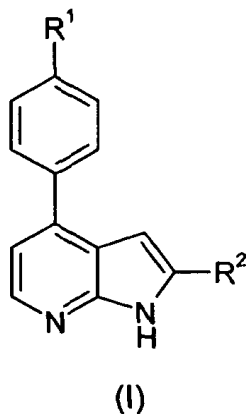
10 Los presentes inventores han descubierto compuestos novedosos que son inhibidores de la actividad quinasa, en particular de la actividad de IKK2. Los compuestos que son inhibidores de IKK2 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad quinasa inapropiada, en particular, la actividad de IKK2 inapropiada, por ejemplo en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por mecanismos de IKK2. Tales trastornos incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular (incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma, y rinitis), enfermedades fibróticas, osteoartritis, osteoporosis, dermatosis (incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, lesión cutánea inducida por radiación ultravioleta (UV)), enfermedades autoinmunitarias (incluyendo síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejido y de órgano), enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, reestenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer (incluyendo la enfermedad de Hodgkins), caquexia, inflamación asociada con infección y ciertas infecciones virales (incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)), síndrome de dificultad respiratoria del adulto y ataxia telangiectasia.

20 En una realización, los compuestos muestran selectividad por IKK2 sobre otras quinasas.

En una realización, los compuestos son particularmente adecuados para su desarrollo como un fármaco debido a su perfil farmacocinético. Por ejemplo, los compuestos para administración oral muestran una buena biodisponibilidad oral.

Sumario de la invención

25 La invención se refiere a ciertos compuestos novedosos. Específicamente, la invención está dirigida a compuestos según la fórmula (I):

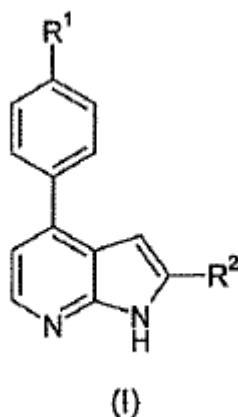


en la que R¹ y R² son tal como se definen más adelante, y sales de los mismos.

30 Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de IKK2. Los compuestos que son inhibidores de IKK2 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con actividad inapropiada de IKK2 (también conocida como IKK β), tal como artritis reumatoide, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma y rinitis (incluyendo rinitis estacional, rinitis alérgica y rinitis vasomotora). Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención además se refiere a procedimientos para inhibir la actividad de IKK2 y al tratamiento de trastornos asociados con la misma usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I):

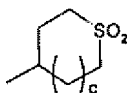


en la que

R^1 es $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{CH}_3$;

R^2 es $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

- 5 R^3 es hidrógeno o metilo y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con hidroxilo, $-(\text{CH}_2)_a$ -cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo o $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}^8\text{R}^9$, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , o



o

- 10 R^3 y R^4 están unidos para formar pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido opcionalmente con $-\text{NH}_2$;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fenilo, o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno, en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , $-\text{CO}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_e$ fenilo y tienilo,

- 15 R^6 y R^7 son cada uno flúor,

R^6 y R^7 son cada uno flúor,

R^6 es metilo y R^7 es metilo o hidroxilo, o

R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con metilo;

R^8 es hidrógeno;

- 20 R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} ;

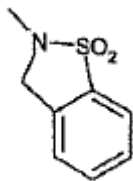
R^{10} es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con $-(\text{CH}_2)_f\text{CO}_2\text{R}^{15}$, o piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro y alquilo C_{1-6} ;

R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_g\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_h\text{NCO}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_i$ cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_j$ fenilo, $-(\text{CH}_2)_k$ piridilo, o $-(\text{CH}_2)_m$ heterociclilo en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} ,

- 25 R^{11} es alquilo C_{1-6} y R^{12} es alquilo C_{1-6} o $-\text{SO}_2$ fenilo,

R^{11} y R^{12} están unidos para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente otro nitrógeno en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} o piperidinilo, o

R^{11} y R^{12} están unidos para formar



R^{13} es hidrógeno y R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_nOR^{18}$, $-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$, $-(CH_2)_qCO_2R^{21}$, $-(CH_2)_rSO_2NH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , o fenilo sustituido opcionalmente con cloro o $-O$ -alquilo C_{1-6} ,

R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , o

5 R^{13} y R^{14} están unidos para formar pirrolidinilo;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

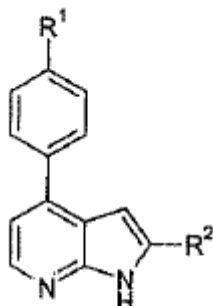
a, d, e, f, i, j, k y m son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 0 hasta 4;

b, g, h, n, p, q y r son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 1 hasta 4; y

c es 0 ó 1;

10 y sales de los mismos (más adelante en el presente documento "compuestos de la invención").

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (IA):



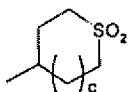
(IA)

en la que

R^1 es $-SO_2NR^3R^4$ o $-NR^5SO_2CH_3$;

15 R^2 es $-CHR^6R^7$, $-CF_3$ o $-C(CH_3)_3$;

R^3 es hidrógeno o metilo y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con hidroxilo, $-(CH_2)_a$ cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo o $-NH_2$, $-(CH_2)_bNR^8R^9$, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , o



20 , o

R^3 y R^4 están unidos para formar pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido opcionalmente con $-NH_2$;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, metilo, $-(CH_2)_dOR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-CONR^{13}R^{14}$, fenilo, o

heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_efenilo y tienilo,

R⁶ y R⁷ son cada uno flúor,

5 R⁶ es metilo y R⁷ es metilo o hidroxilo, o

R⁶ y R⁷ están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CO₂-alquilo C₁₋₆;

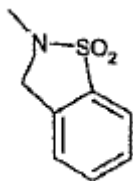
10 R¹⁰ es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con -(CH₂)_fCO₂R¹⁵, o piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro y alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno, -(CH₂)_gNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_hNCO-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_icicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_jfenilo, -(CH₂)_kpiridilo, o -(CH₂)_mheterociclilo en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆,

R¹¹ es alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆ o -SO₂fenilo,

15 R¹¹ y R¹² están unidos para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente otro nitrógeno en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con -CO₂-alquilo C₁₋₆ o piperidinilo, o

R¹¹ y R¹² están unidos para formar



R¹³ es hidrógeno y R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nOR¹⁸, -(CH₂)_pNR¹⁹R²⁰, -(CH₂)_qCO₂R²¹, -(CH₂)_rSO₂NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo sustituido opcionalmente con cloro o -O-alquilo C₁₋₆,

20 R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, o

R¹³ y R¹⁴ están unidos para formar pirrolidinilo;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

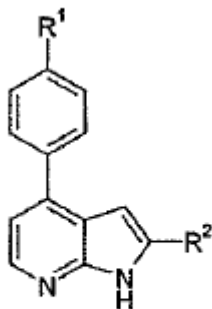
a, d, e, f, i, j, k y m son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 0 hasta 4;

b, g, h, n, p, q y r son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 1 hasta 4; y

25 c es 0 ó 1;

o sales de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (IB):



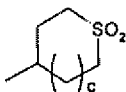
(IB)

en la que

R^1 es $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{CH}_3$;

R^2 es $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

- 5 R^3 es hidrógeno o metilo y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, $-(\text{CH}_2)_a$ -cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo está sustituido con hidroxilo o $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}^8\text{R}^9$, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , o



, o

- 10 R^3 y R^4 están unidos para formar pirrolidinilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, metilo, $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fenilo, o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , $-\text{CO}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_e$ fenilo y tienilo,

- 15 R^6 y R^7 son cada uno flúor, o

R^6 y R^7 son cada uno flúor, o

R^6 es metilo y R^7 es metilo o hidroxilo, o

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} ;

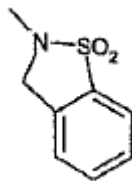
- 20 R^{10} es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con $-(\text{CH}_2)_f\text{CO}_2\text{R}^{15}$, o piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro y alquilo C_{1-6} ;

R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_g\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_h\text{NCO}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_i$ cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_j$ fenilo, $-(\text{CH}_2)_k$ piridilo, o $-(\text{CH}_2)_m$ heterociclilo en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} ,

R^{11} es alquilo C_{1-6} y R^{12} es alquilo C_{1-6} o $-\text{SO}_2$ fenilo,

- 25 R^{11} y R^{12} están unidos para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente otro nitrógeno en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} o piperidinilo, o

R^{11} y R^{12} están unidos para formar



R^{13} es hidrógeno y R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_nOR^{18}$, $-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$, $-(CH_2)_qCO_2R^{21}$, $-(CH_2)_rSO_2NH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , o fenilo sustituido opcionalmente con cloro o $-O$ -alquilo C_{1-6} ,

R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , o

5 R^{13} y R^{14} están unidos para formar pirrolidinilo;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

a, d, e, f, i, j, k y m son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 0 hasta 4;

b, g, h, n, p, q y r son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 1 hasta 4; y

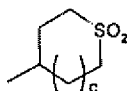
c es 0 ó 1;

10 y sales de los mismos.

En una realización, R^1 es $-SO_2NR^3R^4$. En una realización adicional, R^1 es $-NR^5SO_2CH_3$,

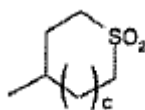
En una realización, R^2 es $-CHR^6R^7$. En una realización adicional, R^2 es $-CF_3$. En una realización adicional, R^2 es $-C(CH_3)_3$.

15 En una realización, R^3 es hidrógeno o metilo y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con hidroxilo, $-(CH_2)_a$ cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo o $-NH_2$, $-(CH_2)_bNR^8R^9$, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , o



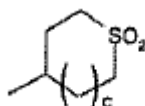
, o

20 R^3 y R^4 están unidos para formar pirrolidinilo. En otra realización, R^3 es hidrógeno o metilo y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con hidroxilo, $-(CH_2)_a$ cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo o $-NH_2$, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} o



, o

R^3 y R^4 están unidos para formar pirrolidinilo. En otra realización, R^3 es hidrógeno y R^4 es



25 En otra realización, R^3 es hidrógeno y R^4 es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, por ejemplo 2-hidroxietilo. En una realización adicional, R^3 es hidrógeno y R^4 es $-(CH_2)_bNR^8R^9$, por ejemplo 2-aminoetilo.

En una realización, R^5 es hidrógeno. En una realización adicional, R^5 es metilo.

30 En una realización, R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_dOR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-CONR^{13}R^{14}$, fenilo, o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_efenilo y tienilo, R⁶ y R⁷ son cada uno flúor, R⁶ es metilo y R⁷ es metilo o hidroxilo, o R⁶ y R⁷ están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆. En otra realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno, metilo, -(CH₂)_dOR¹⁰, -NR¹¹R¹², -CO₂-alquilo C₁₋₆, -CONR¹³R¹⁴, fenilo, o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_efenilo y tienilo, R⁶ y R⁷ son cada uno flúor, o R⁶ es metilo y R⁷ es metilo o hidroxilo. En otra realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno, metilo, -(CH₂)_dOR¹⁰, -NR¹¹R¹², -CO₂-alquilo C₁₋₆, -CONR¹³R¹⁴, fenilo, o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_efenilo y tienilo, R⁶ y R⁷ son cada uno flúor, o R⁶ es metilo y R⁷ es metilo. En otra realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_efenilo y tienilo. En otra realización, R⁶ y R⁷ son cada uno flúor. En otra realización, son cada uno metilo. En otra realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es -NR¹¹R¹². En otra realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo. En otra realización, R⁶ y R⁷ están unidos para formar cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo, tal como ciclopropilo.

En una realización, R⁸ es hidrógeno.

En una realización, R⁹ es hidrógeno.

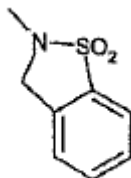
En una realización, R¹⁰ es piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro y alquilo C₁₋₆.

En una realización, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno, -(CH₂)_gNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_hNCO- alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_icicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_jfenilo, -(CH₂)_kpiridilo, o -(CH₂)_mheterociclilo, por ejemplo -(CH₂)_mpiperidinilo, en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆.

R¹¹ es alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆ o -SO₂fenilo,

R¹¹ y R¹² están unidos para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente otro nitrógeno en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con -CO₂-alquilo C₁₋₆ o piperidinilo, o

R¹¹ y R¹² están unidos para formar



En otra realización, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno, -(CH₂)_gNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_hNCO- alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_icicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_jfenilo, -(CH₂)_kpiridilo, o -(CH₂)_mheterociclilo en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆. En una realización adicional, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, por ejemplo R¹¹ y R¹² son cada uno metilo.

En una realización, R¹³ es hidrógeno y R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nOR¹⁸, -(CH₂)_pNR¹⁹R²⁰, -(CH₂)_qCO₂R²¹, -(CH₂)_rSO₂NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo sustituido opcionalmente con cloro o -O-alquilo C₁₋₆.

En una realización, R¹⁵ es hidrógeno. En una realización adicional, R¹⁵ es metilo.

En una realización, R¹⁶ es metilo.

En una realización, R¹⁷ es metilo.

En una realización, R¹⁸ es hidrógeno. En una realización adicional, R¹⁸ es metilo.

En una realización, R¹⁹ es hidrógeno.

En una realización, R²⁰ es hidrógeno.

En una realización, R²¹ es hidrógeno.

En una realización, a es 0. En una realización adicional, a es 1.

En una realización, b es 2.

En una realización, c es 0. En una realización adicional, c es 1.

En una realización, d es 0. En una realización adicional, d es 2. En una realización adicional, d es 3.

En una realización, e es 1.

5 En una realización, f es 0. En una realización adicional, f es 1.

En una realización, g es 2.

En una realización, h es 2.

En una realización, i es 1.

En una realización, j es 1.

10 En una realización, k es 0. En una realización adicional, k es 1.

En una realización, m es 0.

En una realización, n es 3. En una realización adicional, n es 4.

En una realización, p es 2.

En una realización, q es 1.

15 En una realización, r, es 3.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de los grupos de sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I) en la que

R^1 es $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$;

20 R^2 es $-\text{CHR}^6\text{R}^7$;

R^3 es hidrógeno y R^4 es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, o $-(\text{CH}_2)_b \text{NR}^8\text{R}^9$;

R^6 es hidrógeno y R^7 es alquilo C_{1-6} , o

R^6 y R^7 están unidos para formar cicloalquilo C_{3-6} ;

R^8 es hidrógeno;

25 R^9 es hidrógeno; y

b es 2;

y sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 260 y sales de los mismos.

En una realización, el compuesto de la invención es:

30 2-[4-(4-[(2-aminoetil)amino]sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetamida;

2-[4-(4-[(3-aminopropil)amino]sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetamida;

{3-[(4-[2-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonil]amino}propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo;

{2-[(4-[2-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonil]amino}etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo;

N-(2-aminoetil)-4-[2-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;

35 N-(2-aminoetil)-4-[2-(3-hidroxipropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;

[4-(4-[(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo;

[4-(4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetato de 1,1-

- dimetiletilo;
- 2-(fenilmetil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina;
- 2-metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina;
- {4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metanol;
- 5 (4-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo;
- {4-[4-(aminosulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}acetato de 1,1-dimetiletilo;
- {4-(4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}acetato de 1,1-dimetiletilo;
- 2-(difluorometil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina;
- N-metil-2-{4-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}acetamida;
- 10 N,N-dimetil-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-metil-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N,N-dimetil-2-(4{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il}fenil)metansulfonamida;
- N-ciclohexil-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- 15 N-(3-clorofenil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-[3-(metiloxi)fenil]-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(3-hidroxiopropil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(4-hidroxiobutil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-[3-(metiloxi)propil]-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- 20 N-[3-(aminosulfonil)propil]-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-[(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetil]glicina;
- N-(2-aminoetil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
- N,N-dimetil-N'-({4[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1,2-etanodiamina;
- 1'-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1,4'-bipiperidina;
- 25 N-etil-N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1-propanamina;
- 1-metil-N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-4-piperidinamina;
- (fenilmetil)({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)amina;
- N-{2-[(4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)amino]etil}acetamida;
- (ciclohexilmetil)({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)amina;
- 30 (ciclopropilmetil)({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)amina;
- (3-piridinilmetil)({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)amina;
- 4-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo;
- ácido {3-[(4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)oxi]fenil} acético;
- {4-[(4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)oxi]fenil}acetato de metilo;
- 35 2-[(3-piridiniloxi)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina;
- 2-[(4-piridiniloxi)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina;
- 3-[(4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il}metil)oxi]benzoato de metilo;

- 2-[(feniloxi)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 N-metil-N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)bencenosulfonamida;
 1,1-dióxido de 2-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol;
 2-{{2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il}metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5 2-{{2-(fenilmetil)-1H-imidazol-1-il}metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 1-[5-metil-1-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1H-pirazol-4-il]etanona;
 1-[3-metil-1-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1H-pirazol-4-il]etanona;
 2-[(3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-[(5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 10 4-[4(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-{{3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il}metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-(1H-pirazol-1-ilmetil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 15 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-[4(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-pirrol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-{{(5-cloro-3-piridinil)oxi}metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-{{(6-metil-3-piridinil)oxi}metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-{{(2-metil-3-piridinil)oxi}metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 20 2-{{(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi}metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-[(2-piridiniloxi)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 N-(2-aminoetil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 2-metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 25 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida (enantiómero 1);
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida (enantiómero 2);
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;
 2-(1-metiletil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 30 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 2-etil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 35 2-[4-(4-{{(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino}sulfonil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida;
 2-[4-(4-{{(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino}sulfonil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida;

- N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}bencenosulfonamida;
- N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}bencenosulfonamida;
- 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 5 4-[4(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 4-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-butanol;
- ácido 4-[(3-(4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-propin-1-il)oxi]benzoico;
- N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 10 4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-4-piperidinilbencenosulfonamida;
- N-[2-(metilamino)etil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-[(1-aminociclopentil)metil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 15 N-(3-hidroxiopropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-(3-aminopropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-hidroxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 20 N-(2-hidroxietil)-4-[2-(1-hidroxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 1-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}etanol;
- N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- N-(2-hidroxietil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 25 N-(2-hidroxietil)-4-(2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- N-(2-aminoetil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- N-(2-aminoetil)-4-[2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 30 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-(2-aminoetil)-4-[2-(1-hidroxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 1-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}etanol;
- N-[4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida;
- N-metil-N-[4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida;
- 35 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- ({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)amina;
- 1-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metanamina;
- N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;

- N-(2-hidroxietil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-metil-N-[4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida;
 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida;
 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;
- 5 2-(1,1-dimetiletil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 N-(2-aminoetil)-4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 10 N-(1-metiletil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida;
 N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-3-piridinamina;
 N-4-piperidinil-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-3-il]bencenosulfonamida;
 4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinil]bencenosulfonamida;
 1-({4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil}sulfonil)-4-piperidinamina;
- 15 1-({4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil}sulfonil)-4-piperidinamina;
 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinilbencenosulfonamida;
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoethyl)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida;
- 20 4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida;
 4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;
 2-ciclobutil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 25 N-(2-hidroxietil)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
- 30 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
 N-(2-hidroxietil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida;
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;
 2-ciclopropil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 35 N-4-piperidinil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclohexil-N-metil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;

- N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclohexil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopentil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(1-metil-4-piperidinil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 5 N-(4-hidroxiciclohexil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(1-metiletil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dimetiletil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-butil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N,N-dimetil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 10 N-(2-aminoetil)-4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 15 N-(3-aminopropil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-[(1-aminociclopentil)metil]-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(3-aminopropil)-N-metil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(2-hidroxietyl)-N-metil-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 20 N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-ciclohexil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-ciclopentil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(1-metil-4-piperidinil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-ciclohexil-N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 25 N-(1-metiletil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dimetiletil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-butil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-ciclohexil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]bencenosulfonamida;
- 30 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1-metiletil)bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dimetiletil)bencenosulfonamida;
 N-butil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-(4-hidroxiciclohexil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 35 N,N-dimetil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietyl)-N-metilbencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)bencenosulfonamida;

- N-ciclohexil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopentil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida;
 N-ciclopentil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida;
- 5 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1-metil-4-piperidinil)bencenosulfonamida;
 N-(3-aminopropil)-N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-(3-aminopropil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida;
 N-(3-aminopropil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
- 10 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinilbencenosulfonamida;
 N-[(1-aminociclopentil)metil]-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 2-[[5-metil-3-piridinil]oxi]metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; .
 {2-[[4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]sulfonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 [2-[[4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]sulfonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo; o
- 15 una sal de los mismos.
 En otra realización, el compuesto de la invención es:
 [4-(4-[[1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]amino]sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo;
 [4-(4-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]amino]sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo;
- 20 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 N(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida; o
- 25 una sal de los mismos.
 En otra realización, el compuesto de la invención es:
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida;
 N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;
- 30 N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;
 4(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxilo-2-metilpropil)bencenosulfonamida;
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida;
 4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]bencenosulfonamida;
 o una sal de los mismos.
- 35 En otra realización, el compuesto de la invención es:
 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida; o una sal del mismo.
 En otra realización, el compuesto de la invención es:

4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida; o una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

5 N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida,

En una realización adicional, el compuesto de la invención es:

Clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida.

Términos y definiciones

10 “**Alquilo**” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos miembros, por ejemplo de 1 a 4 miembros. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en el presente documento. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representados tienen uno, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo. En una realización, 15 alquilo es metilo. En una realización adicional, alquilo es etilo.

20 “**Cicloalquilo**” se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tienen desde 3 hasta 6 átomos miembros. En una realización, los grupos cicloalquilo tienen 3 ó 4 átomos miembros. En una realización adicional, los grupos cicloalquilo tienen 5 ó 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en el presente documento. Se apreciará que el sustituyente puede estar en cualquier posición del anillo, incluyendo el átomo de carbono que es el punto de unión con el resto de la molécula. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo.

25 “**Enriquecido enantioméricamente**” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior a cero. Por ejemplo, enriquecido enantioméricamente se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior al 50% de ee, superior al 75% de ee, y superior al 90% de ee.

30 “**Exceso enantiomérico**” o “**ee**” es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como porcentaje. Como resultado, dado que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0% de ee). Sin embargo, si se enriqueció un enantiómero de manera que constituye el 95% del producto, entonces el exceso enantiomérico sería del 90% de ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

“**Enantioméricamente puro**” se refiere a los productos cuyo exceso enantiomérico es del 99% de ee o superior.

“**Semivida**” (o “semividas”) se refiere al tiempo necesario para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie distinta químicamente *in vitro* o *in vivo*.

35 “**Heteroarilo**”, a no ser que se defina de otra manera, se refiere a un anillo aromático que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos condensados. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen 5 ó 6 40 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos tienen desde 7 hasta 11 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen esos anillos en los que fenilo y un anillo de heterociclilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillos bicíclicos condensados, y aquellos anillos en los que un anillo de heteroarilo monocíclico y un cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o anillo de heteroarilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillos bicíclicos condensados. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 45 tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benopirano, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo y naptiridinilo. Por ejemplo, los grupos heteroarilo de 5 miembros que tienen desde 1 hasta 4 átomos de nitrógeno incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo) y 50 tetrazolilo.

“**Heteroátomo**” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

“**Heterociclilo**”, a no ser que se defina de otra manera, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos heterociclilos no son

- aromáticos. Los grupos heterociclilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en el presente documento. Los grupos heterociclilo son sistemas de anillos monocíclicos que tienen desde 4 hasta 7 átomos miembros. En ciertas realizaciones, el heterociclilo está saturado. En otras realizaciones, el heterociclilo es insaturado pero no aromático. Heterociclilo incluye pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo y azetidino. En una realización, heterociclilo es piperidinilo. En otra realización, heterociclilo es piperazinilo.
- 5
- 10 **“Átomos miembros”** se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un átomo miembro está presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que constituyen un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.
- 15 **“Sustituido opcionalmente”** indica que un grupo, tal como heterociclilo, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes tal como se define en el presente documento.
- 20 **“Sustituido”** en referencia a un grupo indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término “sustituido” incluye la previsión implícita de que tal sustitución sea según la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente y que la sustitución de como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta transformación espontáneamente tal como transposición, ciclación o eliminación). En ciertas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que cada sustitución sea según la valencia permitida del átomo. Se definen los sustituyentes adecuados en el presente documento para cada grupo sustituido o sustituido opcionalmente.
- 25 **“Farmacéuticamente aceptable”** se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que están, dentro del alcance de juicio médico sólido, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.
- 30 Tal como se usan en el presente documento los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos concuerdan con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan las abreviaturas de una letra o tres letras convencionales para denominar los residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a no ser que se especifique de otra manera. A no ser que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de distribuidores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:
- Ac (acetilo);
- 35 Ac. (acuoso);
- ATP (adenosín trifosfato);
- BOC (terc-butiloxicarbonilo);
- BSA (seroalbúmina bovina);
- Bu (butilo);
- 40 nBu (n-butilo);
- tBu (t-butilo);
- CHAPS (ácido 3[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-propanosulfónico);
- DCE (dicloroetano);
- DCM (diclorometano);
- 45 DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo);
- DIPEA (diisopropiletilamina);
- DMF (N,N-dimetilformamida);
- DMSO (dimetilsulfóxido);
- dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno),

- DTT (1,4-ditiotreitol);
EDTA (ácido etilendiaminatetraacético);
Et (etilo);
EtOAc (acetato de etilo);
- 5 g (gramos);
HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio);
HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución);
H, h o hh (horas);
- 10 Hz (Hercios);
IMS (alcohol metilado industrial);
l (litros);
LDA (diisopropilamida de litio);
M (molar);
- 15 MCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);
MDAP (HPLC autopreparativa dirigida por masa);
Me (metilo);
MeOH (metanol);
mg (miligramos);
- 20 MHz (megahercios);
Min o mins (minutos),
ml (mililitros);
mw (microondas);
 μ l (microlitros);
- 25 mM (milimolar);
mmol (milimoles);
mol (moles);
pf (punto de fusión);
MTBE (metil terc-butil éter);
- 30 Ph (fenilo);
¹Pr (isopropilo);
tr (tiempo de retención);
SPE (extracción en fase sólida);
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);
- 35 TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio);
TEA (trietilamina);
TFA (ácido trifluoroacético);

THF (tetrahidrofurano);

TLC (cromatografía en capa fina);

TMS (trimetilsililo);

Tos (tosilo o p-toluensulfonilo);

5 pTSA (ácido p-toluensulfónico); y

WSCDI (carbodiimida soluble en agua).

Todas las referencias a éter son a dietil éter y salmuera se refiere a disolución acuosa saturada de NaCl.

10 Todos los solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos están incluidos dentro del alcance de los "compuestos de la invención".

15 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. Para compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora a la red cristalina es agua se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos los solvatos de este tipo.

20 El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir la capacidad de producirse en distintas estructuras cristalinas). Estas distintas formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". La invención incluye todos los polimorfos de este tipo. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, 25 los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos normalmente muestran puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo diferentes, los cuales pueden usarse para su identificación. El experto en la técnica apreciará que pueden producirse distintos polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados al preparar el compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o 30 disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida o una sal del mismo en forma cristalina.

35 En una realización, la presente invención proporciona 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida en forma cristalina.

En otra realización, la presente invención proporciona 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona:

- (i) un termograma DSC (calorimetría diferencial de barrido) que tiene una endoterma y una temperatura de inicio de aproximadamente 188°C a aproximadamente 195°C, y/o
- 40 (ii) un patrón de DRXP (difracción de rayos X en polvo) que tiene picos (2θ) a aproximadamente 9,5, aproximadamente 11,1, aproximadamente 12,0, aproximadamente 14,4 y aproximadamente 22,6.

En otra realización, la presente invención proporciona 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un termograma DSC sustancialmente según la figura 1.

45 En otra realización, la presente invención proporciona 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón DRXP sustancialmente según la figura 2.

En una realización adicional, la presente invención proporciona 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón DRXP que comprende picos sustancialmente tal como se expone en la tabla 1.

50 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-bencenosulfonamida o una sal de la misma en forma cristalina.

En una realización, la presente invención proporciona clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida en forma cristalina.

En otra realización, la presente invención proporciona clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalino caracterizado porque proporciona:

5 (i) un termograma DSC (calorimetría diferencial de barrido) que tiene una endoterma con una temperatura de comienzo de aproximadamente 284°C a aproximadamente 290°C, y/o

(ii) un patrón de DRXP (difracción de rayos X en polvo) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) a aproximadamente 7,2, aproximadamente 15,2, aproximadamente 18,3, aproximadamente 21,2 y aproximadamente 23,3.

10 En otra realización, la presente invención proporciona clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalino caracterizado porque proporciona un termograma DSC sustancialmente según la figura 3.

En otra realización, la presente invención proporciona clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalino caracterizado porque proporciona un patrón de DRXP sustancialmente según la figura 4.

15 En una realización adicional, la presente invención proporciona clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalino caracterizado porque proporciona un patrón de DRXP que comprende picos sustancialmente tal como se exponen en la tabla 2.

En una realización, la presente invención proporciona N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida en forma cristalina.

20 En otra realización, la presente invención proporciona N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona:

(i) un termograma DSC (calorimetría diferencial de barrido) que tiene una endoterma con una temperatura de comienzo de aproximadamente 192°C a aproximadamente 199°C, y/o

25 (ii) un patrón de DRXP (difracción de rayos X en polvo) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) a aproximadamente 8,8, aproximadamente 9,0, aproximadamente 15,4, aproximadamente 21,2 y aproximadamente 21,4.

En otra realización, la presente invención proporciona N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un termograma DSC sustancialmente según la figura 5.

30 En otra realización, la presente invención proporciona N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de DRXP sustancialmente según la figura 6.

En una realización adicional, la presente invención proporciona N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de DRXP que comprende picos sustancialmente tal como se expone en la tabla 3.

35 Cuando se indica en el presente documento que existe una temperatura de comienzo a un valor dado, normalmente significa que la temperatura está $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ del valor citado.

Cuando se indica en el presente documento que existe un pico en un patrón de DRXP a un valor dado, normalmente significa que el pico está a $\pm 0,2$ del valor citado.

40 La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) y sales del mismo, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

45 Los compuestos según la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y pueden, por tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como los átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estequiometría de un centro quiral presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento se pretende que la estructura englobe cualquier estereoisómero y todas las mezclas del mismo.
50 Por tanto, los compuestos según la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) mediante formación de sales, complejos u otros derivados diastereoisoméricos; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía gas-líquido o líquida en un medio quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando se convierte el estereoisómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se necesita una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los términos enantiómero 1 y enantiómero 2 se usan en el presente documento para referirse a los enantiómeros de un compuesto de la invención basándose en su orden de elución usando la metodología de cromatografía quiral descrita en el presente documento. Enantiómero 1 se refiere al primer enantiómero que eluye, y enantiómero 2 se refiere al segundo enantiómero que eluye.

Los expertos en la técnica apreciarán que aunque el tiempo de retención absoluto en la cromatografía puede ser variable, el orden de elución permanece igual cuando se emplean la misma columna y condiciones. Sin embargo, el uso de una columna de cromatografía y condiciones diferentes pueden alterar el orden de elución.

Los compuestos según la fórmula (I) también pueden contener centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende que la estructura englobe el isómero geométrico trans, el isómero geométrico cis y todas las mezclas de los mismos. De igual manera se incluyen todas las formas tautoméricas en la fórmula (I) ya existan o no los tautómeros en equilibrio o predominantemente en una forma.

Debe entenderse que las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos cubren los compuestos de fórmula (I) como la base libre o sales de los mismos, por ejemplo como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El experto en la técnica apreciará que pueden prepararse las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I). De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I) sobre las respectivas bases libres o ácidos libres debido a que tales sales confieren una solubilidad o estabilidad superior a la molécula facilitando así la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base ó ácido adecuado, respectivamente.

Las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no aceptables farmacéuticamente están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto una realización de la invención abarca compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

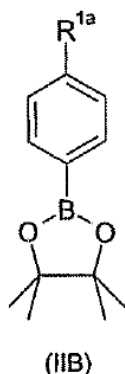
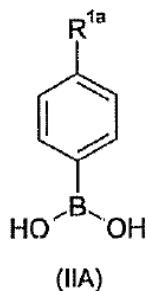
En ciertas realizaciones, los compuestos según la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de tales grupos funcionales ácidos. Las sales representativas incluyen sales metálicas farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y de zinc; los carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; aminas primarias, secundaria, y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, TEA, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos según la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y por tanto pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tannato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato,

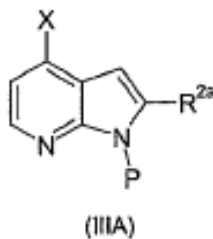
laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etansulfonato (esilato), 2-hidroxietansulfonato, bencensulfonato (besilato), p-aminobencensulfonato, p-toluensulfonato (tosilato), y naftalen-2-sulfonato. En una realización, la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato.

Preparación del compuesto

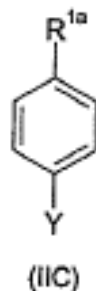
- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos incluyendo química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado definido anteriormente a no ser que se indique lo contrario. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen más adelante y entonces se preparan los compuestos específicos compuestos de la invención en la sección de Ejemplos.
- 10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I), y sales de los mismos, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o (IIB)



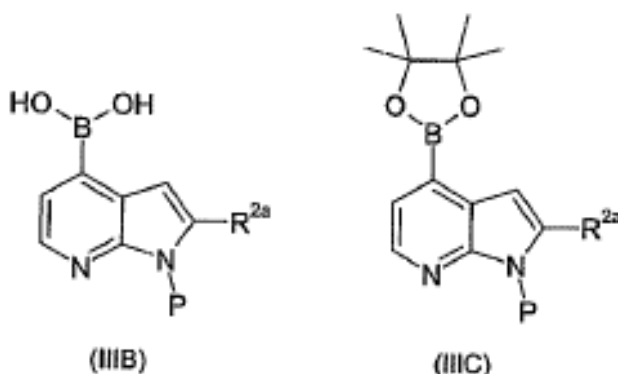
en las que R^{1a} es R^1 tal como se definió anteriormente o un grupo convertible en R^1 , con un compuesto de fórmula (IIIA)



- 15 en la que P es hidrógeno o un grupo protector, R^{2a} es R^2 tal como se definió anteriormente o un grupo convertible en R^2 , y x es halógeno, por ejemplo bromo o cloro, en presencia de un catalizador, por ejemplo un complejo de paladio (II).
- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), y las sales de los mismos, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIC)



en la que R^{1a} es R^1 tal como se definió anteriormente o un grupo convertible en R^1 e Y es cloro, bromo, yodo o triflato, con un compuesto de fórmula (IIIB) o (IIIC)



- 5 en las que P es hidrógeno o un grupo protector y R^{2a} es R^2 tal como se definió anteriormente o un grupo convertible en R^2 , en presencia de un catalizador, por ejemplo un complejo de paladio (II).

Pueden seguirse los procedimientos anteriores, si se requiere, sometiendo el compuesto resultante a una o más de las siguientes operaciones:

- i) eliminación del grupo protector P,
- 10 ii) conversión de R^{1a} en R^1 ,
- iii) conversión de R^{2a} en R^2 , y
- iv) conversión del compuesto resultante de fórmula (I) en una sal del mismo.

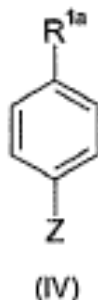
15 Un análisis completo de las formas en las que pueden protegerse los grupos y procedimientos para romper los derivados protegidos resultantes se da mediante por ejemplo T.W. Greene y P.G.M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis 2ª ed., John Wiley & Son, Inc., 1991 y por P.J. Kocienski en Protecting Groups, Georg Thleme Verlag, 1994. Los ejemplos de grupos protectores, P, adecuados incluyen fenilsulfona y 4-metilfenilsulfona. Tales grupos protectores pueden eliminarse en condiciones básicas, por ejemplo usando hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

20 En una realización adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I), y sales de los mismos, pueden prepararse mediante conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

25 Las transformaciones de grupos funcionales adecuadas para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), o convertir R^{1a} en R^1 o R^{2a} en R^2 , se conocen bien en la técnica y se describen en, por ejemplo, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven (Pergamon Press, 1996), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, eds. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn y C.W. Rees (Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995), Comprehensive Organic Chemistry, eds. D. Barton y W. D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979), y Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock (VCH Publishers Inc., Nueva York, 1989).

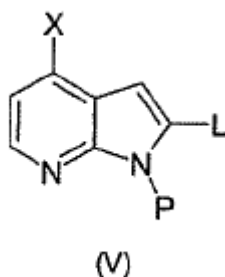
30 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (IIA) o (IIB) a partir de compuestos de fórmula (IV) en la que R^{1a} es tal como se definió anteriormente y Z es un halógeno, por ejemplo bromo, mediante la reacción con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador, por ejemplo un complejo de paladio (II), seguido opcionalmente

por hidrólisis acuosa.

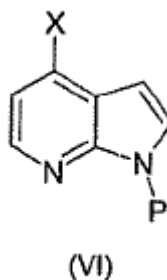


5 En compuestos de fórmula (IV) en la que R^{1a} es un grupo convertible en R^1 , los grupos adecuados que permiten esta conversión incluyen cloruro de sulfonilo y sulfonil pentafluorofenil éster. Tales grupos pueden hacerse reaccionar con la amina requerida en condiciones adecuadas, por ejemplo en presencia de una base orgánica impedida, por ejemplo TEA, y en un disolvente inerte, por ejemplo 1,4-dioxano. Puede obtenerse sulfonil pentafluorofenil éster a partir de cloruro de sulfonilo mediante la reacción con pentafluorofenol en presencia de una base orgánica impedida, por ejemplo TEA, y en un disolvente inerte, por ejemplo DCM. Los grupos de cloruro de sulfonilo pueden obtenerse a partir de ácidos sulfónicos usando un reactivo de cloración tal como el cloruro de tionilo.

10 Los compuestos de fórmula (III) en la que P es un grupo protector pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) en la que P es un grupo protector, X es como se definió anteriormente y L es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo yodo, con un alquino terminal adecuado en presencia de un catalizador, por ejemplo un complejo de paladio (II). En una realización adicional, también pueden obtenerse los compuestos de fórmula (III) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (V) en la que L, es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo yodo, con un reactivo de Grignard, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio, y posterior reacción con un electrófilo adecuado, por ejemplo paraformaldehído.



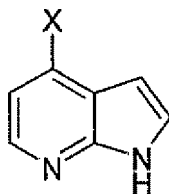
20 Los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse a partir de la reacción de compuestos de fórmula (VI), en la que P es un grupo protector y X es como se definió anteriormente, mediante la generación de un anión en la posición 2 con una base fuerte impedida, por ejemplo diisopropilamida de litio, a baja temperatura, por ejemplo -78°C , y posterior reacción con un electrófilo tal como haluro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo, o un cloruro de ácido, por ejemplo cloruro de acetilo o un grupo de formilación, por ejemplo dimetilformamida.



25 Los compuestos de fórmula (V) también pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante la

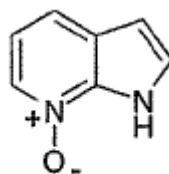
reacción que comprende la desprotonación con una base fuerte impedida, por ejemplo diisopropilamida de litio, a baja temperatura, por ejemplo -78°C y posterior reacción con un electrófilo adecuado, por ejemplo yodo.

- 5 Los compuestos de fórmula (VI) también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VII), en la que X es como se definió anteriormente, en presencia de cloruro de arilsulfonilo, por ejemplo cloruro de bencensulfonilo, en condiciones de transferencia de fase con disolventes bifásicos tales como agua y DCM y en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como sulfato de tetrabutilamonio.



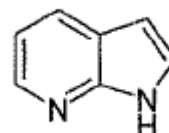
(VII)

- 10 Los compuestos de fórmula (VII) también pueden obtenerse reaccionando a partir de compuestos de fórmula (VIII) en presencia de un reactivo de halogenación adecuado, por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, con anhídrido metansulfónico en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.



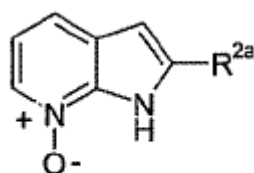
(VIII)

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IX) con un agente oxidante adecuado, por ejemplo ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, por ejemplo EtOAc.



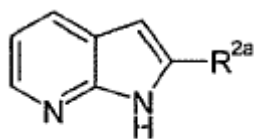
(IX)

- 15 Los compuestos de fórmula (III) en la que P es hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X), en la que R^{2a} es como se definió anteriormente, con un reactivo de halogenación adecuado, por ejemplo cloruro de metansulfonilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, y a temperaturas elevadas, por ejemplo $50-70^{\circ}\text{C}$.



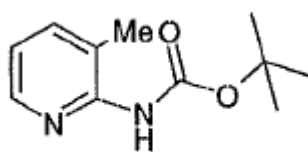
(X)

- 20 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI), en la que R^{2a} es como se definió anteriormente, con un agente oxidante adecuado, por ejemplo ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, por ejemplo EtOAc.



(XI)

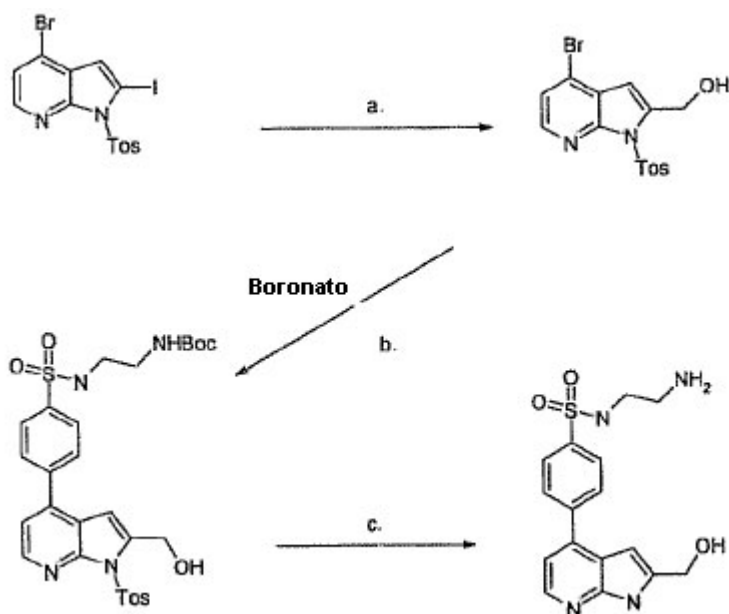
- 5 Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con una base fuerte adecuada, por ejemplo butilitio, a baja temperatura, por ejemplo de -4°C a 0°C , en un disolvente inerte, por ejemplo THF, y reaccionando posteriormente con N,N-dimetilamida o N-metil-N-metoxiamida (Weinreb) a baja temperatura, por ejemplo de 0°C a 10°C . La preparación de los compuestos de fórmula (XI) puede completarse mediante acidificación con un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, a baja temperatura, por ejemplo de 0°C a 5°C , seguido por calentamiento a una temperatura elevada, por ejemplo de 50°C a 90°C .



(XII)

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, según los esquemas 1 a 28 de a continuación:

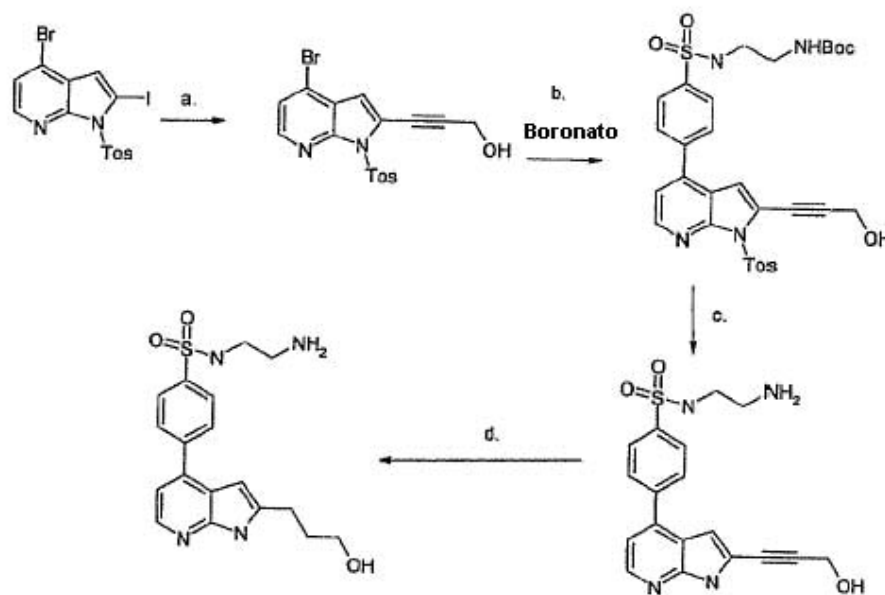
10 **Esquema 1**



Condiciones

- a. (i) $i\text{PrMgCl/THF}$ (ii) $(\text{HCHO})_n/\text{THF}$
 b. (i) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}/\text{Et}_3\text{N}$ (ii) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2/\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{s})/\text{dioxano} : \text{agua}$
 15 c. (i) $p\text{TSA}/\text{CHCl}_3/\text{mw } 150\text{W}$ (ii) KOH al 5%/MeOH

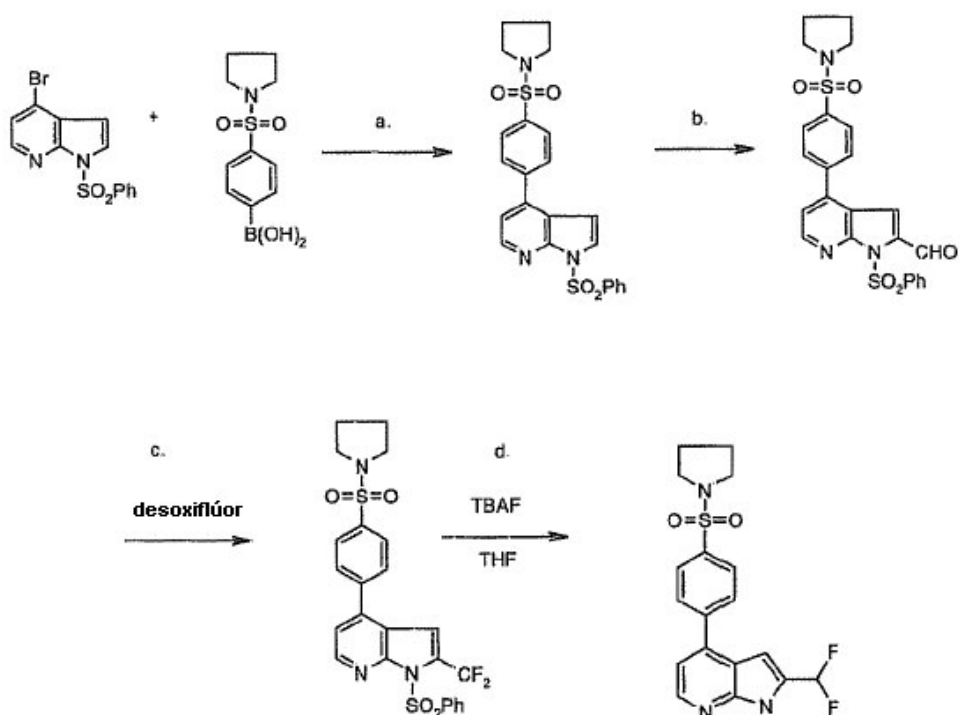
Esquema 2



Condiciones

- a. 2-Propin-1-ol / PdCl₂(PPh₃)₂ / CuI / Et₃N / THF
- 5 b. H₂N(CH₂)₂NHBoc / Et₃N (ii) PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO_{3(s)} / dioxano:agua
- c. pTSA / CHCl₃ (ii) KOH al 5% / MeOH
- d. H₂ / Pd-C / MeOH

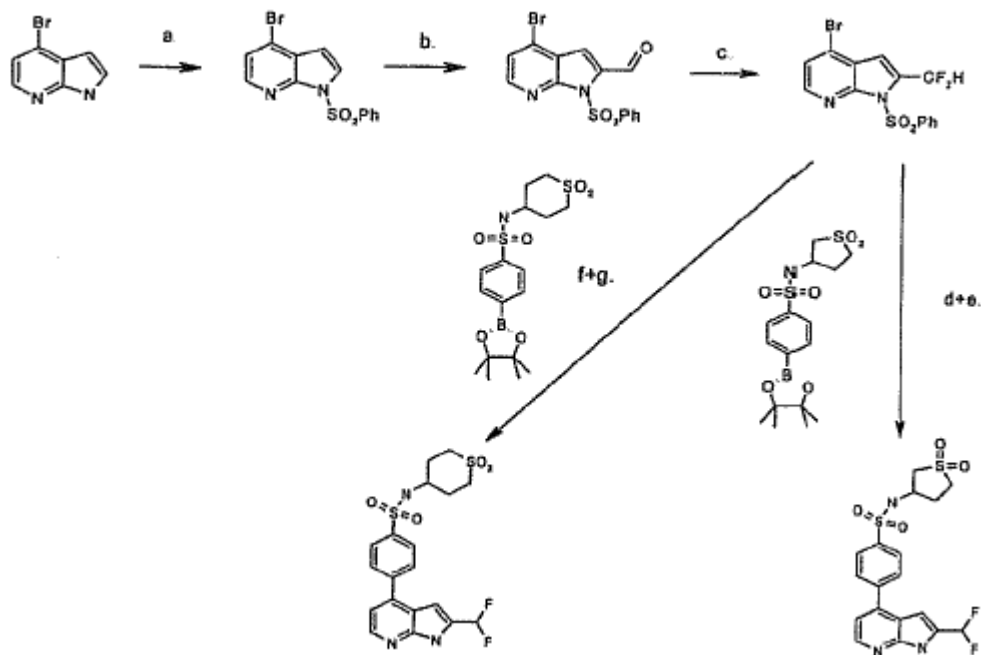
Esquema 3



Condiciones

- a. PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO_{3(s)} / dioxano : agua
- b. (i) LDA / THF (ii) DMF
- C. Desoxifluór / DCM
- 5 d. TBAF / THF

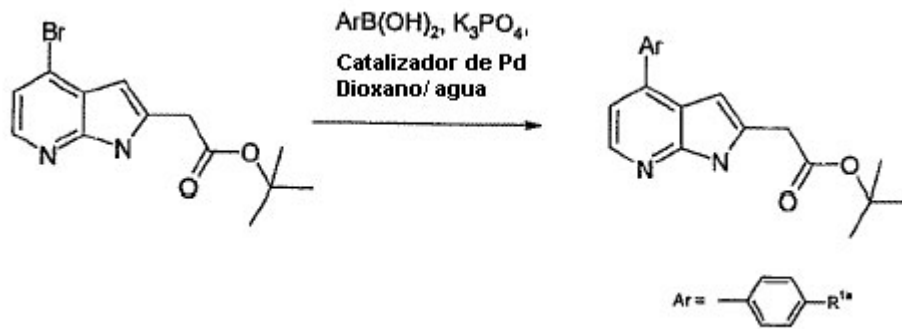
Esquema 4



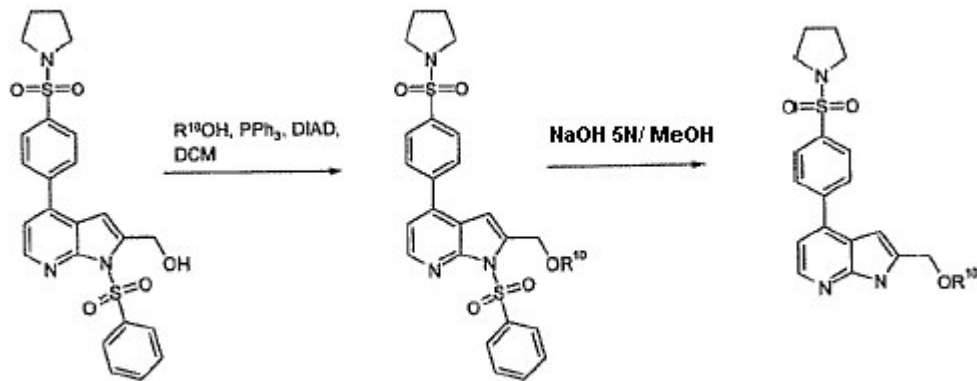
Condiciones

- a. PhSO₂Cl / NaOH / NaBuHSO₄ / DCM / dioxano
- 10 b. (i) LDA / THF (ii) DMF
- c. Desoxifluór / DCM
- d. PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO_{3(s)} / dioxano: agua / Biotage Initiator
- e. TBAF / THF
- f. PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO_{3(s)} / dioxano: agua / Biotage Initiator
- 15 g. TBAF / THF

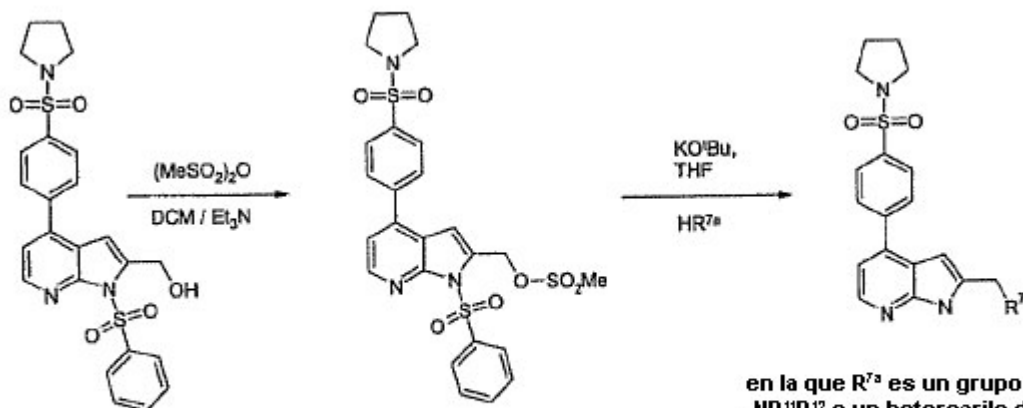
Esquema 5



Esquema 6

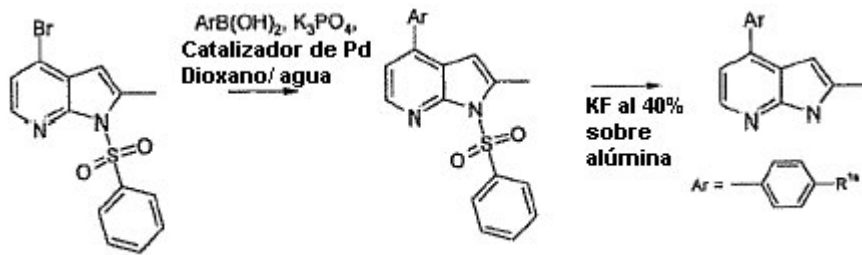


5 Esquema 7

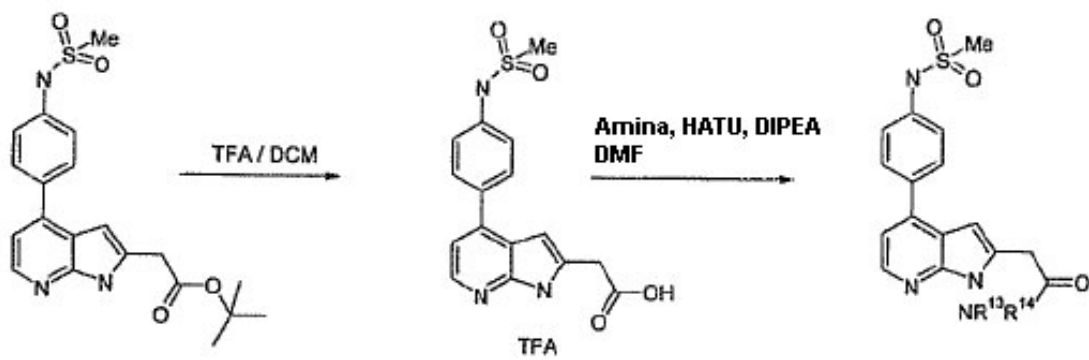


en la que R^{7a} es un grupo -OR¹⁰ o -HR¹¹R¹² o un heteroarilo de 5 miembros sustituido opcionalmente adecuado

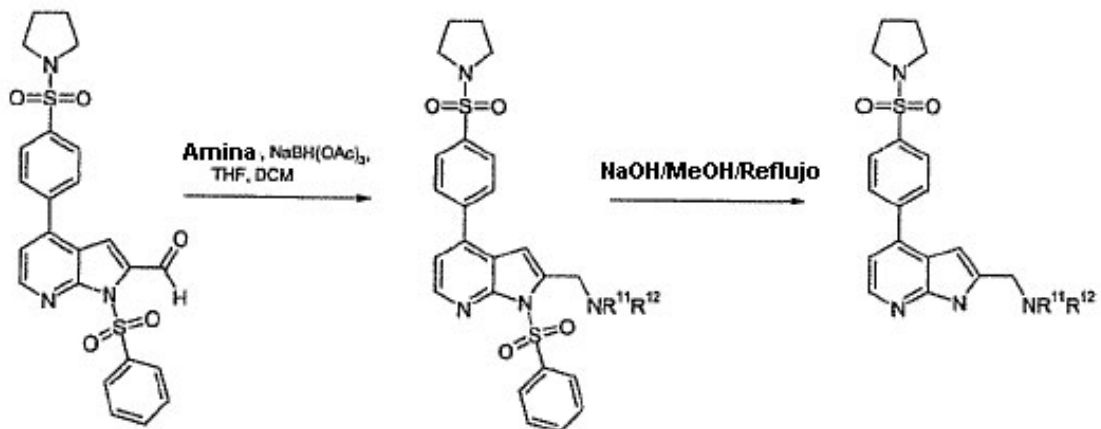
Esquema 8



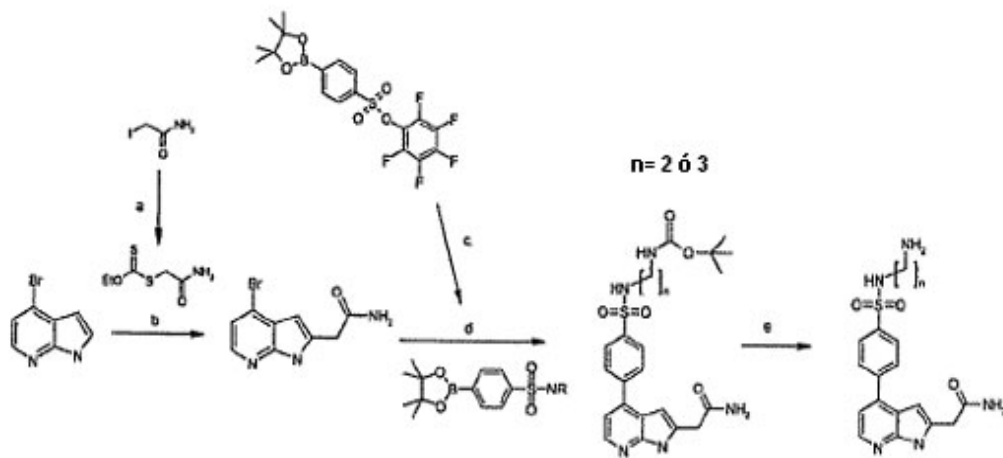
Esquema 9



5 Esquema 10



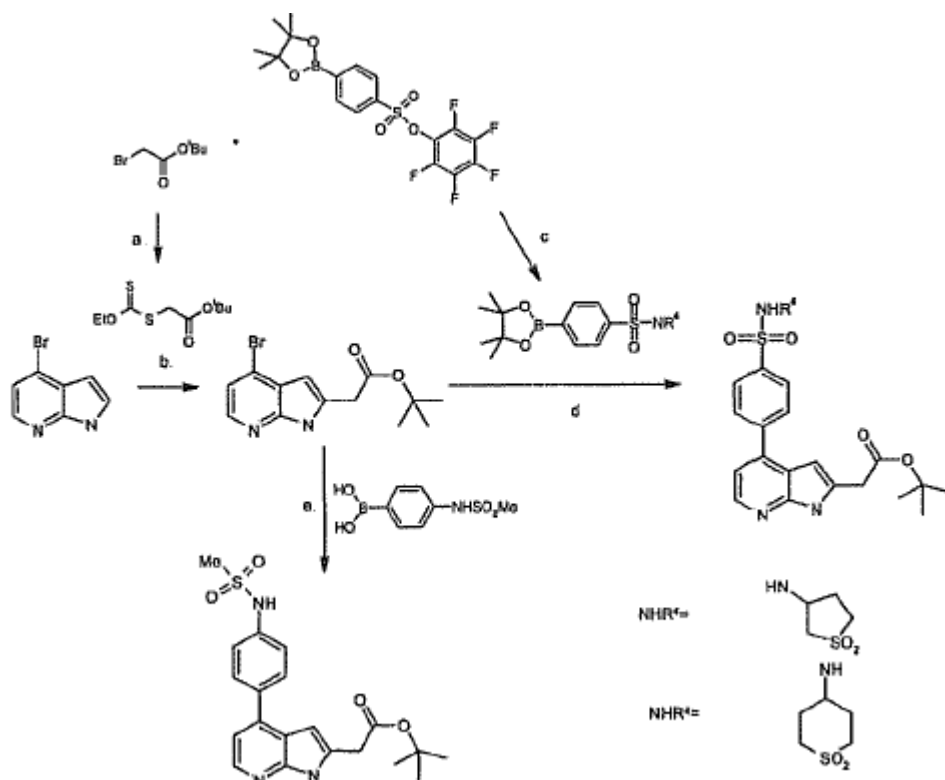
Esquema 11



Condiciones

- a. ácido etilxántico / acetona
- 5 b. peróxido de lauroilo / 1,2-dicloroetano
- c. Et₃N / Iniciador de Biotage, amina
- d. PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO₃(s)/ dioxano:agua (5:1)/ Iniciador de Biotage
- e. TFA / DCM

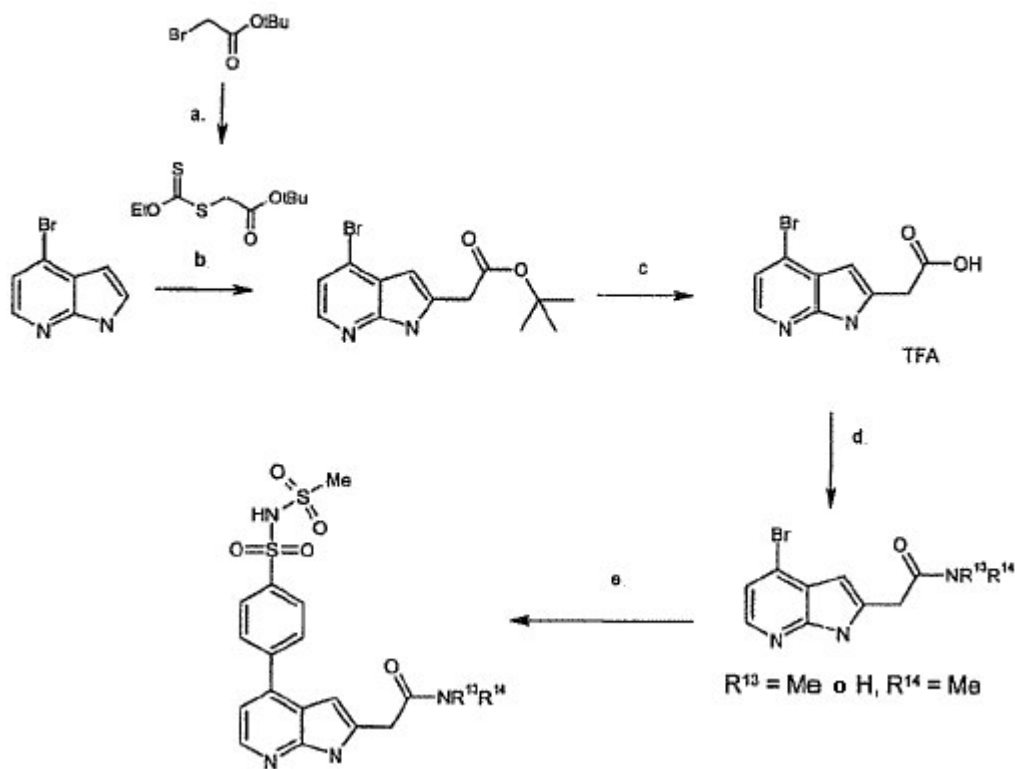
Esquema 12



Condiciones

- a. ácido etilxántico / acetona
- b. Peróxido de lauroilo / 1,2-dicloroetano
- c. Et₃N / Iniciador de Biotage
- 5 d. PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO₃(s) / dioxano: agua (5:1) / Iniciador de Biotage
- e. PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO₃(s) / dioxano: agua (5:1) / Iniciador de Biotage

Esquema 13

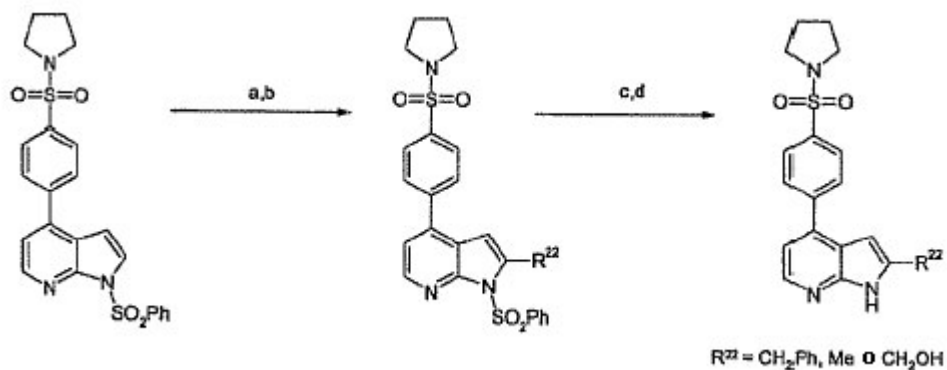


Condiciones

- 10 a. ácido etilxántico / acetona
- b. Peróxido de lauroilo / 1,2-dicloroetano
- c. TFA : DCM (1:1)
- d. (i) DIPEA / TBTU / DCM / temperatura ambiente (ii) R¹³NHR¹⁴
- e. éster de boronato / PdCl₂(dppf)₂ / Na₂CO₃(s) / dioxano : agua (5:1) / Iniciador de Biotage

15

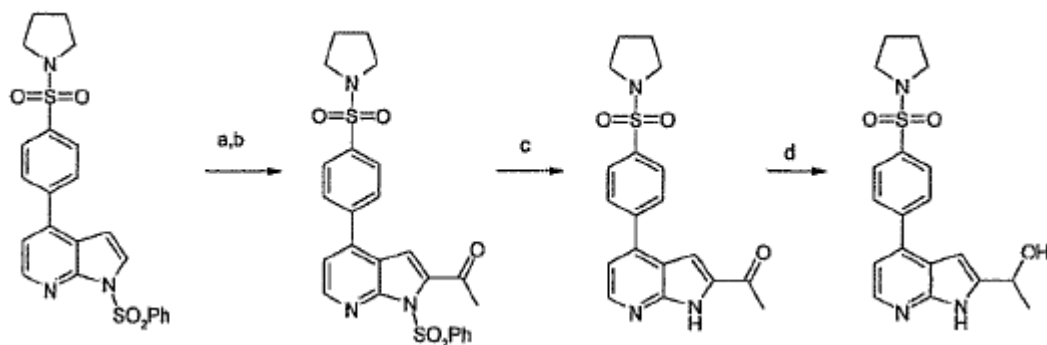
Esquema 14



Condiciones

R^{22}	Reactivos
	(a.) LDA / THF (b.) bromuro de bencilo (c.) NaOH / dioxano / H ₂ O (d.) NaOH
Me	(a.) LDA / THF (b.) MeI (c.) NaOH / 150°C / dioxano / H ₂ O
CH ₂ OH	(a.) LDA / THF (b.) HCHO (c.) NaOH / MeOH

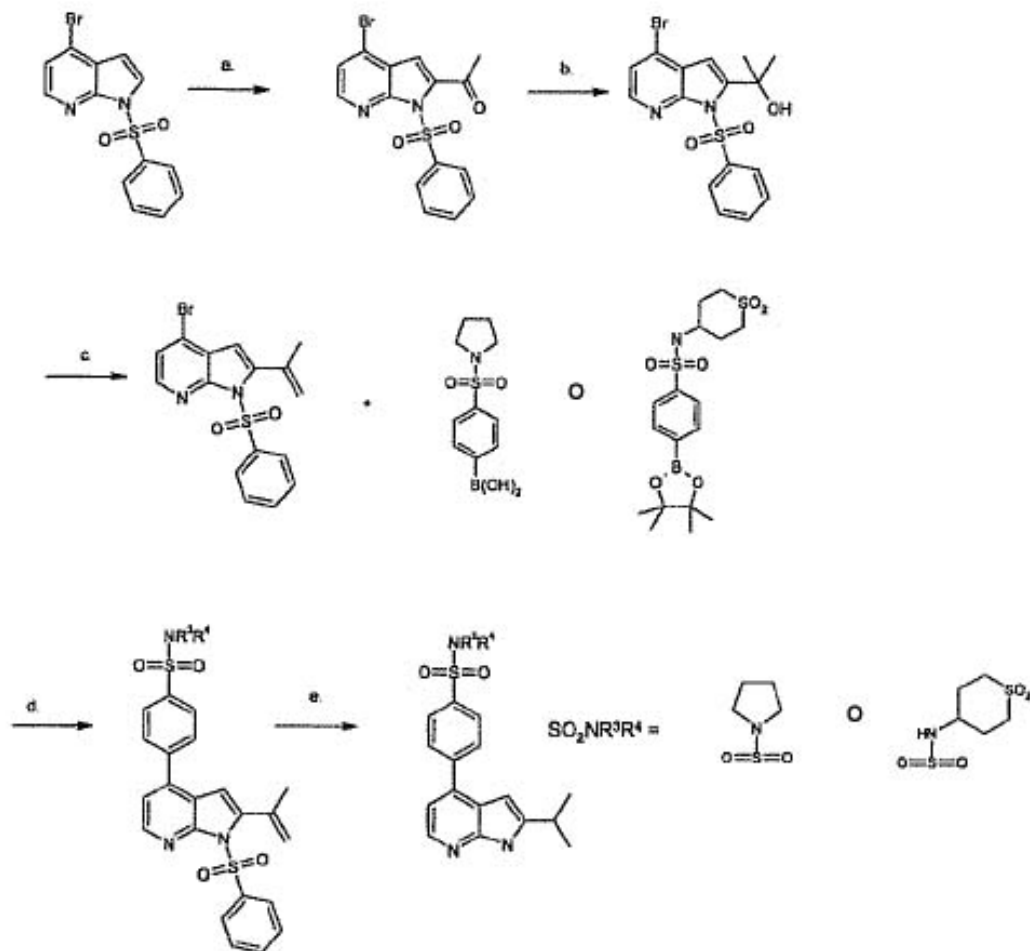
5 Esquema 15



Condiciones

- a. LDA / THF
- b. Anhídrido acético
- 10 c. NaOH / 140°C / dioxano / H₂O / mw
- d. Borhidrato de sodio / THF / H₂O

Esquema 16

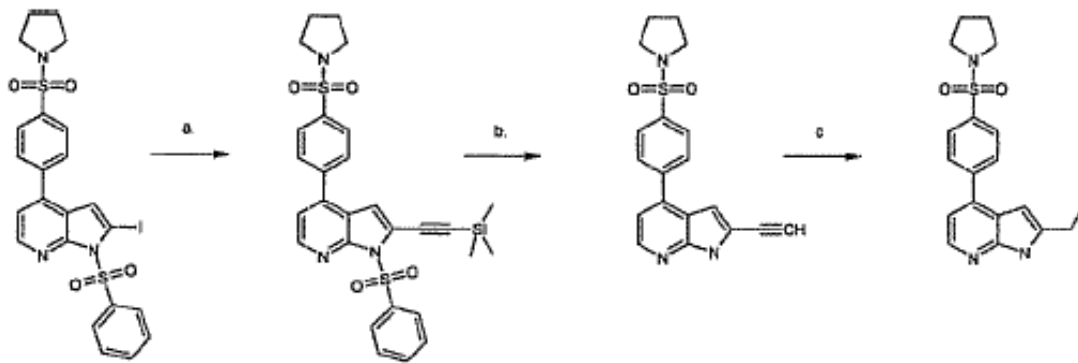


Condiciones

- a. (i) LDA / THF (ii) Ac_2O
- 5 b. (i) MeMgCl / THF (ii) AcOH
- c. AcOH / c. H_2SO_4 / THF
- d. Pd(II) / K_3PO_4 / dioxano : agua / Iniciador de Biotage
- e. (i) H_2 / Pd-C / DMF / MeOH / H-Cube (ii) KOH / THF (iii) NaOH 5 M / MeOH

10

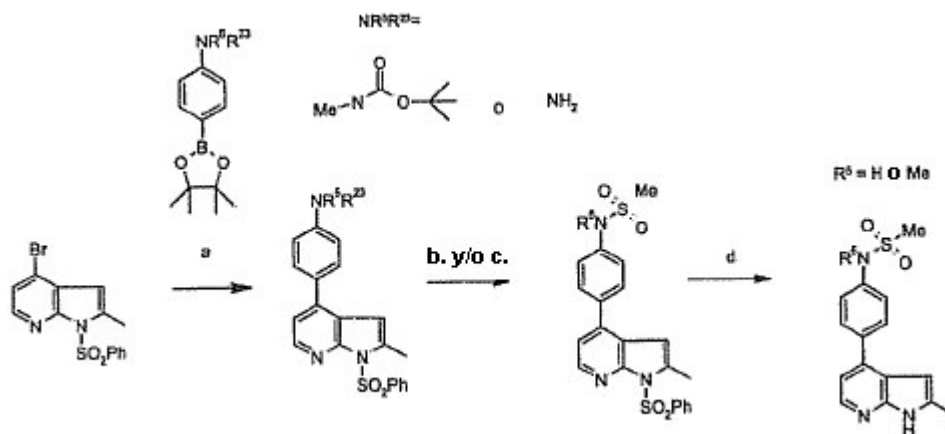
Esquema 17



Condiciones

- a. TMS acetileno / PdCl₂(PPh₃)₂/ CuI 1 Et₃N / THF
- 5 b. TBAF 1 M en THF / THF
- c. H₂/ Pd-C / DMF / MeOH / H-Cube

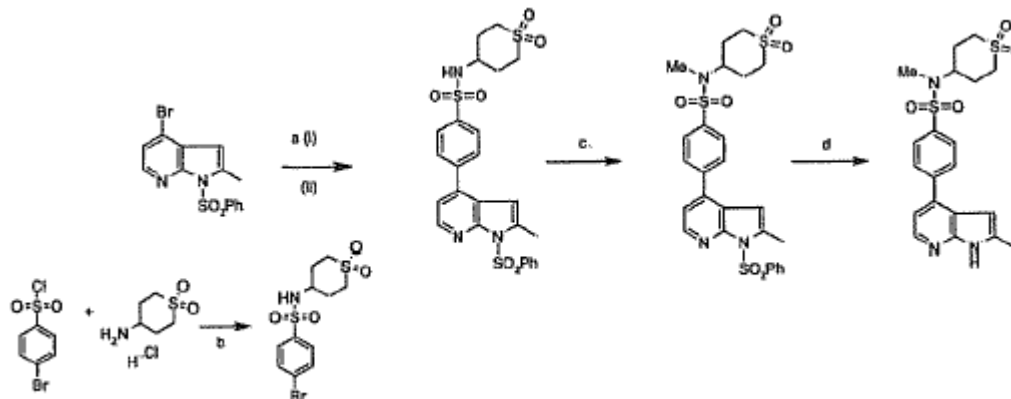
Esquema 18



Condiciones

- 10 a. PdCl₂(dppf)₂/ Na₂CO_{3(s)} / dioxano :agua / Biotage Initiator por mw
- b. TFA / DCM
- c. MeSO₂Cl / TEA
- d. NaOH 10 M / dioxano / H₂O

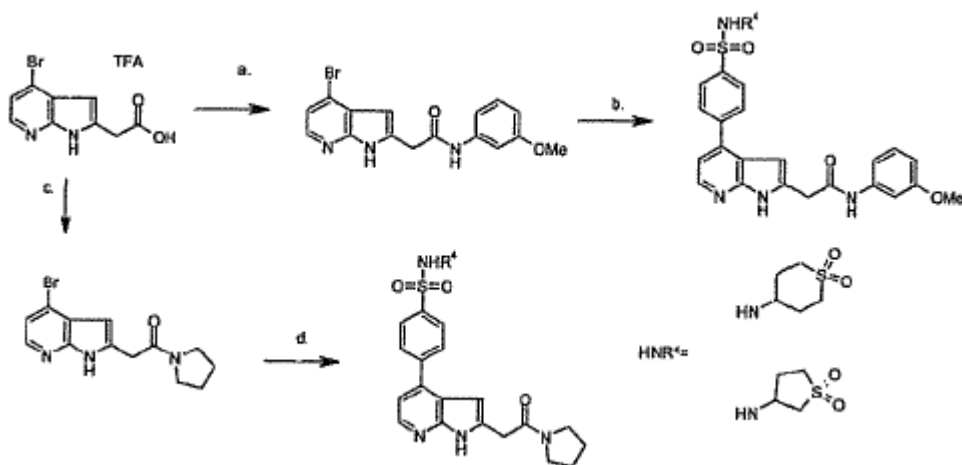
Esquema 19



Condiciones

- a. (i) PdCl₂(dppf)₂/ pinacoldiborano / KOAc / DMF (ii) bromuro de arilo / H₂O /
- 5 b. TEA/ DCM
- c. MeI / Cs₂CO₃/ DCM
- d. NaOH 5 M/ dioxano / Iniciador de Biotage mw

Esquema 20

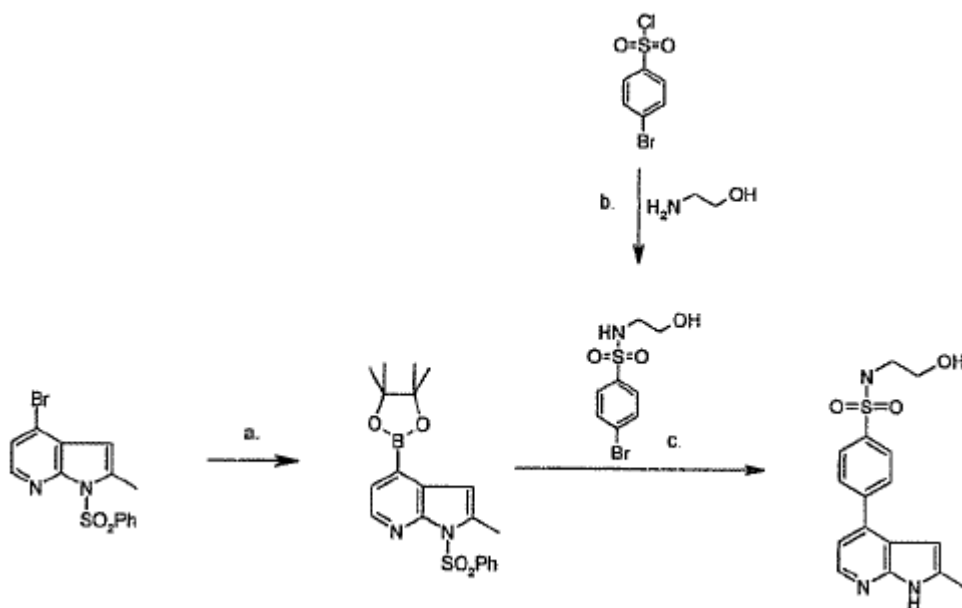


10 Condiciones

- a. (i) WSCDI / HOBT / DIPFA / DMF (ii) m-anisidina
- b. Éster de boronato / PdCl₂(dppf)₂/ Na₂CO_{3(s)}/ dioxano : agua / Iniciador de Biotage por mw
- c. TBTU/ pirrolidina / DCM
- d. Éster de boronato / PdCl₂(dppf)₂/ Na₂CO_{3(s)}/ dioxano : agua / Iniciador de Biotage por mw

15

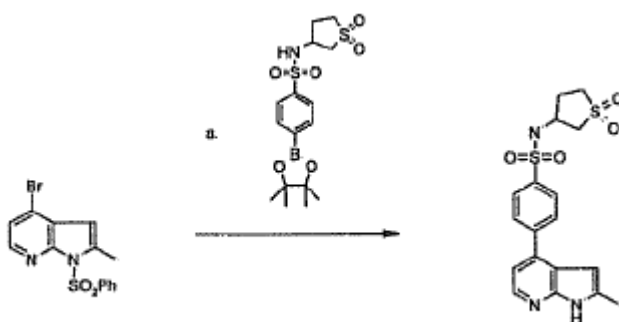
Esquema 21



Condiciones

- a. Pd(OAc)₂/ pinacoldiborano / KOAc / DMF
- 5 b. TEA/ DCM
- c. (i) Pd II/ K₃PO₄/ dioxano /agua/ Iniciador de Biotage por mw
(ii) NaOH / Iniciador de Biotage

Esquema 22

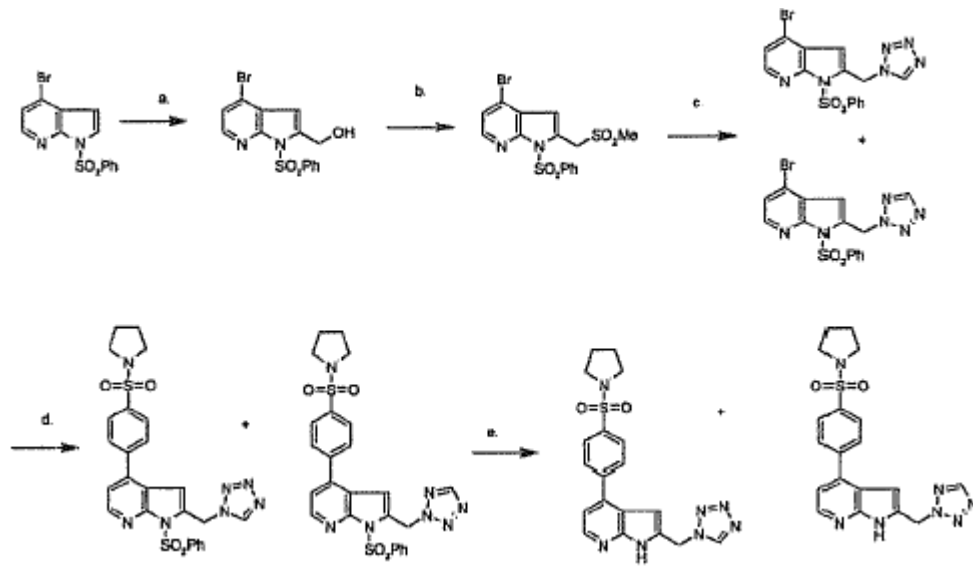


10

Condiciones

- a (i) Pd II / K₃PO₄/ dioxano / agua / Biotage Initiator por mw, (ii) NaOH / Iniciador de Biotage

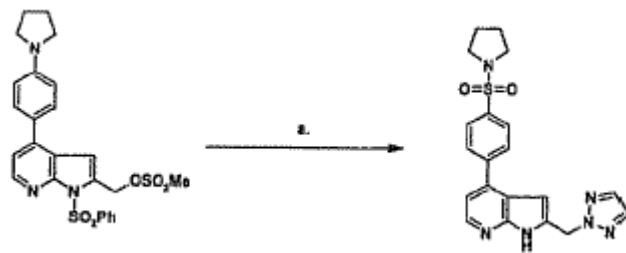
Esquema 23



Condiciones

- a. (i) LDA / THF (ii) paraformaldehído
- 5 b. $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ / TEA / DCM
- c. NaH / tetrazol / DMF
- d. Ácido de boronato / $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ / $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{s})$ / dioxano : agua / Iniciador de Biotage por mw
- e. NaOH 3 M en MeOH / THF

Esquema 24

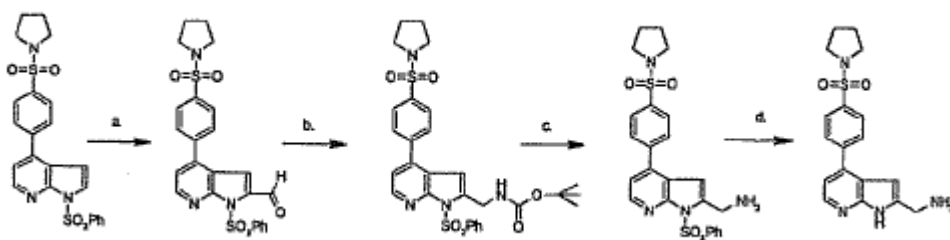


10

Condiciones

- a. (i) Triazol / NaH / DMF (ii) NaOH 2 M / MeOH / Iniciador de Biotage por mw

Esquema 25

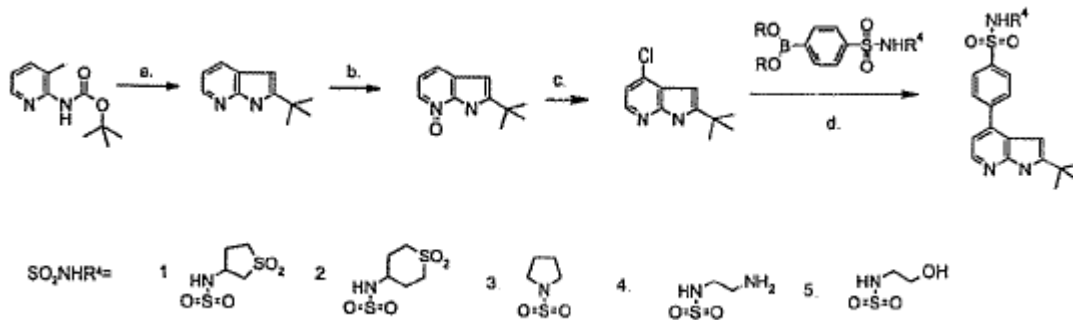


15

Condiciones

- a. (i) LDA / THF (ii) DMF
- b. carbamato de t-butilo/ TFA / trietilsilano / MeCN
- c. TFA / DCM
- 5 d. NaOH 5 M / dioxano / Iniciador de Biotage por mw

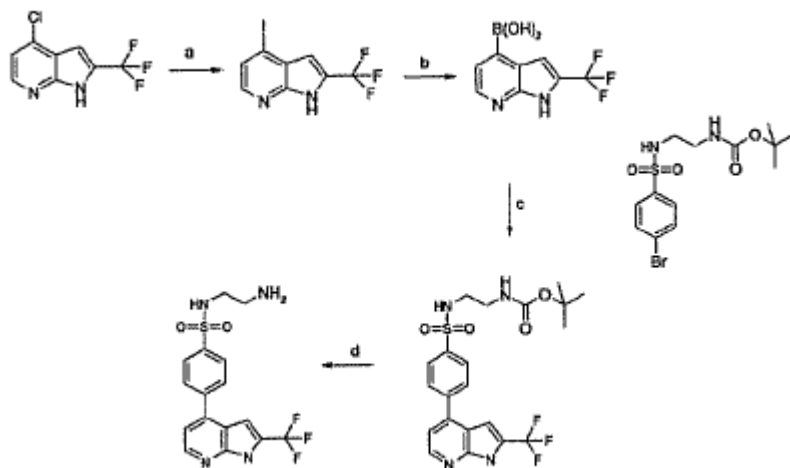
Esquema 26



Condiciones

- a. (i) nBuLi / THF / N,N'-dimetilpivalamida (ii) HCl(ac.) 5 M
- 10 b. MCPBA / EtOAc
- c. CH₃SO₂Cl / DMF
- d. Pd(II)/K₃PO₄ / dioxano / agua / Iniciador de Biotage por microondas

Esquema 27

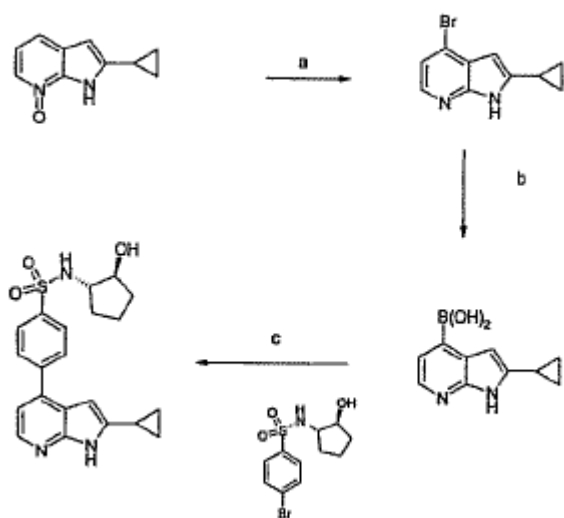


15 Condiciones

- a. HCl 4 M / dioxano después NaI / acetonitrilo
- b. NaH / THF después n-butillitio después borato de triisopropilo
- c. PdCl₂ (dppf)₂ / NaHCO₃ 1 M / IPA / Iniciador de Biotage por mw
- d. TFA/ DCM

20

Esquema 28



Condiciones

- a. Anhídrido metansulfónico / bromuro de tetrametilamonio / DMF
- 5 b. NaH / THF después n-butillitio después borato de triisopropilo
- c. Fosfato de potasio / catalizador de Pd / dioxano / agua

Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores de IKK2. Los compuestos que son inhibidores de IKK2 pueden ser
 10 útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a actividad
 de IKK2 (también conocida como IKK β) inapropiada tal como artritis reumatoide, EPOC (enfermedad pulmonar
 obstructiva crónica), asma y rinitis. "Actividad de IKK2 inapropiada" se refiere a cualquier actividad de IKK2 que se
 15 desvía de la actividad de IKK2 normal esperada en un paciente particular. La actividad de IKK2 inapropiada puede
 tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anómalo en la actividad o una aberración en la sincronización y/o
 control de la actividad de IKK2. Tal actividad inapropiada puede resultar entonces, por ejemplo, de la sobreexpresión
 o mutación de la proteína quinasa, conduciendo a activación inapropiada o incontrolada. Por consiguiente, en otro
 aspecto, la invención se refiere a procedimientos para tratar tales trastornos.

Tales trastornos incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular (incluyendo artritis reumatoide, enfermedad
 20 inflamatoria intestinal, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma, y rinitis), enfermedades fibróticas,
 osteoartritis, osteoporosis, dermatosis (incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, lesión cutánea inducida por radiación
 ultravioleta (UV)), enfermedades autoinmunitarias (incluyendo síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico,
 esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis alquilosante, rechazo de tejido y de órgano), enfermedad de
 25 Alzheimer, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, reestenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer (incluyendo la
 enfermedad de Hodgkins), caquexia, inflamación asociada con infección y ciertas infecciones virales (incluyendo
 síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)), síndrome de dificultad respiratoria del adulto y ataxia
 telangiectasia.

Los procedimientos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un
 compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita. Las
 30 realizaciones individuales de la invención incluyen procedimientos para tratar uno cualquiera de los trastornos
 mencionados anteriormente administrando una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" en referencia a trastorno significa: (1) mejorar o evitar el
 35 trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la
 cascada biológica que conduce o es responsable del trastorno o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del
 trastorno, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con el trastorno, o (4) frenar el progreso del
 trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

Tal como se indicó anteriormente, “tratamiento” de un trastorno incluye la prevención del trastorno. El experto en la técnica apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, se entiende que “prevención” se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un trastorno o manifestación biológica del mismo, o para retrasar la aparición de tal trastorno o manifestación biológica del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, “cantidad segura y eficaz” en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar el estado del paciente pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (a una proporción beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del juicio médico firme. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo considerar la potencia, eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que está tratándose; la gravedad del trastorno que está tratándose; la edad, tamaño, peso y estado físico del paciente que está tratándose; la historia clínica del paciente que va a tratarse; la duración del tratamiento; la naturaleza del tratamiento concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero no obstante pueden determinarse de manera rutinaria por el experto en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, “paciente” se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro animal.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica y administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la intestinal o transdérmica, y normalmente es mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación a la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones de un paciente ya se inhale a través de la boca o a través de las fosas nasales. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse mediante inhalación. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía intranasal.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, pueden administrarse las dosis una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, se administra una dosis una vez al día. En una realización adicional, se administra una dosis dos veces al día. Pueden administrarse las dosis hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden determinarse por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de la administración de tales regímenes, para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependen del trastorno que está tratándose, la gravedad del trastorno que está tratándose, la edad y estado físico del paciente que está tratándose, la historia clínica del paciente que va a tratarse, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajuste dada una respuesta de paciente individual frente al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que las necesidades del paciente cambian.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosificaciones diarias típicas para administración oral varían desde 0,001 mg hasta 50 mg por kg de peso corporal total, por ejemplo desde 1 mg hasta 10 mg por kg de peso corporal total. Por ejemplo, las dosificaciones diarias para la administración oral pueden ser desde 0,5 mg hasta 2 g por paciente, tal como de 10 mg a 1 g por paciente.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como profármacos. Tal como se usa en el presente documento, un “profármaco” de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera con el tiempo el compuesto de fórmula (I) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) como un profármaco puede permitir que el experto en la técnica realice uno o más de los siguientes: (a) modificar el comienzo de la actividad del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que pueden romperse química o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Por tanto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un desorden mediado por actividad de IKK2

inapropiada que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

5 En una realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada se selecciona del grupo constituido por trastornos inflamatorios y de reparación tisular (incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma, y rinitis), enfermedades fibróticas, osteoartritis, osteoporosis, dermatosis (incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, lesión cutánea inducida por radiación ultravioleta (UV)), enfermedades autoinmunitarias (incluyendo síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis alquilosante, rechazo de tejido y de órgano), enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, reestenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer (incluyendo la enfermedad de Hodgkins), caquexia, inflamación asociada con infección y ciertas infecciones virales (incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)), síndrome de dificultad respiratoria del adulto y ataxia telangiectasia.

10 En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es un trastorno inflamatorio o de reparación tisular. En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es artritis reumatoide, EPOC, asma o rinitis. En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es artritis reumatoide. En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es EPOC. En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es asma. En una realización adicional, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es rinitis (incluyendo rinitis estacional, rinitis alérgica y rinitis vasomotora).

15 En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es una enfermedad autoinmunitaria. En una realización adicional, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es el síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, o espondilitis alquilosante.

20 En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada se selecciona del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular arteriosclerosis, reestenosis, diabetes, glomerulonefritis, osteoartritis, osteoporosis y ataxia telangiectasia.

25 En otra realización, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es cáncer o caquexia. En una realización adicional, el trastorno mediado por actividad de IKK2 inapropiada es cáncer.

30 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la rinitis que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que lo necesite.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la artritis reumatoide que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)benzenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que lo necesite.

35 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar EPOC que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)benzenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que lo necesite.

El término "rinitis" se usa en el presente documento para referirse a todos los tipos de rinitis incluyendo rinitis alérgica tal como rinitis estacional (por ejemplo rinitis polínica) o rinitis perenne y rinitis no alérgica o rinitis vasomotora.

40 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en tratamiento médico, particularmente en el tratamiento de trastornos mediados por actividad de IKK2. Por tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno caracterizado por actividad de IKK2 inapropiada.

45 **Composiciones**

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán normalmente, pero no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma a granel en la que puede extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y después administrarse a un paciente tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en formas de dosificación unitarias en las que cada unidad físicamente discreta contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener normalmente, por ejemplo, desde 0,5 mg hasta 1 g, o desde 1 mg hasta 700 mg, o desde 5 mg hasta 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Tal como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica cuando se mezclan conjuntamente de manera que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, por supuesto, debe ser farmacéuticamente aceptable, por ejemplo de pureza suficientemente alta.

15 El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán normalmente en formas de dosificación para la administración al paciente mediante la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobres y cachets; (2) administración parenteral tal como disoluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tales como supositorios; (5) inhalación tales como aerosoles, disoluciones y polvos secos; y (6) administración tópica tales como cremas, ungüentos, lociones, disoluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, pueden elegirse los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que pueden cumplir en la composición. Por ejemplo, pueden elegirse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación unitarias. Pueden elegirse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Pueden elegirse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar el soporte o transporte del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez administrados al paciente desde un órgano o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo. Pueden elegirse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para mejorar la conformidad del paciente.

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del aroma, colorantes, antiaglomerantes, humidificantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de cuánto excipiente haya en la formulación y qué otros excipientes están presentes en la formulación.

45 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y habilidad en la técnica para permitirse seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mark Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (The American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Marck Publishing Company).

55 Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprende mezclar los componentes. Puede prepararse una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, mezclando a temperatura ambiente y presión atmosférica.

En una realización, se formularán los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para administración oral. En otra realización, se formularán los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para administración inhalada. En una realización adicional, se

formularán los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para administración intranasal.

5 En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina).
10 La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio.

La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

15 Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden estar microencapsuladas. La composición también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), polepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
20
25

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Pueden prepararse líquidos orales tales como disolución, jarabes y elixires en formas unitarias de dosificación de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden prepararse los jarabes disolviendo el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una disolución acuosa aromatizada adecuadamente, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse las suspensiones dispersando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y poli(éteres de oxietileno sorbitol), conservantes, aditivos de aroma tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.
30
35

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente mediante inhalación. Por ejemplo, como un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una composición en disolución.

Las composiciones de polvo seco para administración al pulmón mediante inhalación comprenden normalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un polvo finamente dividido, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Los expertos en la técnica conocen excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos e incluyen lactosa, almidón, manitol mono, di y polisacáridos. Puede prepararse el polvo finamente dividido mediante, por ejemplo, micronización y molienda. Generalmente, puede definirse el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) mediante un valor de D_{50} de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 10 micras (por ejemplo tal como se mide usando difracción láser).
40
45

Puede administrarse el polvo seco al paciente mediante un inhalador de polvo seco con depósito (RDPI) que tiene un depósito adecuado para almacenamiento múltiple (dosis no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Los RDPI incluyen normalmente un medio para medir cada dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. Por ejemplo, el medio de medición puede comprender una copa de medición, que puede moverse desde una primera posición en la que la copa puede llenarse con medicamento desde el depósito hasta una segunda posición en la que la dosis de medicamento medido está disponible para el paciente para la inhalación.
50

Como alternativa, puede presentarse el polvo seco en cápsulas (por ejemplo de gelatina o plástico), cartuchos o envases de blíster para su uso un inhalador de polvo seco de múltiples dosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está comprendido en un envase de múltiples dosis que contiene (o que lleva de otra manera) dosis definidas múltiples (o partes de las mismas) de un medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un envase de blíster, comprende múltiples blísters para la contención del medicamento en forma de polvo seco. Normalmente se disponen los blísters de manera regular para facilidad de liberación del medicamento a partir
55

del mismo. Por ejemplo, pueden disponerse los blisters de una manera general circular sobre una envase de blister con forma de disco, o los blisters pueden ser de forma alargada, comprendiendo por ejemplo una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o blister puede contener, por ejemplo, entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Pueden formarse los aerosoles suspendiendo o disolviendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un propelente licuado. Los propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propelentes representativos incluyen: triclorofluorometano (propelente 11), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano
10 (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administrarán normalmente a un paciente mediante un inhalador de dosis medida (MDI). Los expertos en la técnica conocen tales dispositivos.

15 El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales usados normalmente con MDI tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el sabor.

Por tanto, se proporciona como un aspecto adicional de la invención una formulación farmacéutica de aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o
20 un codisolvente.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica de aerosol en la que el propelente se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

Pueden tamponarse las formulaciones de la invención mediante la adición de agentes de tamponación adecuados.

25 Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, de, por ejemplo, gelatina, que contienen una mezcla de polvo para la inhalación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente desde 20 µg hasta 10 mg del compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, puede presentarse el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin excipientes tales como lactosa.

30 La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las composiciones locales según la invención depende del tipo preciso de formulación que va a prepararse pero generalmente estará en el intervalo desde el 0,001% en peso hasta el 10% en peso. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará en el intervalo desde el 0,005% hasta el 1%, por ejemplo desde el 0,01% hasta el 0,5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación la proporción usada
35 normalmente estará en el intervalo desde el 0,1% hasta el 5%.

Las formulaciones de aerosol se disponen preferiblemente de manera que cada dosis medida o "descarga instantánea" de aerosol contiene desde 20 µg hasta 10 mg, preferiblemente desde 20 µg hasta 2000 µg, más preferiblemente desde aproximadamente 20 µg hasta 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo 1, 2 ó 3
40 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo desde 100 µg hasta 10 mg, preferiblemente desde 200 µg hasta 2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida administrada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble que la administrada con formulaciones de aerosoles.

45 En el caso de formulaciones de aerosoles en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco particulado (por ejemplo, micronizado) debe ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación de aerosol y por tanto será inferior a 100 micras, de manera deseable inferior a 20 micras y en particular en el intervalo desde 1 micra hasta 10 micras, tal como desde 1 micra hasta 5 micras, más preferiblemente desde 2 micras hasta 3 micras.

50 Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el propelente seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de sonicación o una mezcladora de alta cizalladura. De manera deseable el procedimiento se lleva a cabo en condiciones de humedad controlada.

55 Pueden determinarse la estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosoles según la invención mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Por tanto, por ejemplo, puede determinarse la estabilidad química de los componentes mediante ensayo de HPLC, por ejemplo, tras almacenamiento prolongado del producto. Pueden obtenerse datos de estabilidad física a partir de otras

técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, mediante pruebas de fugas, mediante ensayo de administración por válvula (pesos de inyección promedio por actuación), mediante ensayo de reproducibilidad de dosis (principio activo por actuación) y análisis de distribución de pulverizador.

5 Puede medirse la estabilidad de las formulaciones de aerosoles en suspensión según la invención mediante técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución de tamaños de floculación usando una instrumento de retrodispersión de luz o midiendo la distribución de tamaño de partícula por impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico "impactador gemelo". Tal como se usa en el presente documento la referencia al ensayo de "impactador gemelo" significa "determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" tal como se define en la British Pharmacopoeia 1988, páginas A204-207, apéndice XVII C.
10 Tales técnicas permiten que se calcule la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosoles. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es mediante referencia a la "fracción de partícula fina" que es la cantidad de principio activo recogido en la cámara de impacto inferior por actuación expresada como un porcentaje de la cantidad total de principio activo administrado por actuación usando el procedimiento de impactador gemelo descrito anteriormente.

15 La expresión "inhalador de dosis medida" o MDI significa una unidad que comprende un bote, una tapa asegurada que cubre el bote y una válvula de medición de la formulación situada en la tapa. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden por ejemplo, un accionador de válvula y un conducto de tipo cilíndrico o cónico a través del cual puede administrarse el medicamento desde el bote lleno a través de la válvula de medición a la nariz o boca de un paciente tal como un accionador de boquilla.
20

Los botes de MDI comprenden generalmente un recipiente que puede soportar la presión de vapor del propelente usado tal como un frasco de plástico o de vidrio revestido con plástico o preferiblemente un bote metálico, por ejemplo, aluminio o una aleación del mismo que puede estar anodizado opcionalmente, revestido con barniz y/o revestido con plástico (por ejemplo el documento W096/32099 incorporado en el presente documento por referencia
25 en el que parte o todas las superficies internas están revestidas con uno o más polímeros fluorocarbonados opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), recipiente que está cerrado con una válvula de medición. La tapa puede asegurarse sobre el bote mediante soldadura ultrasónica, ajustando el tornillo o engarzándolo. Pueden prepararse los MDI enseñados en el presente documento mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véanse Byron, anteriormente y el documento W096/32099). Preferiblemente, se ajusta el bote con un conjunto de tapas, en el que la válvula de medición del fármaco está situada en la tapa, y dicha tapa está engarzada en posición.
30

En una realización de la invención la superficie interna metálica del bote está revestida con un fluoropolímero, más preferiblemente mezclado con un material que no es un fluoropolímero. En otra realización de la invención la superficie interna metálica del bote está revestida con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y poliétersulfona (PES). En una realización adicional de la invención la totalidad de la superficie interna metálica del bote está revestida con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y poliétersulfona (PES).
35

Las válvulas de medición están diseñadas para administrar una cantidad medida de la formulación por actuación e incorporan una junta para evitar la fuga del propelente a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elástico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, cauchos de butadieno-acrilonitrilo blancos y negros, caucho de butilo y neopreno. Están disponibles comercialmente válvulas adecuadas de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF60), Bepak plc, RU (por ejemplo BK300, BK357) y 3M-Neotech Ltd, RU (por ejemplo Spraymiser™).
40

En diversas realizaciones, también pueden usarse los MDI junto con otras estructuras tales como, sin limitación, envases de envoltura completa para almacenar y contener los MDI, incluyendo los descritos en las patentes estadounidenses números 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así como las contraunidades de dosis tales como, pero sin limitarse a, las descritas en las patentes estadounidenses números 6.360.739 y 6.431.168.
45

Pueden emplearse procedimientos de fabricación a granel y maquinaria convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica de fabricación farmacéutica de aerosoles para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes llenos. Por tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel para preparar formulaciones de aerosol en suspensión se engarza una válvula de medida sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. Se añade el medicamento particulado a un recipiente de carga y se llena a presión el propelente licuado junto con los excipientes opcionales a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación. Se mezcla la suspensión de fármaco antes de la recirculación con una máquina de llenado y después se llena una alícuota de la suspensión del fármaco a través de una válvula de medición en el bote. En un ejemplo de procedimiento de fabricación a granel para preparar formulaciones de aerosoles en disolución se engarza una válvula de medida sobre el bote de aluminio para formar un bote vacío. Se llena a presión el propelente licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación.
50
55
60

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a un bote abierto en condiciones que son suficientemente frías para garantizar que no se vaporiza la formulación, y después se engarza una válvula de medición sobre el bote.

5 Normalmente, en lotes preparados para uso farmacéutico, cada bote lleno se pesa para comprobación, se codifica con un número de serie y se envasa en una bandeja para almacenamiento antes las pruebas de liberación.

10 Las suspensiones y disoluciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden administrarse a un paciente mediante un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc. o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que muestran poca o ninguna actividad farmacológica tras la administración. Pueden usarse para este fin tanto sales orgánicas, tales como sales de metales alcalinos o de halógeno de amonio, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio como sales orgánicas, tales como sales de potasio, sodio y amonio o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc.

15 Pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o disolución. Puede estabilizarse el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico, etc., un agente complejante tal como EDTA o ácido cítrico y sales de los mismos; o un antioxidante tal como vitamina E o ácido ascórbico. Éstos pueden usarse
20 solos o juntos para estabilizar el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden añadirse conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sales del mismo. Pueden añadirse tensioactivos particularmente para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Éstos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato de disodio, ácido oleico y ésteres de sorbitano.

25 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para la administración intranasal.

30 Las formulaciones para la administración a la nariz pueden incluir formulaciones de aerosoles presurizados y formulaciones acuosas administradas a la nariz mediante bomba presurizada. Las formulaciones que no están presurizadas y se adaptan para administrarse por vía tópica a la cavidad nasal son de particular interés. Las formulaciones adecuadas contienen agua como el diluyente o vehículo para este fin. Las formulaciones acuosas para la administración al pulmón o nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de tonicidad y similares. También pueden administrarse formulaciones acuosas a la nariz mediante nebulización.

35 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como una formulación fluida para administrarse desde un dispensador de fluidos, por ejemplo un dispensador de fluidos que tiene una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por un usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluidos. Tales dispensadores de fluidos están generalmente dotados con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, siendo las dosis dispensables tras actuaciones de bombeo secuenciales. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para su inserción en los orificios nasales del usuario para dispensar por pulverización la formulación fluida en la cavidad nasal. Se describe e ilustra un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente en el documento WO05/044354, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento por referencia. El dispensador tiene una cubierta protectora que alberga un dispositivo de descarga de fluidos que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una formulación fluida. La cubierta protectora tiene al menos una palanca lateral operable con el dedo que puede moverse hacia dentro con respecto a la cubierta protectora para elevar el recipiente hacia arriba en la cubierta protectora para provocar que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación fuera de un capilar de bombeo a través de una boquilla nasal de la cubierta protectora. En una realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO05/044354.

45 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración intranasal en las que el vehículo es un sólido incluyen polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 micras a 500 micras que se administra mediante inhalación rápida a través de la fosa nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como un pulverizador nasal o como gotas para la nariz, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos que se pretende que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, puede administrarse el principio activo desde el parche mediante ionoforesis tal como se describe de manera general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

5 Los ungüentos, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleaginosa con la adición de un espesante y/o agente gelificante y/o disolventes adecuados. Tales bases pueden por tanto, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o emulsionantes no iónicos.

10 Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleaginosa y en general contendrán uno o más emulsionantes, estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o espesantes

Pueden formarse polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

15 Pueden administrarse las preparaciones tópicas mediante una o más aplicaciones al día a la zona afectada; pueden usarse ventajosamente apósitos oclusivos sobre zonas de piel. Puede lograrse la administración continua o prolongada mediante un sistema de depósito adhesivo.

20 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, pueden aplicarse las composiciones como una crema o ungüento tópico. Cuando se formula en un ungüento, puede emplearse el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una base de ungüento parafínica o bien miscible en agua. Como alternativa, puede formularse el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una crema con una base de crema aceite en agua o una base de agua en aceite.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que rinden la formulación isotónica con la sangre del supuesto receptor; y las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Pueden presentarse las composiciones en recipientes de dosis únicas o múltiples dosis, por ejemplo viales y ampollas sellados, y pueden almacenarse en condiciones de deshidratación por congelación (de liofilización) que sólo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles.

30 El compuesto y las formulaciones farmacéuticas según la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptor M1/M2/M3), agonistas de adrenoreceptor β_2 , agentes antiinfecciosos, tales como antibióticos o antivirales, o antihistaminas. Por tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
35 junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos, por ejemplo seleccionados de un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide o un AINS, un agente anticolinérgico, un agonista de adrenoreceptor β_2 , un agente antiinfeccioso, tal como un antibiótico o un antiviral, o una antihistamina. Una realización de la invención engloba combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de adrenoreceptor β_2 , y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4, y/o una antihistamina.
40

Una realización de la invención engloba combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

45 Resultará claro para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, pueden usarse el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) en la forma de sales, por ejemplo como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres alquílicos inferiores, o como solvatos, por ejemplo hidratos para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del componente terapéutico. También resultará claro que, cuando sea apropiado, los componentes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención engloba una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de adrenoreceptor β_2 .

50 Los ejemplos de agonistas de adrenoreceptor β_2 incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un único enantiómero tal como el enantiómero R), salbutamol (que puede ser un racemato o un único enantiómero tal como el enantiómero R), formoterol (que puede ser un racemato o un único diastereómero tal como el diastereómero R,R), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato (1-hidroxilo-2-naftalencarboxilato) de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. En una realización, se
55 prefieren los agonistas de adrenoreceptor β_2 de larga acción, por ejemplo, compuestos que proporcionan

broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 hh o más.

Otros agonistas de adrenoreceptor β_2 incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

5 Ejemplos de agonistas de adrenoreceptor β_2 incluyen:

3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida;

3-(3-[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi)propil)bencenosulfonamida;

4-((1R)-2-[[6-(2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi)hexil]amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol;

4-((1R)-2-[[6-(4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi))hexil]amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol;

10 N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[(2R)-2-hidroxi-2-fenilet]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;

N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina; y

5-[(R)-2-(2-[4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

15 El agonista de adrenoreceptor β_2 puede estar en la forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- ó 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ó 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

20 Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que pueden tener actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β [3-hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona), S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo furoato de mometasona), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[[(R)-ciclohexilmetil]bis(oxi)]-11 β ,21dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico. En una realización el corticosteroide es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

35 Los ejemplos de corticosteroides pueden incluir los descritos en los documentos WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 y WO2006/072600.

40 Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden tener selectividad para la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en tratamiento de combinación incluyen los cubiertos en las siguientes patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277. Otros compuestos no esteroideos están cubiertos en los documentos: WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

45 Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

50 Ejemplos de AINE incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas 2a de adenosina), antagonistas de citoquina (por ejemplo antagonistas de quimicina, tal como un antagonista CCR3) o inhibidores de la síntesis de citoquina, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de la

óxido nítrico sintasa inducible) es preferible para administración oral. Los ejemplos de inhibidores iNOS incluyen los descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los ejemplos de inhibidores CCR3 incluyen los descritos en WO02/26722.

5 En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para la inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se conoce que inhibe la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son sólo inhibidores de PDE4, no los compuestos que inhiben otros miembros de la familia de PDE, tal como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

10 Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. También, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describen en la patente estadounidense número 5.552.438 expedida el 03 de septiembre de 1996; esta patente y los
15 compuestos que describe se incorporan al presente documento en su totalidad como referencia.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y *col.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de Sept, Edimburgo) 1998, Abst P.98; nº de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina designado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el
20 documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de Sept, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (nº de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento W099/47505, cuya descripción se incorpora al presente documento mediante referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha
25 preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vemalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T-2585.

Se describen otros compuestos en las solicitudes de patente internacional publicadas WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), W004/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (por ejemplo ejemplo 399 ó 544 descritos en ellas). También se describen otros compuestos en los documentos W02005/058892, W02005/090348,
30 W02005/090353 y W02005/090354, todos propiedad de Glaxo Group Limited.

Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, receptores o panantagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos a modo
35 de ejemplo para la administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se describe en el documento W001/04118. Los compuestos a modo de ejemplo para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7),
40 darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato vendido con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, vendido con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o, CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y vendido con el nombre Vesicare).
45

Se divulgan otros compuestos en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745, incorporados al presente documento como referencia. Las presentes combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

Yoduro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

50 Bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano; y

Bromuro de (1R,5S)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se divulgan en la solicitud de patente estadounidense número 60/487981 incluyendo, por ejemplo:

Bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

55 Bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

- 4-metilbencensulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 Bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o
 Bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.
- 5 Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se divulgan en la solicitud de patente estadounidense número 60/511009 incluyendo, por ejemplo:
 Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 3-(endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
 (Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
- 10 Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
 Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
 N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
- 15 Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
- 20 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
 Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
 [3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metansulfonamida; y/o
- 25 Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilo-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano.
 Otros compuestos incluyen:
 Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
- 30 Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano; y/o
 Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano.
- 35 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de H1. Ejemplos de antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, amexanax, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, cidizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirlamina, prometazina, terfenadina, tripelennamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente
 40 cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización adicional la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto

- 5 con un antagonista de H3 (y/o agonista inverso). Ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en el documento W02004/035556 y en el documento W02006/045416. Otros antagonistas del receptor de histamina que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos del receptor de H4, por ejemplo, los compuestos descritos en Jablonowski *et al.*, J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de adrenoceptor β_2 .
- 10 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de GR no esteroideo.
- 15 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una antihistamina.
- 20 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de adrenoceptor β_2 .
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.
- 25 Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse de manera conveniente para su uso en la forma de una composición farmacéutica y por tanto las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.
- Pueden administrarse los compuestos individuales de tales combinaciones secuencial o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, se administrarán los compuestos individuales simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.
- 30 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo.
- 35 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de adrenoceptor β_2 .
- 40 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.
- 45 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con agonista de GR no esteroideo.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.
- 50 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una antihistamina.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de adrenoceptor β_2 .

- 5 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

La invención se ilustrará a continuación por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

- 15 A no ser que se mencione lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de distribuidores comerciales y se usaron sin purificación adicional. A no ser que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a no ser que se mencione lo contrario. Todas las referencias a éter son a dietiléter; salmuera se refiere a disolución acuosa saturada de NaCl.

Se registraron los espectros de RMN de ^1H usando un Bruker DPX a 400 MHz, con referencia al tetrametilsilano.

- 20 Se llevó a cabo una CL/EM usando el procedimiento A o bien el procedimiento B:

- 25 Procedimiento A: se llevó a cabo una CL/EM (sistema de 5 min.) en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con 0,1% de HCO_2H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 0,05% de HCO_2H , 5% de agua en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0,0-0,7 min. 0% de B, 0,7-4,2 min. 0-100% de B, 4,2-4,6 min. 100% de B, 4,6-4,8 min. 100-0% de B a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se registraron los espectros de masas en un espectrómetro de masas Waters ZO usando electropulverización en modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

- 30 Procedimiento B: se llevó a cabo una CL/EM (sistema de 2 min.) en una columna Acquity UPLC BEH C18 (5,0 cm x 2,1 mm) a 40°C, eluyendo con 0,1% de HCO_2H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 0,05% de HCO_2H , 5% de agua en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0,0-0,1 min. 3% de B, 0,1-1,4 min. 3-100% de B, 1,4-1,9 min. 100% de B, 1,9-2 min. 3% de B a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se registraron los espectros de masas en un espectrómetro de masas Waters ZO usando electropulverización en modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

En los datos de CL/EM presentados en el presente documento, se redondeó matemáticamente el ion másico al número entero más próximo.

- 35 Se llevó a cabo una "autoprep dirigida por masa" / "MDAP" / "HPLC dirigida por masa preparativa" en un sistema tal como un sistema Waters FractionLynx comprendido por una bomba Waters 600 con cabezas de bomba extendidas, automuestreador Waters 2700, red de diodos Waters 996 y colector de fracciones Gilson 202 en una columna de 10 cm 2,54 cm DI ABZ+, eluyendo con 0,1% de ácido o bien TFA en agua (disolvente A) y 0,1% de fórmico o bien TFA en acetonitrilo (disolvente B) usando el gradiente de elución apropiado. Se registraron espectros de masas en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando electropulverización en modo positivo y negativo, exploraciones alternas. El software usado fue MassLynx 3.5 opcionalmente con OpenLynx y FracLynx o usando sistemas alternativos equivalentes.

- 45 "Fritas hidrófobas" se refiere a tubos de filtración vendidos por Whatman. SPE (extracción en fase sólida, SCX-2 y aminopropilo) se refiere al uso de cartuchos vendidos por International Sorbent Technology Ltd. El Flashmaster II es un sistema de cromatografía de resolución rápida multiusuario automatizado disponible de Argonaut Technologies Ltd, que utiliza cartuchos de SPE, fase normal, desechables (de 2 g a 100 g). Proporciona mezclado de disolvente en línea cuaternario para permitir que se hagan pasar procedimientos en gradiente. Se ponen en cola las muestras usando el software de acceso abierto multifuncional, que controla disolventes, velocidades de flujo, perfil de gradiente y condiciones de recogida. El sistema está equipado con un detector de UV de longitud de onda variable Knauer y dos colectores de fracciones Gilson FC204 que permite el corte, recogida y seguimiento de los picos automatizado.

Las técnicas de cromatografía en sílice incluyen técnicas automatizadas (Flashmaster) o bien cromatografía manual en cartuchos envasados previamente (SPE) o bien columnas de resolución rápida envasadas manualmente.

El tratamiento químico por microondas se llevó a cabo normalmente en recipientes sellados, irradiando con un

sistema reactor de microondas adecuado, tal como un sintetizador por microondas Biotage Initiator™.

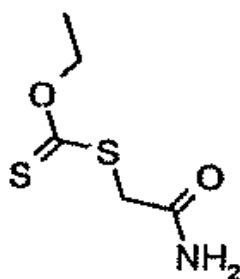
5 Cuando se da el nombre de un distribuidor comercial después del nombre de un compuesto o un reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X / Aldrich", esto significa que el compuesto X puede obtenerse de un distribuidor comercial, tal como el distribuidor comercial nombrado. Por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfin) ferrocendicloro paladio(II), complejo con diclorometano que puede comprarse de Acros, y fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M en tetrahidrofurano) y ácido trifluoroacético puede comprarse de Aldrich. Cubos H están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Asynt.

10 De manera similar, cuando se da una referencia bibliográfica o de una patente tras el nombre de un compuesto, por ejemplo compuesto Y (EP 0 123 456), esto significa que la preparación del compuesto se describe en la referencia citada.

Se han obtenido los nombres de los ejemplos a partir de estructuras usando el programa de formulación de compuestos "ACD Name Pro 6.02"

Producto intermedio 1

O-etil ditiocarbonato de S-(2-amino-2-oxoetilo)

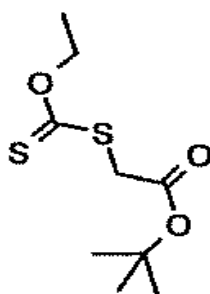


15 Se agitó ácido etilxántico (17,6 g, 110 mmol) en acetona (200 ml) y se trató con una disolución de yodoacetamida (18,5 g, 100 mmol) en acetona (50 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado. Se disolvió el sólido color crema en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Se evaporó la fase orgánica para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17,2 g).

20 MH+180, tr = 2,06 min.

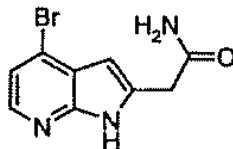
Producto intermedio 2

{[(Etiloxi)carbonotioil]tio}acetato de 1,1-dimetiletilo



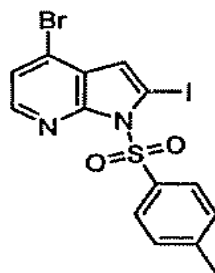
25 A ácido etilxántico (90,3 g, 564 mmol) en acetona (800 ml) se añadió bromoacetato (100 g, 512 mmol) en acetona (200 ml) durante 20 min. Tras agitar durante la noche, se concentró la reacción a vacío para proporcionar el compuesto del título (114,8 g, 95%).

MH-235, tr =: 3,33 min.

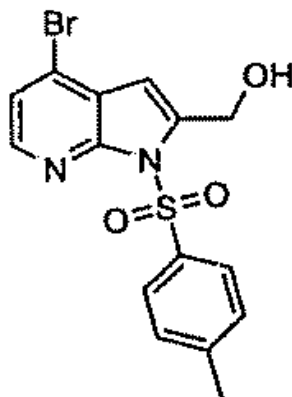
Producto intermedio 3**2-(4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 2-il)acetamida**

5 Se disolvieron 4-Bromoazaindol (que puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en Org Lett, 2003, 5(26), 5023-5026) (1,0 g, 5 mmol) y O-etil ditiocarbonato de S-(2-amino-2-oxoetilo) (1,1 g, 6 mmol) en DCE (10 ml) y se desgasificó la mezcla y se calentó entonces a reflujo. Se trató la disolución mediante una adición lenta de peróxido de lauroilo (2,4 g, 6 mmol) en DCE (20 ml) durante 4 horas. Se recogió el sólido marrón y se purificó mediante MDAP. Se evaporó la fracción principal para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,123 g).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,6 (2 H, s), 6,24 (1 H, s), 7,06 (1 H, s a), 7,27 (1 H, d), 7,49 (1 H, s a), 8,00 (1 H, d), 11,90 (1 H, s a).

Producto intermedio 4**4-Bromo-2-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

15 Se añadió n-bul-litio (63,2 ml de una disolución 2,5 M en hexanos, 0,158 mol) mediante jeringuilla a una disolución de diisopropilamina (23,8 ml, 0,17 mol) en THF anhidro (717 ml) a 0°C y tras la adición completa, se enfrió la mezcla hasta -78°C. Se añadió 4-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (52,8 g, 0,15 mol), la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1,5 h, y se añadió entonces yodo (50,13 g, 0,196 mol). Tras dejarse agitar a -78°C durante 20 min adicionales, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -20°C y se extinguió mediante la adición de disolución de NH_4Cl saturada (226 ml). Tras alcanzar temperatura ambiente, se separó la fase orgánica, se lavó con disolución de NH_4Cl saturada, se secó (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Este se purificó mediante suspensión repetida a 5°C en MeOH (3 x 190 ml) para dar 4-bromo-2-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50,23 g, 70%) como un sólido marrón, p.f. 140-143°C.

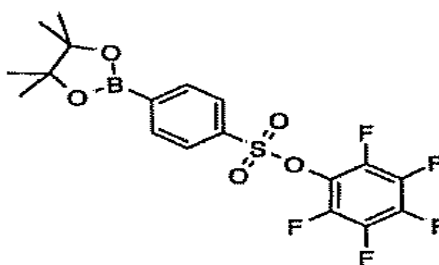
Producto intermedio 5**25 (4-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanol**

Se enfrió una disolución de 4-bromo-2-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,300 g, 0,63 mmol) en THF (1,2 ml) hasta -20°C (hielo/sal) bajo nitrógeno y se trató gota a gota con cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 0,33 ml, 0,66 mmol). Se agitó la disolución a -20°C durante 1 hora y se añadió gota a gota a una suspensión de paraformaldehído en THF (1 ml) a -20°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió cloruro de amonio aq. (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml). Se evaporó el extracto seco (MgSO₄) y se purificó el resto en una columna de sílice (10 g) eluida con DCM hasta EtOAc al 50% en DCM para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,160 g, 67%).

TLC, SiO₂, DCM, R_f = 0,05, det = uv y KMnO₄

Producto intermedio 6

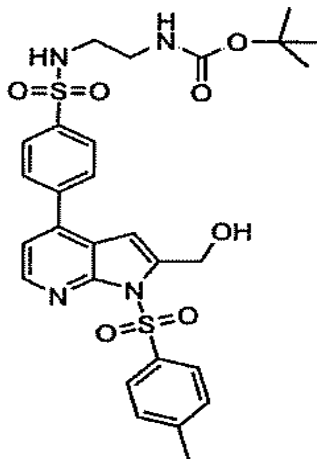
10 **4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenesulfonato de pentafluorofenilo**



A una solución de éster de 4-bromo-pentafluorofenilsulfonato (que puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en Org Letts, 2005, 7, 843) (25,00 g, 62 mmol) en 1,4-dioxano (875 ml) se añadieron pinacolato de diboro (17,27 g, 68,2 mmol, 1,1 eq), catalizador PdCl₂(dppf) (1,52 g, 1,86 mmol, 0,03 eq), dppf (1,03 g, 1,86 mmol, 0,03 eq) y NaOAc (30,52 g, 372 mmol, 6 eq) para formar una suspensión naranja/roja. Se agitó la reacción a reflujo (105°C) durante 16 horas. Tras este periodo, el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado, sin observarse material de partida. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el material inorgánico oscuro mediante filtración, lavando el material con DCM (3 x 200 ml). Se concentró a vacío el filtrado orgánico combinado para dar un resto similar a alquitrán negro (aprox. 45 g). Se suspendió/lavó el material en agua y se agitó vigorosamente para ayudar a romper el material sólido. Se extrajo entonces la suspensión con Et₂O (3 x 300 ml). Se combinaron los extractos de Et₂O combinados, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Se concentró a vacío el filtrado orgánico para dar un resto sólido naranja/rojo. Se llevó a ebullición el resto en hexano (3 x 300 ml) y se filtró a través de papel de filtro estriado mientras aún estaba caliente (el producto es soluble en hexano caliente). Se concentraron a vacío los filtrados de hexano combinados, y se recristalizó el resto usando un volumen mínimo de MTBE caliente (aprox. 200 ml). Tras dejar que se enfriase el MTBE hasta temperatura ambiente, se formó un precipitado fino, que se filtró, se lavó con MTBE frío y se secó a vacío para dar el producto como un sólido color crema pálido (3, 579 g).

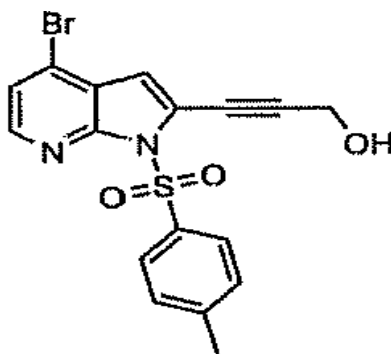
¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,03 (2 H, d), 7,96 (2 H, d), 1,39 (12 H, s).

Se concentró a vacío el filtrado de MTBE y se recristalizó de nuevo usando un volumen mínimo de MTBE caliente para dar 0,518 g adicionales del compuesto del título. Se repitió el procedimiento de recristalización dos veces más, usando esta vez hexano:Et₂O 50:50. Estos procedimientos acumularon 6,149 g adicionales del compuesto del título. Se combinaron los lotes para proporcionar el compuesto del título como un sólido (10,21 g).

Producto intermedio 7**(2-[[4-(2-(Hidroximetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]sulfonyl]amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se calentó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonato de pentafluorofenilo (0,330 g, 0,75 mmol), (2-aminoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,130 g, 0,8 mmol) y TEA (0,5 ml) en un recipiente sellado a 120°C durante 10 min. Se trató la disolución oscura con una disolución de {4-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanol (0,160 g, 0,42 mmol) en dioxano/agua (2,5 ml), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropapaladio (II) (0,020 g, 0,027 mmol) y carbonato de sodio (0,0859, 0,8 mmol) y se calentó la mezcla en el mw a 150°C (potencia máxima de 130W) durante 20 min. Se añadió la mezcla a agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml) y EtOAc/metanol (19:1, 100 ml). Se evaporó el extracto seco (MgSO₄) y se purificó el resto en un cartucho de sílice (10 g) eluido con DCM hasta EtOAc al 50% en DCM para dar el compuesto del título como una espuma (0,215 g, 71%).

MH+601, tr = 3,32 min.

15 **Producto intermedio 8****3-(4-Bromo-1-1-(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-propin-1-ol**

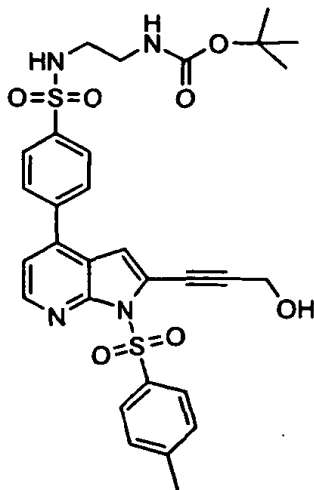
- 20 Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,300 g, 0,63 mmol), 2-propin-1-ol (0,039 g, 0,7 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,008 g, 0,011 mmol), yoduro de cobre (I) (0,008 g, 0,042 mmol) y TEA (1 ml) en THF (2 ml) bajo nitrógeno durante 16 horas y se evaporó. Se dividió el resto entre DCM (2 x 25 ml) y bicarbonato de sodio aq. (50 ml). Se evaporó la base orgánica secada (Na₂SO₄) y se purificó el resto en un cartucho de sílice (10 g) con DCM hasta EtOAc al 50% en DCM para dar el compuesto del título como una espuma blanca que luego se solidificó (0,165 g, 65%).

MH+405/407, tr = 3,3 min.

25

Producto intermedio 9

(2-((4-(2-(3-Hidroxi-1-propin-1-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)sulfonil)amino)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

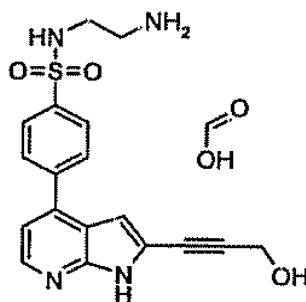


- 5 Se calentó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonato de pentafluorofenilo (0,330 g, 0,73 mmol), (2-aminoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,130 g, 0,8 mmol) y TEA (0,5 ml) en un recipiente sellado a 120°C durante 10 min. Se trató la disolución oscura resultante con una disolución de 3-(4-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-propin-1-ol (0,160 g, 0,4 mmol) en dioxano:agua (5:1, 2,5 ml), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (0,020 g, 0,027 mmol) y carbonato de sodio (0,085 g, 0,8 mmol) y se calentó la mezcla en el mw a 150°C durante 20 min. Se añadió la mezcla a agua/salmuera (1:1, 150 ml) y se extrajo con EtOAc/metanol (9:1, 2 x 100 ml). Se evaporó el extracto seco (MgSO₄) y se purificó el resto en un cartucho de sílice (10 g) eluido con DCM hasta EtOAc al 50% en DCM para dar el compuesto del título como una espuma (0,140 g, 56%).

MH+625, tr = 3,32 min.

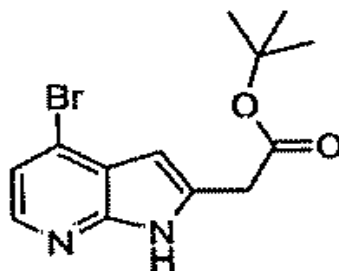
15 **Producto intermedio 10**

Ácido fórmico -N-(2-aminoetil)-4-[2-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (1:1)



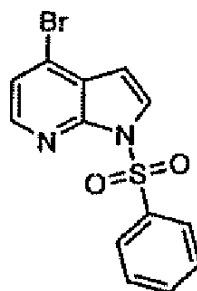
- 20 Se trató 2-((4-(2-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)sulfonil)amino)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,160 g, 0,26 mmol) en cloroformo (2 ml) con ácido p-toluensulfónico (0,100 g, 0,5 mmol) y se calentó en un recipiente de mwsellado a 100°C durante 10 min (150 W). Se evaporó la suspensión y se disolvió el resto en hidróxido de potasio al 5% en metanol (4 ml) y se calentó en un recipiente de mw sellado a 120°C durante 5 min. Se evaporó la mezcla y se purificó el resto mediante MDAP (90 mg procesado x2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,0024 g, 25%).

25 MH+371, tr= 2,12 min

Producto intermedio 11**(4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo**

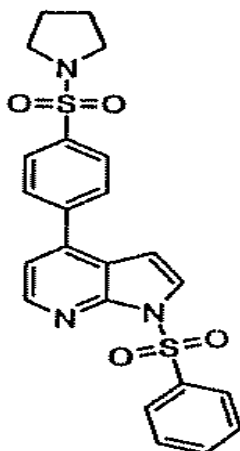
5 A la 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (que puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en Org Letts, 2003, 5, 5023) (20 g) en DCM seco (700 ml) se añadió el [(etiloxi)carbonotioil]tio}acetato de 1,1-dimetiletilo (59 g), se agitó la mezcla y se calentó a reflujo. Se añadió peróxido de lauroilo (139,3 g) en porciones durante 5 horas, 6,95 g cada 15 min. Tras la adición, se dejó la mezcla a reflujo durante 113 horas adicionales. Se enfrió la reacción y se extinguió en disolución de metabisulfito de sodio aq. al 10% (400 ml) hasta que no quedaba peróxido mediante la tira de prueba de peróxido Merckoquant. Se extrajo el DCM de la disolución de metabisulfito de sodio aq. al 10% con un embudo de separación y se lavó entonces con NaOH 2 M (3x300 ml). Esto dio como resultado la precipitación de una gran cantidad de sólido. Se secaron los extractos de DCM con sulfato de magnesio y se concentraron en el evaporador para dar un sólido oleoso oscuro (>100%). Se purificó el sólido oleoso en una columna de vidrio de 3000 ml de sílice, eluyendo inicialmente con DCM y recogiendo fracciones de 500 ml. En la fracción 17, se cambió el sistema de disolvente a metanol al 0,5% en DCM, luego a metanol al 1% en DCM en la fracción 26, luego a metanol al 1,5% en DCM en la fracción 33, luego a metanol al 2% en DCM en la fracción 37, luego a metanol al 5% en DCM en la fracción 41, luego a metanol al 10% en DCM en la fracción 60. El producto eluyó de la fracción 35 en adelante. Se concentraron las fracciones que contenían el producto para dar el compuesto del título como un aceite oscuro (29,9 g, 96%). Se sometió a cromatografía en columna el compuesto del título impuro (25 g) en una columna C-18 de fase inversa Biotage 75 de 400 g eluyendo inicialmente con agua:acetonitrilo 2:1, conteniendo ambos TFA al 0,1%. Se cargó el compuesto disolviendo en DMSO (~40 ml). Tras recoger aproximadamente veinte fracciones de 250 ml, se añadieron 2,5 litros adicionales de cada disolvente, dando una mezcla de acetonitrilo al 40% estimada. Se combinaron las fracciones que contenían el producto (mediante análisis por HPLC) y se eliminó el acetonitrilo en el evaporador. Se trató la suspensión aq. resultante con bicarbonato de sodio saturado hasta pH 8 y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido color crema, 4,9 g.

MH+ = 311/313, tr = 3,32 min.

Producto intermedio 12**4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

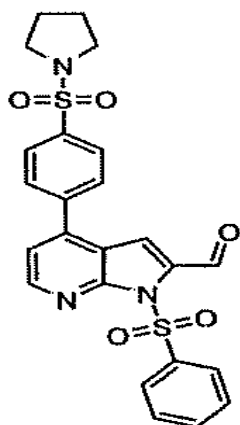
30 Se suspendió 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (que puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en Org Letts, 2003, 5, 5023) (15,0 g, 76 mmol) en DCM (300 ml) y 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió hidróxido de sodio aq. al 50% (23 ml) se añadió seguido por una disolución de NaBu₄H₂SO₄ (7,5 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente y se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota cloruro de bencensulfonylo (14,6 ml, 115 mmol). Se dejó agitando la mezcla de reacción vigorosamente durante 5 días. Se evaporó hasta sequedad y se lavó el sólido resultante con agua (100 ml) seguido por metanol (50 ml). Se secó el sólido amarillo a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (23,5 g, 92%).

MH+ 337/339, tr = 3,35 min.

Producto intermedio 13**1-(Fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

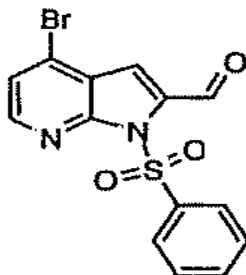
5 A una mezcla de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12 g, 35,61 mmol), ácido [4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]borónico (10 g, 39,22 mmol) y carbonato de sodio (7,5 g, 71 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y agua (100 ml) se añadió cloruro de bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio II (1,5 g, 1,84 mmol). Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío y se dividió entre DCM (400 ml) y agua (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x100 ml). Se evaporaron los extractos orgánicos combinados para dar una espuma marrón en
10 bruto (22 g). Se purificaron 10g de este material mediante un cartucho de SPE de sílice (50 g) usando DCM hasta DCM:EtOAc 50:1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (6 g, 36%). Se purificó el resto del material como anteriormente para dar más del compuesto del título como un sólido color crema (7,3 g, 44%).

MH+468, tr = 3,44 min.

Producto intermedio 14**1-(Fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbaldehído**

20 Se trató una disolución agitada de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,3 g, 22 mmol) en THF (180 ml) a -40°C bajo nitrógeno con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (22,0 ml, 44.0 mmol). Se mantuvo la reacción a -35°C (+/-5°C) durante 35 min. Se añadió DMF (6,82 ml, 88,1 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 40 min. Se extinguió la reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (250 ml) y se extrajo con DCM (3x250 ml). Se redujeron las fases orgánicas combinadas a vacío para dar (13 g) que se purificaron usando cartuchos de SPE de sílice (2x70 g) eluyendo con DCM hasta EtOAc al 2% en DCM hasta EtOAc al 5% en DCM hasta EtOAc al 10% en DCM para proporcionar el compuesto del título (8,0 g, 73%).

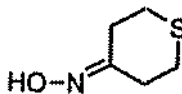
25 MH+496, tr = 3,43 min.

Producto intermedio 15**4-Bromo-[4fenilsulfonil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carbaldehído**

5 A una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (3,37 g, 10,0 mmol) en THF seco (50 ml) a de -25 °C a -40 °C bajo nitrógeno se añadió LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (10 ml, 20,0 mmol). Se agitó la reacción a esta temperatura durante 40 min. Se añadió DMF (2 ml) gota a gota a -30°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se vertió la reacción en HCl aq. 2 M, se extrajo con DCM (3x50 ml) y se evaporó para dar el material bruto que se purificó usando un cartucho de SPE de sílice (50 g) eluyendo con DCM. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma color crema (0,8 g, 22%).

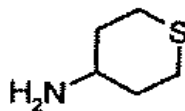
10

MH+365/367, tr = 3,31 min.

Producto intermedio 16**Tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona oxima**

15 Se añadieron acetato de sodio anhidro (16,25 g, 18,86 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (7,72 g, 10,66 mmol) a una disolución de 4-oxotiano (10,02 g, 8,2 mmol) en etanol (100 ml) y agua (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 56 horas. Se diluyó con agua (200 ml) la mezcla de reacción enfriada y se extrajo con éter (2x150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 ml), se secaron (frita hidrófoba) y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (12,8 g).

20 MH+132, tr = 1,56 min.

Producto intermedio 17**Tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina**

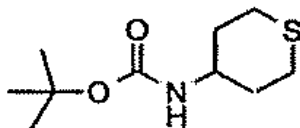
25 Se transfirió hidruro de litio y aluminio 2,3 M en THF (100 ml) bajo nitrógeno a un matraz con tres bocas de 1 litro y se diluyó con THF seco (130 ml) para preparar una disolución de hidruro de litio y aluminio 1 M. Se agitó la disolución bajo nitrógeno mientras se añadía gota a gota una disolución de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona oxima (12,8 g, 97,6 nmol) en THF seco (90 ml). La adición fue exotérmica y se realizó lentamente mientras se enfriaba la reacción en un baño de agua de modo que la reacción permaneció a o por debajo de 25°C. La adición terminó a las 2 horas. Tras la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante de 0,5 a 1 horas adicionales y se calentó cuidadosamente a reflujo. Se continuó la agitación a reflujo durante la noche. Se dejó enfriar la reacción, se diluyó mediante la adición de THF seco (130 ml) y se enfrió por debajo de 10°C en un baño de hielo/agua. Se extinguió añadiendo agua lentamente (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C (muy exotérmico y la mezcla se volvió bastante espesa). Se añadió lentamente gota a gota disolución de hidróxido de sodio aq. (15% p/v, 10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se añadió agua (26 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla durante un rato más largo y entonces se separó por filtración el sólido lavando el matraz y el sólido con THF. Se eliminó el disolvente y se secó el aceite amarillo restante a vacío durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (6,3 g).

35

MH+118, tr = 0,32 min.

Producto intermedio 18

Tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

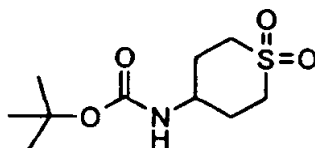


- 5 Se disolvió tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina (5,8 g, 49,5 mmol) en dioxano (55 ml). Se añadió hidróxido de sodio aq. 2 M. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (21,6 g, 99 mmol) por partes manteniendo la temperatura por debajo de 30°C (baño de hielo/agua). Se lavó la última parte con un poco de dioxano. Se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Se lavaron los extractos de EtOAc combinados con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron y se secaron (alto vacío) para dar el material bruto (18 g). Este se disolvió en DCM (60 ml) y se aplicó a una columna de vidrio de 9 cm de diámetro. Se empaquetó la columna en ciclohexano:EtOAc 9:1. Se eluyó con ciclohexano:EtOAc 9:1. Se agruparon las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para dar el compuesto del título (9,5 g).

MH+218, tr = 2,81 min.

15 **Producto intermedio 19**

(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

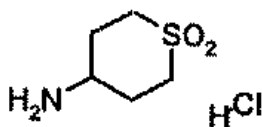


- 20 Se agitó una disolución de tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (9,5 g, 44 mmol) en metanol (300 ml) y se enfrió hasta 0-5°C en un baño de hielo/IMS. Se añadió gota a gota una disolución de Oxone (43,6 g, 70,9 mmol) en agua (300 ml) durante 2 horas manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de que se completase la reacción, se añadió agua al baño de enfriamiento. Se agitó la mezcla durante la noche mientras que se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla, con agitación, sobre disolución de carbonato de potasio aq. agitada (10% p/v, 650 ml). Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3x500 ml). Se lavaron los extractos de EtOAc combinados con agua (500 ml), salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron y se secaron (alto vacío) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9,9 g).

CL-EM MH+250, MNH₄+267 observado a tr = 2,14 min.

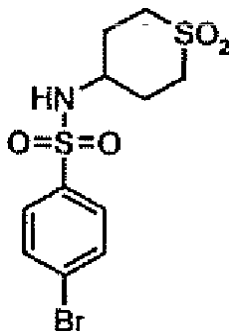
Producto intermedio 20

Clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina



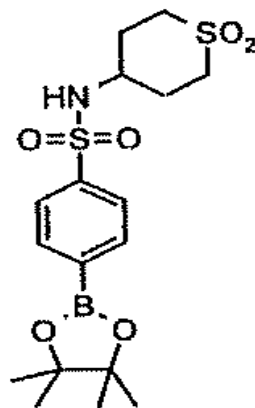
- 30 Se disolvió (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo (9,9g , 40 mmol) en 1,4-dioxano (210 ml) y se agitó la disolución bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota HCl aq. 5 M (105 ml, 525 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C (baño de hielo/agua). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío. De nuevo se concentró por evaporación el resto del dioxano para eliminar por destilación azeotrópica el agua y el HCl. Se secó el polvo blanco residual (alto vacío) y durante la noche en el horno de vacío (40°C) para dar el compuesto del título (7,2 g).

ELSD MH+150, tr = 0,31 min.

Producto intermedio 21**4-Bromo-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)benzenosulfonamida**

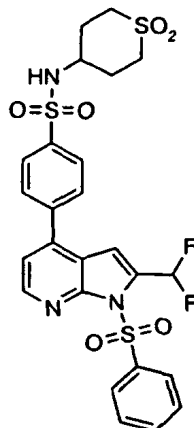
- 5 Se mezclaron juntos clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina (3,7 g, 20 mmol), TEA (15 ml) y DCM (100 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cloruro de 4-bromobencensulfonilo (5 g, 19,57 mmol) en DCM (25 ml) a la mezcla lentamente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. Se redujo la mezcla a vacío, se diluyó con HCl 2 N, se filtró y se lavó con agua y HCl 2 N para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (5,96 g, 82%).

M-H+368, tr = 2,58 min.

10 **Producto intermedio 22****N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida**

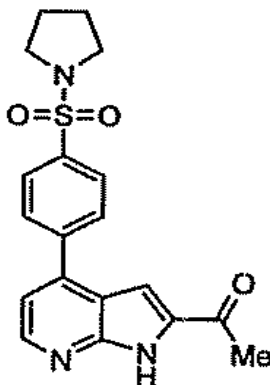
- 15 Se mezclaron juntos 4-bromo-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)benzenosulfonamida (3 g, 8,15 mmol), acetato de potasio (2,4 g, 24,45 mmol) y acetato de paladio (0,091 g, 0,4 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y se agitó a 25°C. Se introdujo bis(pinacolato)diboro (9 g, 40 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se redujo la mezcla a vacío, se diluyó con agua y se filtró. Se eliminó el filtrado aq. Se lavó la torta de filtración con DCM y se secó el filtrado orgánico usando un separador de fases. Se eliminó el DCM a vacío y se trató el resto con una parte adicional de DCM (20 ml). Se filtró de nuevo la suspensión. Se concentró el filtrado orgánico a vacío y se trituró el resto en ciclohexano. La filtración dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,28 g).

- 20 MH+ 416, tr = 2,95 min.

Producto intermedio 23**4-[2-(Difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida**

- 5 Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,26 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (0,140 g, 0,33 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio II (0,015 g) y carbonato de sodio (0,055 g, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (1 ml) en Biotage Initiator por mw a 120°C durante 40 min. Se añadieron DCM (50 ml) y salmuera (20 ml). Se evaporó la fase de DCM a sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía (cartucho de SPE 10 g de sílice) usando DCM hasta EtOAc al 20% en DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido color crema (0,090 g, 45%).

MH+596, tr = 1,12 min.

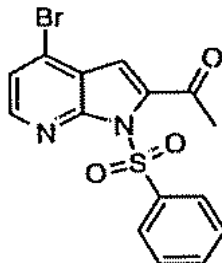
Producto intermedio 24**1-[4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etanona**

- 15 Se agitó una disolución de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,200 g, 0,43 mmol) en THF anhidro (6 ml) a -30°C bajo nitrógeno. Se trató gota a gota con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0,428 ml, 0,855 mmol). Se agitó la reacción durante 40 min a -30°C, se enfrió hasta -40°C y se añadió gota a gota anhídrido acético (0,243 ml, 2,56 mmol) en THF (1 ml). Se dejó calentar la muestra hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se extinguió la reacción con adición de cloruro de amonio aq. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (0,460 g) que se purificó usando 20 g de sílice/FlashMaster II eluyendo con el 0-100% de EtOAc a ciclohexano durante 20 min. Esto dio 1-[4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etanona (0,240 g, impura) que se disolvió en dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) y entonces se trató con hidróxido de sodio (0,120 g). Se calentó la reacción en Biotage Initiator por mw a 140°C durante 40 min. Se redujo la reacción a vacío, se diluyó con agua (20 ml), se acidificó hasta pH 9 usando HCl aq. y se extrajo usando DCM. Había poca solubilidad con el DCM y se formó un precipitado en las fases orgánicas. Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (0,150 g) que se trituraron en metanol para dar (0,058 g). Este material se volvió a triturar con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,045 g).

MH+370, tr = 2,95 min.

Producto intermedio 25

1-[4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etanona

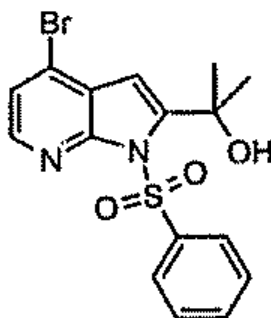


- 5 Se trató una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 2,97 mmol) en THF (21 ml) a -35°C bajo nitrógeno con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (2,97 ml, 5,93 mmol). Se agitó la reacción durante 35 min a de -30°C a -35°C. Se enfrió la reacción hasta -40°C y se trató con anhídrido acético (1,12 ml, 11,86 mmol). Se eliminó el baño de hielo y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio aq. (70 ml) y se extrajo con DCM (3x70 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (2 g) que se purificó mediante 50 g de sílice FlashMaster (II) eluyendo con DCM. Las primeras 3 fracciones dieron (0,520 g) que contenían el producto deseado e impurezas.
- 10 Se trató 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6 g, 17,8 mmol) en THF (130 ml) con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (17,8 ml, 35,6 mmol) a -30°C bajo nitrógeno. Se agitó la reacción durante 35 min a o por debajo de -30°C. Se extinguió la reacción con anhídrido acético (6,7 ml, 71,2 mmol) a -40°C. Se mantuvo la reacción a -30°C durante 40 min, y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se extinguió la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con DCM (3x170 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar el material bruto (11 g). Este se purificó usando cartuchos de SPE de sílice (2x70g) eluyendo con de ciclohexano:DCM (50:50) a ciclohexano:DCM (25:75) hasta DCM puro para proporcionar material todavía impuro (1,52 g). Esto se combinó con el lote anterior de material (0,520 g) y se purificó usando un cartucho de SPE de sílice (70 g) eluyendo con de ciclohexano:DCM (50:50) a ciclohexano:DCM (25:75) hasta DCM puro. Esto proporcionó el compuesto del título (1,09 g).
- 20

MH+379/381, tr = 3,24 min.

Producto intermedio 26

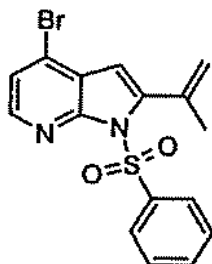
2-[4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-propanol



- 25 Se trató 1-[4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etanona (0,7 g, 1,85 mmol) en THF anhidro (14 ml) bajo nitrógeno con cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,677 ml, 2,03 mmol). Hubo una emisión de calor (exoterma) perceptible que se controló usando un baño de agua. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se trató la reacción con ácido acético (2,1 ml) y se sometió a reflujo durante 30 min. Se diluyó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar el material bruto (0,8 g) que se purificó usando un cartucho de SPE de sílice eluyendo con de DCM/ciclohexano (50:50) a DCM hasta EtOAc al 5% en DCM hasta EtOAc al 20% en DCM. Esto produjo el compuesto del título (0,518 g).
- 30

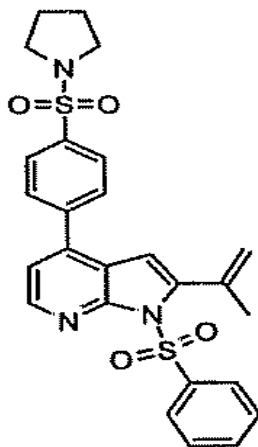
MH+395/397, tr = 3,35 min.

35

Producto intermedio 27**4-Bromo-2-(1-metiletenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

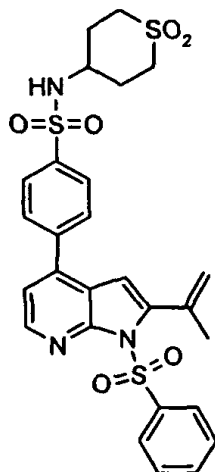
5 Se agitaron 2-[4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-2-propanol (0,220 g, 0,56 mmol) en THF (2 ml), ácido acético (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml) durante 15 min. Se concentró la emisión de calor usando un baño de agua cuando se añadió el ácido sulfúrico. Se añadieron ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) y ácido acético (0,2 ml) adicionales. La CL/EM tras 20 min no mostró cambio real. Se añadió ácido sulfúrico concentrado adicional (0,2 ml). Tras una hora adicional, se neutralizó la reacción mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio aq. y se extrajo con DCM (3x40 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío para proporcionar el material bruto (0,250 g) que se purificó mediante 10 g de sílice FlashMaster (II) eluyendo con el 0-50% de EtOAc a ciclohexano durante 20 min para proporcionar el compuesto del título (0,162 g).

MH+377/379, tr = 3,64 min.

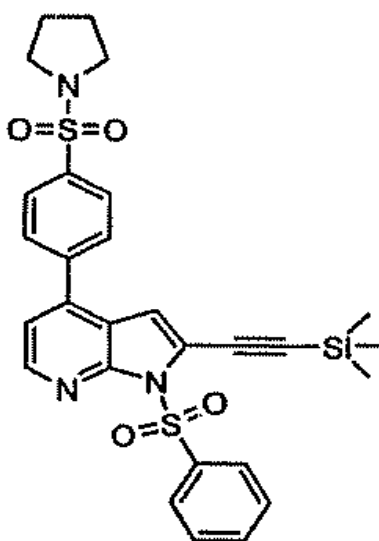
Producto intermedio 28**2-(1-Metiletenil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

15 4-Bromo-2-(1-metiletenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,080 g, 0,212 mmol), complejo de cloruro de 2-(dimetilamino)-2-bifenilpaladio (II) – fosfina de dinorbomilo (0,006 g, 0,01 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,135 g, 0,636 mmol) y ácido [4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]borónico (0,060 g, 0,233 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml). Se calentó la reacción a 120°C en Biotage Initiator por mw durante 40 min. Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (0,150 g). Este se purificó mediante 20 g de sílice FlashMaster II eluyendo con el 0-100% de EtOAc a ciclohexano durante 20 min para proporcionar el compuesto del título (0,103 g).

MH+508, tr = 3,63 min.

Producto intermedio 29**N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-metiletenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

- 5 Se calentaron 4-bromo-2-(1-metiletenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0,080 g, 0,212 mmol), complejo de cloruro de 2-(dimetilamino)-2-bifenilpaladio (II) – fosfina de dinobornilo (0,006 g, 0,01 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,135 g, 0,636 mmol) y N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (0,102 g) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml) a 120°C durante 40 min en el Biotage Initiator por mw, se mantiene la mayoría del producto pero algo del material de partida. Se añadió N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida adicional (0,025 g) y se calentó la reacción durante 25 min adicionales a 120°C. Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar el material bruto (0,200 g). Se purificó el material bruto usando 20 g de sílice FlashMaster II, eluyendo con el 0-100% de EtOAc a ciclohexano durante 20 min para proporcionar el compuesto del título (0,119 g).
- 15 MH+586, tr = 3,26 min.

Producto intermedio 30**1-(Fenilsulfonil)-4-[4-[1-pirrolidinilsulfonil]fenil]-2-[(trimetilsilil)etnil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina**

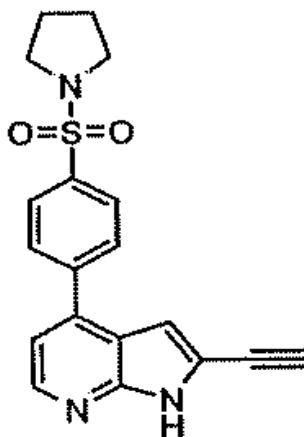
- 20 Se trataron 2-yodo-1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0,102 g, 0,17 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0033 g, 0,017 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,006 g, 0,008 mmol) y TEA (0,075 ml) en THF (3 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente con trimetilsililacetileno (0,036 ml, 0,25 mmol) y se agitó la reacción durante 18 horas. Se vertió la reacción en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2x30 ml). Se

combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar el material bruto que se purificó mediante FlashMaster (II)/sílice en fase normal eluyendo con el 0-100% de EtOAc/ciclohexano durante 15 min para proporcionar el compuesto del título (0,076 g, 79%).

MH+564, tr = 3,95 min.

5 **Producto intermedio 31**

2-Etínil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

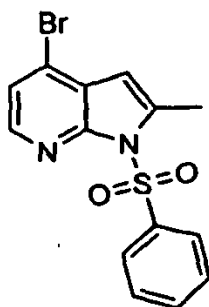


10 Se trató 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-[(trimetilsilil)etínil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,076 g, 0,135 mmol) en THF (1 ml) con TBAF (disolución 1 M en THF, 3,9 ml, 3,90 mmol) y se agitó la reacción durante 1 hora bajo nitrógeno. Tras agitar durante 30 min adicionales, se extinguió la reacción mediante la adición de HCl 2 M (40 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar material que se purificó eluyendo con ciclohexano hasta ciclohexano:EtOAc 50:50 hasta EtOAc usando un cartucho de SPE de sílice de 10 g. Se combinaron las fracciones que contenían producto limpio para proporcionar un sólido marrón. Se lavó el sólido marrón con metanol para dar un sólido (0,013 g). Se redujo el filtrado (metanol) anterior a 15 vacío para proporcionar el producto más impureza (0,030 g). Se combinaron las fracciones impuras a partir de la SPE descrita anteriormente y se redujeron para proporcionar (0,070 g) de material que se lavó con agua dando (0,020 g). Se combinaron los tres lotes de material (0,013 g, 0,030 g y 0,20 g) y se purificaron mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,017 g).

MH+352, tr = 3,20 min.

20 **Producto intermedio 32**

4-Bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

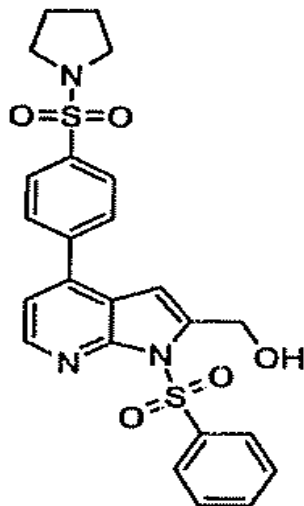


25 A la disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (9,4 g, 28,0 mmol) en THF seco (100 ml) agitada a -35°C se añadió LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (28,0 ml, 56,0 mmol) y se agitó la reacción a -35°C durante 30 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (10,5 ml, 168,0 mmol) a la disolución y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con disolución de cloruro de amonio acuosa (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (separador de fases) y se concentraron a vacío. La purificación fue mediante FlashMaster sobre gel de sílice (2x70 g) usando EtOAc-ciclohexano (gradiente del 0-100%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7,85 g, 80%).

MH+351/353, tr = 3,45 min.

Producto intermedio 33

{1-(Fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metanol

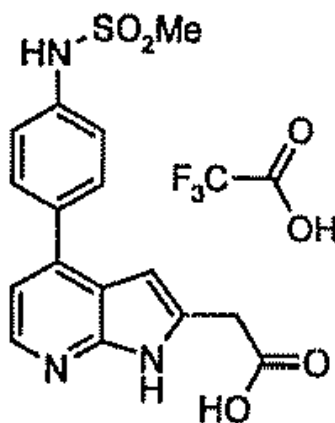


- 5 A una disolución de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo(2,3-b)piridina (3,0 g, 6,42 mmol) en THF seco (30 ml) a -60°C bajo nitrógeno se añadió LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (6,5 ml, 13,0 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la muestra hasta -30°C y se agitó a de -30°C a -40°C durante 30 min. Se añadió paraformaldehído (1,5 g, 38,8 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción añadiendo HCl 2 M (100 ml), manteniendo la disolución ácida. Esta se extrajo con DCM (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con HCl 2 M, salmuera y se evaporaron para dar una espuma marrón (3 g) que se purificó mediante cartucho de SPE de sílice (50 g) eluyendo con DCM hasta DCM:EtOAc 20:1 hasta DCM:EtOAc 10:1 hasta EtOAc puro para dar el compuesto del título como una espuma color crema (1 g, 31%).
- 10

MH+498, tr = 3,21 min.

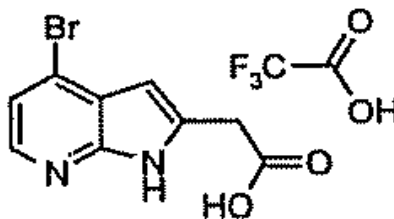
Producto intermedio 34

- 15 **Trifluoroacetato del ácido (4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético**



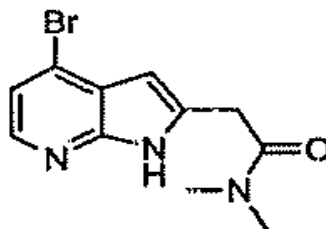
Se disolvió (4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (0,730 g, 1,8 mmol) en DCM (60 ml) y TFA (20 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó la disolución y se recrystalizó en acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido beis (0,578 g).

- 20 MH+346, tr = 2,32 min.

Producto intermedio 35**Trifluoroacetato del ácido (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético**

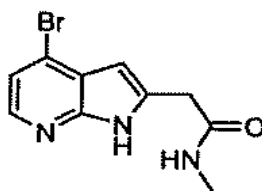
5 Se trató (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 3,3 mmol) con TFA:DCM 1:1 (20 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas y entonces se evaporó. Se trituró la goma naranja con ciclohexano y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido naranja pálido (1,1 g).

MH+255, tr = 2,66 min.

Producto intermedio 36**2-(4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilacetamida**

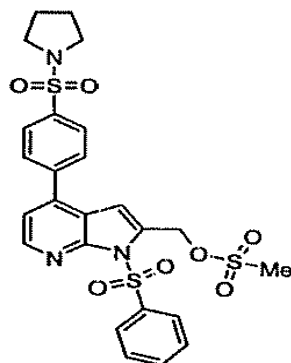
10 Se disolvieron trifluoroacetato del ácido (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético (0,800 g, 2,16 mmol), TBTU (0,847 g, 2,59 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,48 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Se dividió la reacción en 2 matraces. Se trató una parte con dimetilamina 2 M en exceso en THF (2 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la mezcla con DCM (50 ml), se lavó con ácido cítrico al 10% y se evaporó. Se purificó la goma mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (0,048 g).

M H+282/284, tr = 2,49 min.

Producto intermedio 37**2-(4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metilacetamida**

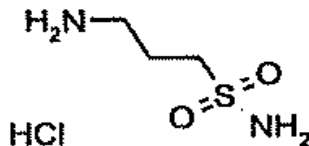
20 Se disolvieron trifluoroacetato del ácido (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético (0,800 g, 2,16 mmol), TBTU (0,847g, 2,59 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,48 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Se dividió la reacción en 2 matraces. Se trató una parte con metilamina al 40% en exceso en agua (2 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la mezcla con DCM (50 ml), se lavó con ácido cítrico al 10% y se evaporó. Se purificó la goma mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (0,040 g).

MH+268/270, tr = 2,43 min.

Producto intermedio 38**Metanosulfonato de {1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metilo**

5 A una disolución de (1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metanol (1,48, 2,82 mmol) en DCM (10 ml) que contenía TEA (0,5 ml, 3,6 mmol) se añadió anhídrido metansulfónico (0,600 g, 3,45 mmol) por partes bajo nitrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DCM (50 ml), se lavó con HCl aq. 0,1 M seguido por disolución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml), se secó (frita hidrófoba) y se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma color crema (1,4 g, 84%).

10 ¹H RMN (400 MHz; CDC1₃) δ: 1,84 (4 H, m), 3,10 (3 H, s), 3,32 (4 H, m), 5,74 (2 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,30 (1 H, d), 7,54 (2 H, t), 7,63 (1 H, t), 7,72 (2 H, d), 7,98 (2 H, d), 8,31 (2 H, d), 8,57 (1 H, d).

Producto intermedio 39**Clorhidrato de 3-amino-1-propanosulfonamida**

15 Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (9,96 g, 71,55 mmol), acetato de potasio (7,01 g, 71,55 mmol) y ácido acético glacial (30 ml), con agitación durante 10 min. Se añadió anhídrido ftálico (10,6 g, 71,55 mmol) a la suspensión y se sometió a reflujo la mezcla durante 24 horas adicionales. Se enfrió la reacción y se dejó reposar durante 2 días adicionales. No se produjo precipitación así que se añadió éter (400 ml), dando como resultado un sólido blanco. Este se separó por filtración a vacío y se lavó bien con éter (200 ml) para proporcionar 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-propanosulfonato de potasio como un sólido blanco (22,9 g, 100%).

20 Se calentó 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-propanosulfonato de potasio (20 g, 65 mmol) con agitación a reflujo con tolueno (100 ml) usando un aparato Dean-Stark durante 24 horas. Se añadió por partes pentacloruro de fósforo (9,8 g, 47,2 mmol) a la suspensión y se calentó a reflujo durante 1 hora, dando como resultado una suspensión verde. Se añadió por partes una cantidad adicional de pentacloruro de fósforo (10,5 g, 50,42 mmol) bajo nitrógeno y se sometió a reflujo la disolución resultante durante 5 horas adicionales. Se dejó reposar la disolución durante la

25 noche, se destiló a presión atmosférica y se evaporó para dar un aceite. Se añadió hielo picado (100 ml) dando un sólido pegajoso que se endureció y se secó en la separación por filtración a vacío. Se separó por decantación el filtrado, se volvió a disolver en tolueno y se evaporó de nuevo para dar un aceite. Se añadió una cantidad adicional de hielo picado (100 ml), se separó por filtración el sólido y se lavó con agua. Se combinaron los dos lotes de sólido y se secaron (60°C) para dar cloruro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-propanosulfonilo como un sólido

30 beis (14,7 g, 79%). Se añadió en partes cloruro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-propanosulfonilo (5,0 g, 17,4 mmol), con agitación en amoníaco líquido. Se continuó la agitación a -28°C durante 30 min. Se eliminó el baño de enfriamiento, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se dejó que se eliminara por ebullición el amoníaco. Se trató el resto con ácido acético (glacial, 4 ml) en agua (10 ml). Se evaporó la disolución marrón resultante hasta sequedad dando un aceite naranja/marrón viscoso (4 g). Este no solidificó al tratarlo con

35 éter, así que se aplicó en el mínimo volumen de metanol a una columna ultrarrápida de sílice (Merck, 9385, 230 ml, 4,2 cm de ancho). La elución con DCM-metanol-amoníaco 0,88 (890:100:10) proporcionó en la evaporación 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-propanosulfonamida como una espuma color crema (1,52 g, 33%). Se trató una disolución de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-propanosulfonamida (1,52 g, 5,7 mmol) en etanol (21 ml) y agua (0,6 ml) con hidrato de hidrazina (0,2 ml, 0,2 g, 6,23 mmol) y se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 4

40 horas. Se enfrió la mezcla y se separó por filtración la suspensión a vacío. Se acidificó el filtrado hasta pH 4,0, se

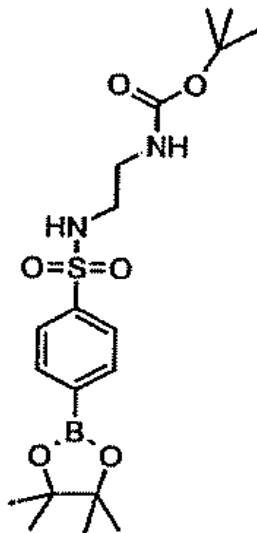
evaporó hasta sequedad, se llenó en agua (20 ml), se volvió a filtrar y se evaporó de nuevo. Se volvió a disolver el resto sólido en agua, se acidificó hasta pH 4,0 y se separó por filtración el sólido resultante. Se evaporó el filtrado hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,728 g, 74%).

TLC, SiO₂ (DCM-MeOH-) NH₃ 0,888, 890:100:10) R_f = determinación uv de la referencia/KMnO₄.

5 (Referencia de bibliografía: J. Chem. Soc., 1952, 3334-3337 y J. Am. Chem. Soc., 62, 1940, 2099-2101).

Producto intermedio 40

[2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Procedimiento A

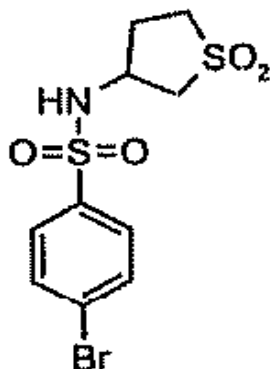
10 Se colocó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonato de pentafluorofenilo (0,450 g, 1 mmol) en un recipiente de mw junto con N-boc-etilendiamina (0,160 ml, 1 mmol) y trietilamina (0,700 ml, 5 mmol). Se calentó la reacción a 120°C durante 10 min en el Biotage Initiator por mw. Se redujo la mezcla de reacción a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,100 g, 23%).

CL/EM tr = 2,49 min sin ionización.

15 **Procedimiento B**

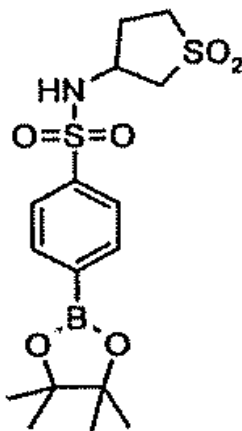
Se trataron 2-((4-bromofenil)sulfonil)amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 13,2 mmol), acetato de paladio (0,150 g, 0,66 mmol) y acetato de potasio (3,9 g, 39,5 mmol) en DMF (175 ml) bajo nitrógeno con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (8,07 g, 31,6 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción, se filtró y el filtrado se redujo a vacío. Se diluyó el material bruto resultante con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2x180 ml). Se redujeron los extractos orgánicos combinados a vacío para dar (10 g). Se trituró este material en éter (~100 ml). Se redujo el filtrado de éter a vacío para dar (8,5 g). Se diluyó este material con agua (80 ml) y se extrajo con ciclohexano (3x80 ml). Se redujo la fase acuosa a vacío para dar material impuro (7,5 g) que se purificó mediante cartucho de SPE de sílice (100 g) eluyendo con ciclohexano hasta EtOAc al 20% en ciclohexano hasta EtOAc al 50% en ciclohexano hasta EtOAc. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se redujeron a vacío para proporcionar el compuesto del título (5,8 g).

25 MH-425, tr = 3,32 min.

Producto intermedio 41**4-Bromo-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida**

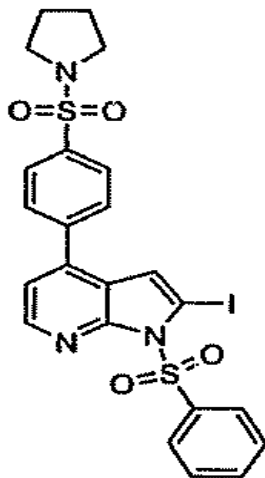
- 5 Se añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (7 g, 27,4 mmol) a una disolución de 1,1-dióxido de tetrahydro-3-tiofenamina (4,07 g, 30,1 mmol) y TEA (19 ml, 137 mmol) en DCM (150 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 2 M (2x60 ml) y precipitó un sólido de la fase orgánica. Se filtró el sólido y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10,6 g).

M-H+354, tr = 2,59 min.

10 **Producto intermedio 42****N-(1,1-Dioxidotetrahydro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida**

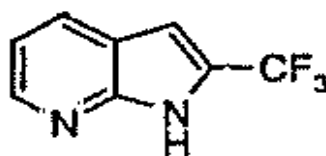
- 15 Se mezclaron juntos 4-bromo-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida (3 g, 8,45 mmol), acetato de potasio (2,5 g, 25,35 mmol) y acetato de paladio (0,095g , 0,422 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y se agitaron a 25°C. Se introdujo 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 20,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se calentó la mezcla a 85°C durante 1,5 horas. Se redujo la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con agua (60 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con DCM (50 ml). Se secó el filtrado de DCM (separador de fases) para dar material bruto. Se trituró este con ciclohexano (60 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,82 g, 53%).

- 20 MH+ 400, tr = 1,92 min.

Producto intermedio 43**2-Yodo-1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

5 Se disolvió 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 6,42 mmol) en THF (80 ml) y se enfrió hasta -70°C bajo nitrógeno. Se añadió LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (7,06 ml, 14,12 mmol) y se agitó la reacción a -70°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (4,86 g, 19,25 mmol) en THF (18 ml) mientras que se mantenía la temperatura por debajo de -60°C. La disolución se volvió muy espesa y la agitación se hizo difícil pero se mantuvo mediante una barra agitadora grande. Tras 15 min, se eliminó el baño de hielo y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio aq. (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3x150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (150 ml) y se redujeron a vacío para dar material bruto (7 g, material A). Este se lavó con cloroformo. Se redujo el cloroformo a vacío para proporcionar (1,5 g) de material que se purificó mediante 100 g de sílice FlashMaster (II) eluyendo con EtOAc-ciclohexano durante 30 min para proporcionar (0,461 g, material B, impuro). Se disolvió el material bruto restante (material A) en DCM:metanol 50:50, se redujo sobre sílice y se purificó usando 2 x cartuchos de SPE de 50 g eluyendo con DCM hasta EtOAc al 5% en DCM hasta EtOAc al 10% en DCM. Se redujeron las fracciones que contenían el producto a vacío para proporcionar material impuro (3,5 g, material C). Se trituró este material (3,5 g, material C) usando metanol para proporcionar un sólido (3 g, material D). Se conservó también el filtrado (material D). Se purificó el filtrado (material D) usando 2x100 g de sílice FlashMaster (II) eluyendo con el 0-100% de EtOAc-ciclohexano. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se redujeron a vacío para proporcionar (2,3 g, material E, impureza minoritaria). Se combinaron el material E (2,3 g) y el material B (0,461 g), se lavaron con metanol y se secaron para proporcionar el compuesto del título (2,52 g, 66%).

MH+594, tr = 3,63 min.

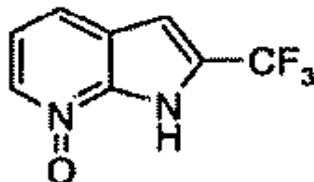
Producto intermedio 44**2-(Trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

25 Se agitó (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Synthesis, 1996, 7, 877) (5,2 g, 25 mmol) en THF seco (60 ml) y se enfrió en un baño de hielo (hielo/sal) hasta -4°C. Se trató la mezcla con Bu-litio 2 M en ciclohexano (25 ml, 50 mmol) bajo nitrógeno gota a gota durante 45 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la suspensión roja durante una hora a -3°C, luego se trató con N-metoxi-N-metiltrifluoroacetamida (4,71 g, 30 mmol). Hubo un aumento de la temperatura hasta 20°C. Se enfrió la disolución roja oscura hasta 2°C y luego se dejó calentar hasta 10°C durante una hora. Se añadió la disolución naranja oscura a HCl 5 M (55 ml) durante 30 min a 3°C. Se calentó entonces la mezcla a 60°C durante una hora. Se calentó la reacción a 80°C durante una hora más. Se separaron las fases y la fase acuosa se hizo alcalina con hidróxido de sodio 10 M. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica y luego se evaporó para dar un sólido naranja claro que se filtró a través de sílice (70 g) eluyendo con DCM hasta DCM:éter 9:1. Se evaporó la fracción principal para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro (2,66 g, 57%).

MH+187, tr = 2,73 min.

Producto intermedio 45

7-Óxido de 2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

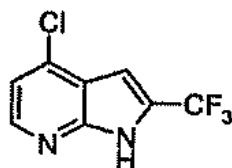


- 5 Se trató una disolución agitada, enfriada (0°C hielo/sal) de 2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,86 g, 10 mmol) en EtOAc (35 ml) gota a gota con una disolución de ácido m-cloroperoxibenzoico (2,78 g, 12,2 mmol) en EtOAc (35 ml) durante 30 min. Se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 5°C durante la adición. Se calentó la reacción hasta 10°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se trató con una parte adicional de MCPBA (0,700 g, 4 mmol) en EtOAc (10 ml). Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el precipitado sólido para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,950 g, 47%).

MH+203, tr = 0,68 min.

Producto intermedio 46

4-Cloro-2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

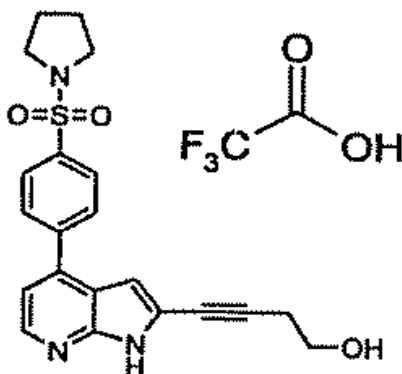


- 15 Se suspendió 7-óxido de 2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,26 g, 6,25 mmol) en dimetilformamida (7,5 ml) y se calentó hasta 50°C. Se trató la mezcla con cloruro de metansulfonilo (2,5 ml) gota a gota. Se solubilizó el sólido con la adición del cloruro de sulfonilo y hubo un aumento de temperatura hasta 60°C. Se calentó la reacción a 70°C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la reacción en agua (50 ml) y se neutralizó con hidróxido de sodio 10 M. Se recogió el sólido y se secó al aire para dar (1,24 g). Se trituró este material con etanol acuoso caliente, se recogió y se secó a vacío (50°C) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (1,1 g, 80%).

MH+221, tr = 3,22 min.

Producto intermedio 47

Trifluoroacetato de 4-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-butin-1-ol (sal)



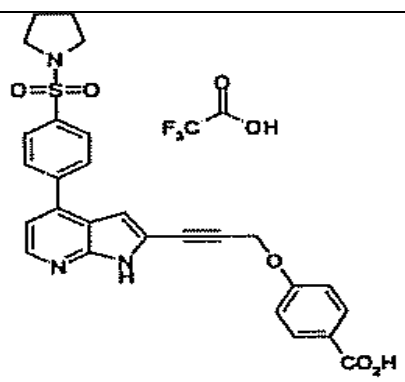
- 25 Se trató 3-butin-1-ol (280 mg, 0,4 mmol) con yoduro de cobre (10 mg, 0,05 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,014 mmol). Se añadió una suspensión de 2-yodo-1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (178 mg, 0,3 mmol) en THF seco (1,5 ml), tratada con TEA (0,5 ml) y

- 5 se agitó la mezcla de reacción a 22°C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporciona 4-{1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-3-butin-1-ol. (CL-TM tr = 3,27 min ES+ 536 m/z (MH)⁺). Se trató una suspensión de 4-{1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-3-butin-1-ol (0,064 g, 0,12 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (1 ml) con KF al 40% soportado sobre alúmina (220 mg, 0,15 mmol) y se calentó a 120°C en el microondas durante 10 min. Se aplicó directamente la mezcla de reacción a un cartucho C18 (0,5 g) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión y la purificación mediante HPLC dirigido por masa dieron el compuesto del título.

CL-EM TR = 2,99 min MH+ 396.

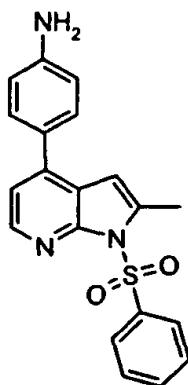
El producto intermedio 48 se preparó de manera similar:

10

Producto intermedio	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z (MH ⁺)
48	 <p>Trifluoroacetato del ácido 4-[(3-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-2-propin-1-il)oxi]benzoico</p>	3,48	502

Producto intermedio 49

{4-[2-Metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil}amina



- 15 Se calentaron 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,284 mmol) [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina (0,093 g, 0,426 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,023 g, 0,0284 mmol) y carbonato de sodio (0,090 g, 0,852 mmol) en dioxano (3,5 ml) y agua (0,7 ml) en Biotage Initiator por

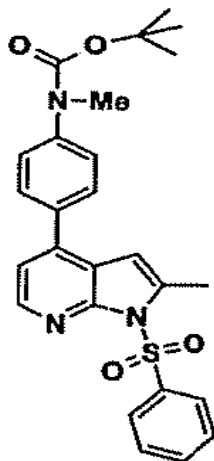
mw a 150°C durante 30 min. Se dividió la mezcla de reacción entre DCM:EtOAc (1:1, 15 ml) y ácido cítrico saturado:agua (1:1, 10 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM:EtOAc (1:1, 10 ml). Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se purificó el resto oscuro mediante FlaskMaster usando EtOAc-ciclohexano (0-100%). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido beige (0,088 g, 85%).

5

MH+364, tr =1,11 min.

Producto intermedio 50

Metil{4-(2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]fenil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



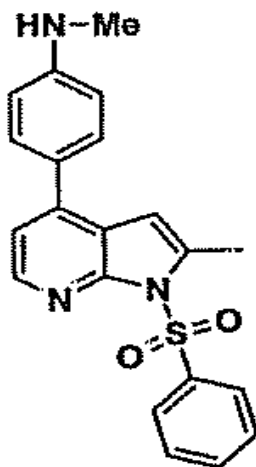
10 Se calentaron 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,284 mmol), metil[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,144 g, 0,427 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,023 g, 0,0284 mmol) y carbamato de sodio (0,090 g, 0,852 mmol) en dioxano (3,5 ml) y agua (0,7 ml) en Biotage Initiator por mw a 150°C durante 30 min. Se dividió la mezcla de reacción

15 Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se purificó el resto oscuro mediante FlashMaster en sílice usando EtOAc-ciclohexano (0-100%). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,132 g, 97%).

MH+478, tr = 1,41 min.

Producto intermedio 51

20 **Metil{4-(2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]fenil}amina**



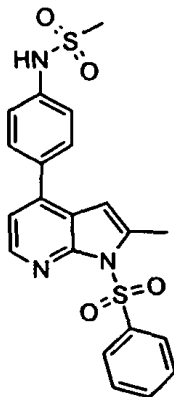
Se agitó una mezcla de metil[4-(2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,138 g, 0,289 mmol) y TFA (0,045 ml) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se extinguió la reacción con disolución saturada de carbonato de sodio (10 ml). Se añadieron DCM (15 ml) y agua (10 ml) y se

separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un cristal beis (0,106 g, 97%).

MH+378, tr = 1,24 min.

Producto intermedio 52

5 **N-{4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil}metanosulfonamida**

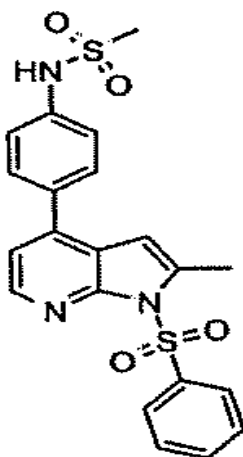


Se agitó una mezcla de {4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil}amina (0,086 g, 0,237 mmol), cloruro de metansulfonilo (0,020 ml, 0,261 mmol) y TEA (0,036 ml, 0,281 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de metansulfonilo (0,020 ml, 0,261 mmol) y TEA (0,036 ml, 0,261 mmol) para llevar a la reacción a su conclusión y se continuó la agitación durante 1 hora. Se dividió la mezcla de reacción entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Se añadieron algunas gotas de cloruro de amonio a la fase acuosa para alcanzar pH 6-7. Tras la extracción y separación de las 2 fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (frita hidrófoba), se eliminó el disolvente y se purificó el residuo amarillo mediante FlashMaster sobre sílice usando EtOAc-ciclohexano (0-100%) como eluyente. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un cristal incoloro (0,092 g, 88%).

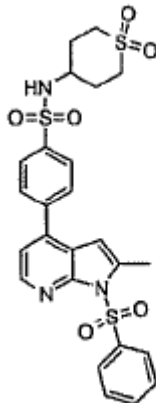
MH+442, tr = 1,11 min.

Producto intermedio 53

10 **N-metil-N-[4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]metanosulfonamida**

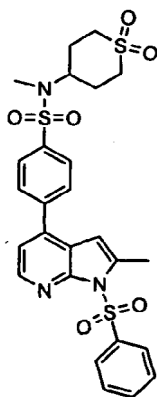


Se agitó una mezcla de metil{4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil}amina (0,104 g, 0,275 mmol), cloruro de metansulfonilo (0,032 ml, 0,414 mmol) y TEA (0,056 ml, 0,414 mmol) en THF seco (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. Se añadieron cloruro de metansulfonilo (0,032 ml, 0,414 mmol) y TEA (0,056 ml, 0,414 mmol) y se continuó la agitación durante una hora. Se añadieron DCM:EtOAc (1:1, 25 ml) y agua (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM:EtOAc (1:1, 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (frita hidrófoba), se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el aceite amarillo mediante FlashMaster sobre sílice usando EtOAc-ciclohexano (0-100%). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,091 g, 72%).

Producto intermedio 54**N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

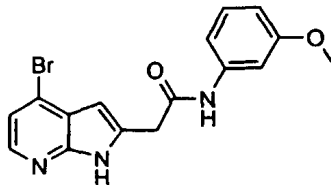
- 5 Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0,300 g, 0,854 mmol), bis(pinacolato)diborano (1,084 g, 4,27 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (0,070 g, 0,0854 mmol) y acetato de potasio (0,418 g, 4,27 mmol) en DMF seco (15 ml) bajo nitrógeno durante 30 min., a 50°C durante 3 h y a 90°C durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 30 min.
- 10 Se añadió 4-bromo-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida (0,377 g, 1,02 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 1 h. Se dividió la mezcla de reacción enfriada entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se secó el extracto en DCM (frita hidrófoba), se concentró a vacío y se purificó mediante FlashMaster en sílice usando EtOAc-ciclohexano (0-100%). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como sólido beis (0,194 g, 40%).

MH+560, tr= 1,08 min.

15 Producto intermedio 55**N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-N-metil-4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

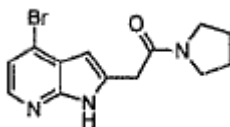
- 20 Se agitó en DCM (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 14 h una mezcla de N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol), carbonato de cesio (0,045 g, 0,134 mmol) y yoduro de metilo (0,0084 ml, 0,134 mmol). Se añadió yoduro de metilo (0,055 ml, 0,89 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 45°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Se dividió la mezcla de reacción entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se secó la fase orgánica (frita hidrófoba) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,053 g, 100%).

- 25 MH+574, tr= 1,13 min.

Producto intermedio 56**2-(4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida**

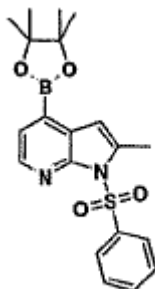
5 Se disolvió trifluoroacetato del ácido (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético (1,0 g, 2,7 mmol) en DMF (10 ml) y se trató con 1-hidroxibenzotriazol (0,600 g, 4 mmol), N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida (0,777 g, 4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,52 ml, 9 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 20 min. Se dividió la disolución en dos y una porción se trató con m-anisidina (0,370 g, 5,4 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó la reacción y se purificó mediante SPE eluyendo con DCM a DCM:MeOH (99:1 a 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (0,109 g, 11%).

10 MH+360, tr= 1,04 min.

Producto intermedio 57**4-Bromo-2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H pirrolo[2,3-b]piridina**

15 Se agitó trifluoroacetato del ácido (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético (1,11 g, 3,0 mmol) en DCM (25 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se trató la suspensión con pirrolidina (0,254 ml, 3 mmol), se agitó durante 5 min., se trató con tetrafluoroborato de N-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metiliden]-N-metilmetanamina (1,2 g, 3,6 mmol) y pirrolidina (0,508 ml, 6 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la reacción con agua (20 ml), ácido cítrico al 10% (10 ml) e hidróxido de sodio 2 M (10 ml) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido beis (0,843 g, 91%).

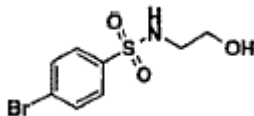
20 MH+310, tr= 0,92 min.

Producto intermedio 58**2-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

25 Se mezclaron juntos 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,600 g, 1,7 mmol), acetato de potasio (0,500 g, 5,1 mmol) y acetato de paladio (0,020 g, 0,085 mmol) en DMF (30 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió a la mezcla bis(pinacolato)diboro (1,08 g, 4,25 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 65°C durante 2 h. Se redujo la mezcla a vacío, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Se filtraron las fases orgánicas (separador de fases) y se redujeron a vacío para dar un sólido que se trituró en ciclohexano. Se eliminó el disolvente mediante filtración y se redujo el filtrado a vacío para dar material impuro como un sólido gris pálido (0,450 g).

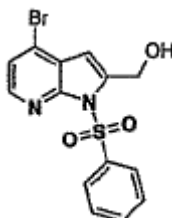
30

MH+339, tr= 1,37 min.

Producto intermedio 59**4-Bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida**

5 Se combinaron etanolamina (12,99 ml, 215,25 mmol) y TEA (81,82 ml, 587,04 mmol) en DCM (200 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió lentamente cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (50 g, 195,68 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc (750 ml). Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio 1 M (250 ml), hidrógeno carbonato de sodio, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se secó en la línea de vacío durante la noche. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (43,64 g).

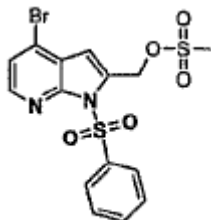
10 MH+280/282, tr= 2,39 min.

Producto intermedio 60**[4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]metanol**

15 A una disolución de 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10,0 g, 29,7 mmol) en THF seco (150 ml) a -40°C bajo nitrógeno se añadió LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (30,0 ml, 60,0 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a -40°C durante 30 min., después se enfrió hasta -60°C. Se añadió paraformaldehído (7 g, 23,3 mmol) en una porción. Tras 3 h, se enfrió la reacción hasta -60°C y se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) hasta pH 5-6. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos combinados con ácido clorhídrico 2 M, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite marrón (10 g). La purificación fue mediante cartucho de SPE de sílice (50 g) eluyendo con DCM a DCM al 90% / EtOAc para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (2,5 g, 23%).

20

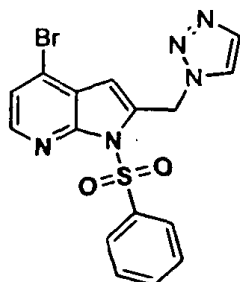
MH+369, tr= 1,03 min.

Producto intermedio 61**Metanosulfonato de [4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]metilo**

25 A una disolución de [4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]metanol (2,5 g, 6,81 mmol) en DCM seco (30 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió TEA (1,1 ml, 8,0 mmol) seguido de anhídrido metansulfónico (1,4 g, 8,05 mmol) en una porción. Se dejó reposar la reacción a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió DCM (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma marrón (2,8 g, 89%).

30

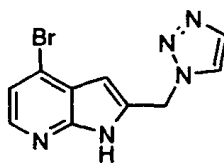
RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 3,10 (3H, s), 5,72 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,52 (2H, t), 7,61 (1H, t), 8,27 (3H, m)

Producto intermedio 62**4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

5 Se añadió triazol (1,150 g, 16,54 mmol) en THF a una disolución de t-butóxido de potasio (1,0 g, 9,1 mmol) en THF (volumen total 50 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min., se añadió metanosulfonato de [4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metilo (3,68 g, 8,27 mmol) y se dejó agitar durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre bicarbonato de sodio acuoso (100 ml), se separó la fase orgánica y se extrajo la fracción acuosa con DCM (2 x 100 ml). Se pasaron las fracciones orgánicas combinadas a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto con un cartucho Flashmaster Si II (100 g) en un gradiente de EtOAc al 0-100% en ciclohexano durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,48 g).

10

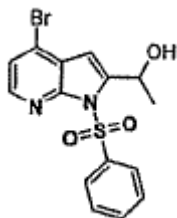
Tr = 2,98 min., MH+ = 420

Producto intermedio 63**4-Bromo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

15 Se diluyó 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 g, 2,4 mmol) en THF (15 ml) y se mezcló con TBAF (1 M en THF) (3,1 ml, 3,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se aplicó la mezcla de reacción a un cartucho SCX (50 g) y se eluyó con MeOH seguido de amoníaco 2 M en MeOH. Se combinaron las fracciones apropiadas y se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como sólido amarillo (0,76 g).

20

Tr = 0,87 min., M-H+ = 276/278

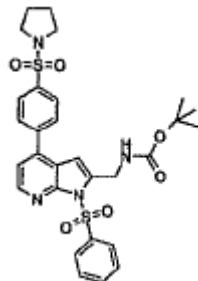
Producto intermedio 64**1-[4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etanona**

25 Se trató una disolución de 1-[4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etanona (0,56 g, 1,48 mmol) en THF (8,4 ml) y agua (3,4 ml) con borohidruro de sodio (0,168 g, 4,43 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 90 min, se diluyó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío con lo cual se purificó el producto bruto en una columna de SPE de Si (20 g) eluyendo con DCM, DCM / EtOAc al 2%, DCM / EtOAc al 5% para dar el compuesto del título (0,443 g).

30 Tr = 3,11 min., MH+ = 383

Producto intermedio 65

(({1-(Fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

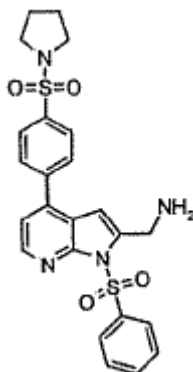


- 5 Se agitaron a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche 1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbaldehído (0,300 g, 0,61 mmol), carbamato de t-Bu (0,213 g, 1,82 mmol), TFA (0,090 ml, 1,21 mmol) y trietilsilano (0,290 ml, 1,83 mmol) en acetonitrilo (4 ml). Se vertió la reacción en hidrógenocarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (0,600 g) que se disolvió parcialmente en DCM y se cargó en un cartucho de SPE de sílice (50 g). Se eluyó con DCM a EtOAc al 1% en DCM a EtOAc al 2% en DCM a EtOAc al 3% en DCM a EtOAc al 5% en DCM para dar el compuesto del título (0,198 g, 54%).

MH+597, tr= 3,57 min.

Producto intermedio 66

(({1-(Fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)amina

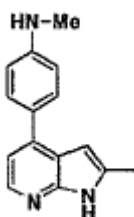


- 15 Se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h, ((1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,188 g, 0,315 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml). Se redujo la reacción a vacío, se diluyó el residuo a vacío con hidrógenocarbonato de sodio acuoso (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (separador de fases) y se redujeron a vacío para dar el compuesto del título (0,127 g, 81%).

MH+497, tr = 2,79 min.

Producto intermedio 67

N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)anilina



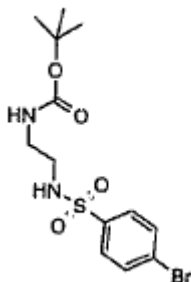
- 25 Se calentó a 85°C durante 4 días una mezcla de metil{4-[2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-

il]fenil)amina (1,5 g) y NaOH (6 M, 30 ml) en 1,4-dioxano (75 ml). Tras el enfriamiento se dividió la mezcla de reacción entre DCM (100 ml) y HCl (2 M, hasta alcanzar pH 9). Se separaron las dos fases y se secó la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,955 g).

5 MH+238, tr= 2,43 min.

Producto intermedio 68

(2-[(4-bromofenil)sulfonil]amino)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

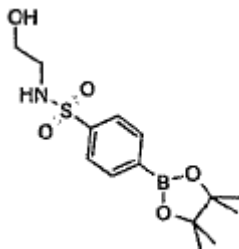


10 Se agitaron (2-aminoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (34,08 ml, 215,25 mmol), TEA (81,82 ml, 587,04 mmol) y DCM (250 ml) durante 10 min. Se añadió cloruro de 4-bromobencensulfonilo (50 g, 195,68 mmol) en DCM (250 ml). Se produjo una reacción exotérmica (con reflujo en DCM, adición lenta recomendada con enfriamiento). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 0,5 M (500 ml). Precipitó un sólido blanco, se filtró y se dejó en la estufa durante 4 h. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido esponjoso blanco (55,73 g).

15 MH+ 381, tr= 3,10 min.

Producto intermedio 69

N-(2-hidroxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida



Procedimiento A

20 Se disolvieron 4-bromo-N-(2-hidroxi)etil)bencenosulfonamida (5,0 g, 17,86 mmol), acetato de potasio (5,28 g, 53,6 mmol) y acetato de paladio (0,207 g, 0,89 mmol) en DMF (100 ml) y se calentaron hasta 60°C antes de la adición de una disolución de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (10,9 g, 42,86 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante 2 h. Se paró la agitación y se decantó la porción líquida y se concentró a vacío. Se trituró el residuo en agua, se filtró el sólido gris y se secó a vacío para dar un dímero (5,01 g). Se volvió a filtrar
25 rápidamente la fase acuosa que contenía el producto y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (frita hidrófoba), se concentró a vacío para dar un aceite amarillo muy claro (2,33 g) y se secó adicionalmente para dar el compuesto del título (1,84 g, 31,5%).

MH+328, tr= 1,02 min.

Procedimiento B

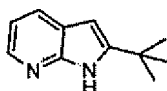
30 A una suspensión desgasificada de 4-bromo-N-(2-hidroxi)etil)bencenosulfonamida (50 g, 178 mmol), bispinacolatodiboro (68,0 g, 268 mmol) y acetato de potasio (52,6 g, 535 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (500 ml) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió acetato de paladio sólido (2,00 g, 8,91 mmol) en una carga y se desgasificó la reacción durante 10 min. adicionales. Se calentó la reacción hasta 55°C, punto en el que una exoterma elevó la temperatura hasta 70°C antes de enfriarse hasta 55°C. Se agitó la reacción durante un total
35 de 4 h. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se

lavó la torta con metanol (500 ml) y se concentraron los filtrados combinados a vacío para dar un barro amarillo. La trituración con diclorometano (2 l) dio un sólido blanco que se eliminó mediante filtración. Se lavó el filtrado con agua (2 l). Se separó la suspensión orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo. Se trató este aceite con ciclohexano (200 ml) y se agitó vigorosamente hasta que se formó un sólido blanco. Se recogió este sólido mediante filtración y se lavó con ciclohexano (cerca de 500 ml) antes de secar en una estufa a vacío para dar el producto requerido N-(2-hidroxiethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida como un sólido color crema (42,19 g, 129 mmol, 72,2%).

CLEM: tr = 2,80 min., MH+ = 328

Producto intermedio 70

10 **2-(1,1-Dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

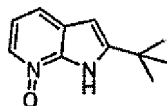


Se suspendió (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,2 g, 25 mmol) en THF anhidro (60 ml). Se enfrió esta suspensión hasta -5°C bajo nitrógeno. Se añadió n-butillitio (aproximadamente 1,25 M en hexanos; 19,5 ml, 24 mmol) mediante un embudo cuentagotas hasta que la suspensión se volvió roja (45 min. gota a gota). Se añadió una porción adicional de n-butillitio (19,5 ml) durante 20 min. a -5°C. Se agitó la suspensión durante otros 40 min. Se añadió en una porción N,N'-dimetilpivalamida (3,87 g, 30 mmol). Se produjo un cambio de color a naranja brillante. Tras 30 min, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras otros 30 min se añadió ácido clorhídrico 5 M (55 ml) y se calentó la mezcla bifásica hasta 60°C durante 2 h. Se eliminó la fase orgánica, se trató la acuosa con hidróxido de sodio acuoso 10 M (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 55 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados y se concentraron a vacío para dar (4,35 g). Se absorbió previamente este sólido en Florosil y se purificó mediante cromatografía en sílice (100 g) eluyendo con EtOAc del 0 al 100% en DCM durante 40 min. para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo muy claro (2,34 g, 54%).

MH+175, tr= 0,99 min.

Producto intermedio 71

25 **7-óxido de 2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

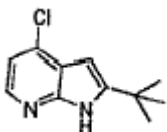


Se enfrió una disolución de 2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,34 g, 13,4 mmol) en EtOAc (50ml) hasta 0°C. Se añadió una disolución de MCPBA (5,2 g, 22,8 mmol) en EtOAc (50 ml) gota a gota durante 30 min. Una vez que se completó la adición se dejó calentar la reacción hasta 13°C durante 2 h. Se lavó la reacción secuencialmente con hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) seguido de metabisulfato de sodio saturado (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar una goma naranja. La purificación fue mediante cromatografía en gel de sílice (100 g) eluyendo con MeOH al 0-25% en DCM para dar el material impuro como un cristal / goma amarilla (2,7 g). La trituración con ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,572 g, 22%). Se purificó el resto de nuevo (100 g, sílice, MeOH al 0-25% / DCM), 60 min.) para dar un aceite viscoso (1,729 g) que se trituró en una mezcla de agua (10 ml) y carbonato de potasio acuoso saturado (7 ml) calentando. Se filtró el sólido y se secó a vacío para dar otro lote del compuesto del título como un sólido amarillo muy claro (0,864 g, 33,5%).

MH+191, tr = 0,84 min.

Producto intermedio 72

40 **4-Cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**



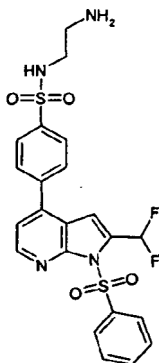
Se suspendió 7-óxido de 2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,425 g, 7,5 mmol) en DMF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno y se calentó hasta 50°C. Se añadió cloruro de metansulfonilo (3,2 ml, 42 mmol) gota a gota durante 5 min. Se calentó la reacción a 70°C durante 3 h. Se vertió la reacción en agua (50 ml), se basificó con hidróxido de sodio 10 M. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido

amarillo (1,418 g, 90,5%).

MH+209 / 211, tr= 1,25 min.

Producto intermedio 73

N-(2-aminoetil)-4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida



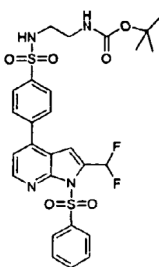
5

Se calentaron [2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (660 mg, 1,55 mmol), 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,29 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (105 mg, 0,129 mmol) y una disolución de hidrogenocarbonato de sodio 1 M (3,87 ml, 3,87 mmol) en isopropanol (10 ml) en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 30 min en un vial sellado. Se dividió la mezcla de reacción entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). Tras la separación, se extrajo la fase acuosa con DCM (25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo bruto en DCM (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Se dejó la mezcla de reacción en disolución durante 64 h. Se añadió una disolución saturada de carbonato de sodio (20 ml) y se separaron las fases. Se secó el extracto orgánico (frita hidrófoba), se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante FlashMaster usando un gradiente de MeOH - DCM (0-50%) durante 30 min. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (350 mg).

CL-EM tr = 2,93 min, MH+ = 507

Producto intermedio 74

20 **{2-[(4-[2-(Difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonil]amino}etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

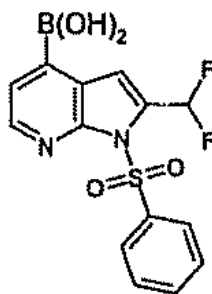


25 Se calentaron [2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (443 mg, 1,034 mmol), 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (258 mg, 0,677 mmol), carbonato de sodio (139 mg, 1,311 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) con diclorometano (30 mg, 0,036 mmol) en dioxano : agua (5:1) (10 ml) en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 15 min en un vial sellado. Se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano (250 ml) y una disolución saturada de carbonato de sodio (50 ml). Se separó el extracto orgánico, se secó (frita hidrófoba) y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre sílice (FlashMaster) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (0-100%) para proporcionar, tras evaporación de los disolventes, el compuesto del título (312 mg).

30 CL-EM: tr = 3,58 min, MH+ = 607

Producto intermedio 75

Ácido [2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]borónico



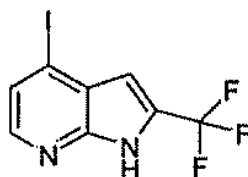
5 A una disolución de 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,0 g, 5,17 mmol) en THF seco (50 ml) a -78°C bajo nitrógeno con agitación se le añadió borato de tris(1-metiletilo) (1,9 ml, 8,3 mmol) seguido por n-butil-litio (4,1 ml, 1,6 M en hexanos, 6,6 mmol) gota a gota durante 10 min. Se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. Se enfrió hasta -78°C y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml) bajo nitrógeno a lo largo de 5 min y después se añadieron 100 ml de DCM. Se separó la fase orgánica y después se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se combinaron ambos extractos orgánicos, se secaron mediante un cartucho separador de fases y se evaporaron para dar una espuma marrón claro. Se trituró la espuma con dietil éter (100 ml). Se secó a vacío el sólido marrón claro resultante (900 mg) a 60°C durante 2 h.

10

CL-EM tr = 3,06 min, MH^+ = 353

Producto intermedio 76

4-Yodo-2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



15 A 4-cloro-2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (23,92 g, 0,108 moles, 1 eq) disuelto en 1,4-dioxano caliente (120 ml, 5 volúmenes) se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml, 0,119 moles, 1,1 eq). Se enfrió la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y se recogió el sólido mediante filtración lavando bien con dietil éter. Entonces se suspendió el sólido en acetonitrilo anhidro (480 ml, 20 volúmenes) y entonces se añadió yoduro de sodio (97,7 g, 0,652 moles, 6 eq). Entonces se calentó la mezcla hasta 80°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche.

20 Entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaOH 2 M hasta que la mezcla fue básica. Entonces se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (9,98 g, 29%).

20

CL-EM tr = 1,19 min, MH^+ = 313

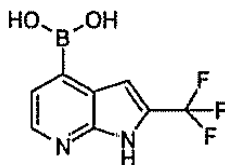
25 A continuación se suspendió el sulfato de magnesio en acetato de etilo y se calentó la mezcla hasta 65°C . Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío para dar una segunda recogida del compuesto del título como un sólido color crema (15,8 g, 47%).

25

CL-EM tr = 1,19 min, MH^+ = 313

Producto intermedio 77

Ácido [2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]borónico



30

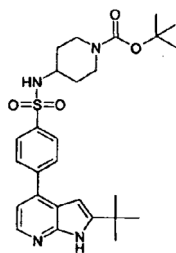
A una disolución desgasificada de 4-yodo-2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 g, 3,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 20°C se le añadió hidruro de sodio como una dispersión al 60% en aceite mineral (160 mg, 4 mmol) y se agitó a 20°C durante 75 min. Se desgasificó la mezcla y se enfrió hasta -78°C antes de la adición de n-butil-litio 1,5 M en hexanos (4,91 ml, 7,36 mmol) a lo largo de 10 min. Se agitó la reacción a -78°C

durante 20 min. Se añadió borato de triisopropilo (2,26 ml, 9,6 mmol) a lo largo de 5 min. Se calentó la reacción hasta 20°C a lo largo de 1,5 h y se añadió agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se ajustó la fase acuosa hasta pH = 7 (ácido cítrico) y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. La purificación mediante un cartucho de aminopropilo (10 g, eluyente de amoniaco 4 M en metanol) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro (343 mg, 47%).

CL-EM tr = 0,76 min, MH⁺ = 231

Producto intermedio 78

4-[[4-[2-(1,1-Dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]fenil]sulfonil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

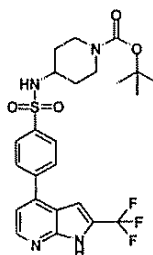


Se calentó una mezcla de 4-bromo-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (177 mg, 0,0007 moles), carbonato de sodio al 10% (0,3 ml), 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (359 mg, 0,00077 moles), 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (20 mg), en 1,2-dimetoxietano (3 ml) en un microondas a 140°C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de diclorometano (100 ml) y agua (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se separó la disolución orgánica y se secó haciéndola pasar a través de un cartucho separador de fases, y se evaporó hasta la sequedad para dejar una goma. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (cartucho Bond Elut 20 g) eluyendo con ciclohexano : acetato de = 20:1, 10:1, 5:1, 3:1, 2:1 y 1:1 (100 ml de cada uno). Se evaporaron las fracciones apropiadas hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (310 mg, 86%).

CL-EM tr = 1,27 min, MH⁺ = 513

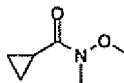
Producto intermedio 79

4-[[4-[2-(Trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]fenil]sulfonil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



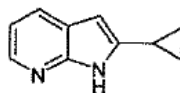
Se calentó una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (156 mg, 0,0005 moles), carbonato de sodio al 10% (0,2 ml), 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (256 mg, 0,00055 moles), 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (15 mg), en 1,2-dimetoxietano (2 ml) en un microondas a 130°C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de diclorometano (50 ml) y agua (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se separó la disolución orgánica y se secó haciéndola pasar a través de un cartucho separador de fases, y se evaporó hasta la sequedad para dejar una goma. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (cartucho Bond Elut 20 g) eluyendo con ciclohexano : acetato de etilo = 20:1, 10:1, 5:1, 2:1, acetato de etilo y acetato de etilo : metanol = 20:1 (100 ml de cada uno). Se evaporaron las fracciones apropiadas hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como una espuma/goma (170 mg, 65%).

CL-EM tr = 1,22 min, MH⁺ = 525

Producto intermedio 80**N-metil-N-(metiloxi)ciclopropancarboxamida**

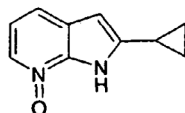
- 5 A una disolución enfriada (0°C) con agitación de sal HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (5,87 g, 0,06 moles) en diclorometano seco (40 ml) se le añadió trietilamina (15 ml) y a esta mezcla con agitación se le añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno, una disolución de cloruro de ciclopropancarbonilo (6,27 g, 0,06 moles) en diclorometano (20 ml) a lo largo de 45 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 0°C por medio de un baño de hielo/agua. Tras completar la adición se agitó la mezcla de reacción a 0°C hasta 5°C durante 2 h y entonces se dejó calentar hasta 20°C a lo largo de 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (2x25 ml), el extracto orgánico combinado se lavó con agua (3x50 ml), salmuera saturada (25 ml), se secó (cartucho separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad para dejar el compuesto del título como un aceite móvil (7,75 g).

CL-EM tr = 0,67 min, MH⁺ = 130. Usado sin purificación.

Producto intermedio 8115 **2-Ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

- 20 A una mezcla con agitación, enfriada (-4°C baño de hielo/sal) de (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (10,4 g, 0,05 moles) en tetrahidrofurano seco (70 ml) se le añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno, n-butil-litio (disolución 2 M en ciclohexano; 50 ml, 0,1 moles) gota a gota a lo largo de 45 minutos manteniendo la temperatura entre -5°C y 0°C. Se agitó la suspensión roja resultante entre 0°C y -5°C durante 1 h, y entonces se añadió en una única porción una disolución de N-metil-N-(metiloxi)ciclopropancarboxamida (7,75 g, 0,05 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) a -3°C. La temperatura se elevó hasta 20°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h y entonces se dejó calentar hasta 10°C y se vertió en ácido clorhídrico 5 M (100 ml) con agitación a lo largo de 5 minutos. Entonces se calentó la mezcla a 60°C durante 2 h, se enfrió y se separó la fase acuosa. Se basificó la disolución acuosa mediante adición de hidróxido de sodio 10 M, con enfriamiento mediante hielo/agua, hasta que se obtuvo un pH de 10/12. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó el extracto orgánico combinado con agua (3 x 75 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó (cartucho separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad para dejar un aceite naranja que se solidificó al reposar. Se trituró el sólido con metanol:agua = 4:1, se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja claro (7,11 g, 90%).

- 30 CL-EM tr = 0,94 min, MH⁺ = 159

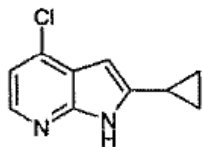
Producto intermedio 82**7-Óxido de 2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

- 35 A una disolución con agitación de 2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (8,1 g, 0,051 moles) en 1,2-dimetoxietano (150 ml) se le añadió una disolución de ácido m-cloroperoxibenzoico (17,9 g, 1,22 equiv del 60%) en 1,2-dimetoxietano (50 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C (baño de hielo/agua). Se agitó la suspensión resultante a 20°C durante 1 h, se filtró, se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,3 g).

CL-EM m/z = 175 (M+1), tr = 0,75 min

- 40 Se concentró el filtrado hasta ~30 ml a vacío sin calor, se llevó el residuo aceitoso hasta pH de 8 a 9 mediante la adición de disolución de carbonato de potasio al 30%. Se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Se lavó el extracto orgánico combinado con agua (2 x 50 ml), se secó (frita hidrófoba) y se evaporó hasta la sequedad para dar un sólido amarillo. La trituración con éter proporcionó tras la filtración y secado al aire el compuesto del título como un sólido amarillo (4,1 g, 49%).

- 45 CL-EM tr = 0,74 min, MH⁺ = 174, 176

Producto intermedio 83**4-Cloro-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

5 A una disolución con agitación de 7-óxido de 2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,27 g, 0,036 moles) en N,N-dimetilformamida seca (50 ml) se le añadió cloruro de metansulfonilo (30 ml, exceso) en una única porción a 50°C. Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3 h. Se vertió la disolución negra enfriada en agua (400 ml), se enfrió hasta 10°C (hielo/agua). Se agitó la disolución a de 10°C a -5°C y se añadió cuidadosamente hidróxido de sodio 10 M hasta que se alcanzó un pH de 9 a 10. Se agitó la suspensión resultante a 20°C durante 2 h y se filtró y se lavó el sólido con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (5,1 g, 74%).

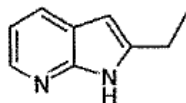
10 CL-EM tr = 1,11 min, MH+ = 193

Purificación de 4-cloro-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Se preabsorbió el sólido bruto (2,04 g) sobre Florosil™ y se purificó mediante cromatografía (100 g de sílice, metanol del 0-25% en diclorometano 60 min). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,0 g).

CL-EM tr = 3,18 min, MH⁺ = 193

15 **Producto intermedio 84**

2-Etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**Procedimiento A**

20 A una suspensión con agitación de (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,2 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-butil-litio (1 M, 50 ml) a lo largo de 45 min. Tras agitar durante 1 h a 0°C, se añadió N,N-dimetilpropionamida (3,3 ml, 30 mmol). Tras agitar durante otra hora a 0°C se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió a una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 M (55 ml) y se calentó hasta 70°C durante 1,5 h. Se separó la fase orgánica. Se basificó la fase acuosa con hidróxido de sodio acuoso 10 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío para dar un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía (100 g de sílice, acetato de etilo del 0% al 25% en diclorometano) seguida por trituración con cerca de 9:1 de metanol:agua, filtración y secado a vacío dio el compuesto del título como un sólido amarillo muy claro (0,819 g, 23%).

CL-EM tr = 0,79 min, MH+ = 147

30 **Procedimiento B**

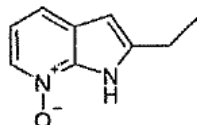
Se agitó una suspensión de (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (40,1 g, 190 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) durante 10 min para dar una disolución. Se enfrió la disolución hasta -3°C. Se añadió lentamente n-hexil-litio (2,3 M, 185 ml, 228 mmol) a lo largo de 36 min (temperatura principalmente en el intervalo de -4°C a 4°C con un breve máximo a 8°C). Se agitó la mezcla durante otra hora a de -3°C a -1°C para dar una mezcla rojo profundo. Se añadió gota a gota N-metil-N-(metiloxi)propanamida (30,2 g, valoración del 90,2%, 228 mmol) a lo largo de 17 minutos a de -1°C a 4°C. Se aclaró el contenido del embudo de adición con THF (8 ml) y se añadió a la reacción. Tras 1 h y 45 minutos más a 1°C ± 1°C se transfirió la mezcla de reacción a lo largo de 21 minutos a un segundo recipiente que contenía ácido sulfúrico acuoso (170 ml, 15% v/v) con agitación a de 1°C a 7°C. Se agitó la mezcla de reacción a 3°C ± 2°C durante 10 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción con agitación hasta 47°C a lo largo de 30 min y se agitó a de 47°C a 49°C bajo nitrógeno durante 2,5 h (NOTA: desprendimiento de gas). Se enfrió la reacción hasta 20°C y se agitó durante la noche. Se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica con ácido sulfúrico acuoso al 25% p/p (80 ml). Se lavaron las fases acuosas combinadas con terc-butilmetil éter (160 ml) y se enfriaron hasta 14°C. Se añadió lentamente hidróxido de sodio acuoso (10 M, 120 ml) a lo largo de 25 minutos a de 14°C a 22°C y se extrajo la disolución básica resultante (pH - 13) con terc-butilmetil éter (160 ml) y se lavó con cloruro de sodio acuoso al 20% p/p (160 ml). Se extrajo la disolución básica con más terc-butilmetil éter (80 ml). Se filtraron los extractos combinados, se diluyeron con IMS (80 ml) y se concentraron a vacío hasta 80 ml. Se repitió

este procedimiento tres veces más. Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 55°C con agitación y se añadió lentamente agua (80 ml) por encima de 45°C. Se enfrió la mezcla hasta 36°C, se sembró* y entonces se agitó a 36°C ± 1°C durante 20 minutos. Se añadió lentamente agua (80 ml) a lo largo de 7 min a de 37°C a 35°C y se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Se aisló el compuesto del título mediante filtración, se lavó con IMS : agua 1:2 (40 ml) y agua (40 ml), y entonces se secó a vacío a 40°C (18,57 g, 66%).

* La simiente se preparó mediante un procedimiento similar, excepto que no se usó siembra.

Producto intermedio 85

7-Óxido de 2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



10 **Procedimiento A**

A una disolución con agitación 2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,79 g, 12,2 mmol) en acetato de etilo (40 ml) a 0°C se le añadió gota a gota, mediante una frita hidrófoba, una disolución de ácido meta-cloroperbenzoico (4,14 g, 18,4 mmol) en acetato de etilo (40 ml). Tras agitar durante 2 h se lavó la reacción con metabisulfito de sodio acuoso saturado (50 ml) y se concentró a vacío hasta dar un sólido amarillo. El tratamiento con carbonato de potasio acuoso saturado (30 ml) dio una disolución marrón. Se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo/marrón (1,322 g, 67%).

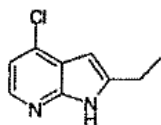
CL-EM tr = 0,71 min, MH+= 163

Procedimiento B

20 A una disolución con agitación de 2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (14,0 g, 96,0 mmol) en acetato de etilo (70 ml) a -1°C se le añadió una disolución de ácido meta-cloroperbenzoico (41,5 g, 168,0 mmol) en acetato de etilo (84 ml) a lo largo de 41 min con una temperatura máxima de 9°C (la mayoría de la adición a ≤5°C). Se agitó la reacción a cerca de 0°C durante 2 horas y 35 min. Se trató la reacción con HCl ac. 2 M (35 ml) y se calentó hasta 20°C. Tras agitar durante 5 min, se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica con más HCl ac. 2 M (3 x 14 ml). Se combinaron las fases ácidas y se enfriaron hasta 14°C. Se añadió NaOH ac. 10 M (20 ml) en 4 porciones (la temperatura había aumentado hasta 17°C) y volvió a enfriarse la reacción hasta 4°C y se agitó a de 2°C a 4°C durante 20 minutos. Se filtró la suspensión resultante y se lavó la torta con agua fría (2 x 14 ml) y se secó el producto aislado a vacío a 40°C durante la noche (6,77 g, 43%).

Producto intermedio 86

30 **4-Cloro-2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

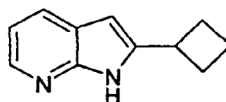


35 A una suspensión con agitación de 7-óxido de 2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,319 g, 8,13 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C se le añadió gota a gota a lo largo de 5 min cloruro de metansulfonilo (3,15 ml, 40,7 mmol) y se calentó la reacción hasta 70°C durante 2 h. Se vertió la reacción sobre agua (50 ml) y se basificó hasta pH≥10 con hidróxido de sodio acuoso. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó durante la noche a vacío para revelar el compuesto del título como un sólido marrón (1,1 g, 74,5%).

CL-EM tr = 1,10 min, MH+= 181

Producto intermedio 87

40 **2-Ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

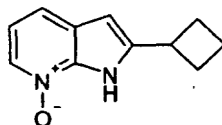


5 A una suspensión con agitación de (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (12,495 g, 60 mmol) en tetrahidrofurano (125 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-butil-litio (1,5 M, 90 ml) a lo largo de 90 min. Tras 45 min a 0°C se añadió N-metil-N-(metiloxi)ciclobutancarboxamida (10,3 g, 72 mmol). Tras otros 45 min a 0°C se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico acuoso 5 M (110 ml) y se calentó hasta 60°C durante 1 h. Se separó la fase orgánica. Se basificó la fase acuosa con hidróxido de sodio acuoso 10 M y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío para dar un aceite naranja. La recrystalización en metanol/agua proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (8,06 g, 78%).

CL-EM tr = 0,97 min, MH+ = 173

10 **Producto intermedio 88**

7-Óxido de 2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

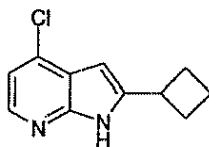


15 A una disolución con agitación de 2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,0 g, 23,2 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0°C se le añadió una disolución de ácido meta-cloroperbenzoico (7,84 g, 34,8 mmol) en diclorometano (100 ml). Tras 2,5 h se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (3,5 g, 15,5 mmol). Tras 1 h se filtró la reacción y se lavó el filtrado con metabisulfito de sodio acuoso saturado (300 ml), carbonato de potasio acuoso saturado (4 x 250 ml), se secó (frita hidrófoba) y se concentró a vacío para dar una espuma naranja. La purificación mediante cromatografía (100 g de sílice, metanol del 0% al 25% en diclorometano a lo largo de 60 min) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,99 g, 23%).

20 CL-EM tr = 0,83 min, MH+ = 189

Producto intermedio 89

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

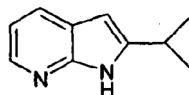


25 A una suspensión con agitación de 7-óxido de 2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,26 g, 12 mmol) en dimetilformamida (15 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C se le añadió cloruro de metansulfonilo (4,64 ml, 60 mmol) y se calentó la reacción hasta 70°C durante 2 h. Se vertió la reacción sobre agua (70 ml) y se basificó hasta pH>10 con hidróxido de sodio acuoso, se recogió el sólido resultante mediante filtración y se trituró con metanol/agua, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis (1,32 g, 53%).

30 CL-EM tr = 1,23 min MH+ = 207

Producto intermedio 90

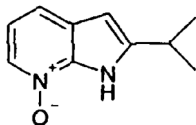
2-(1-Metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



35 A una suspensión con agitación de (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (30 g, 144 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-butil-litio (2,3 M, 123 ml) a lo largo de 90 min. Tras 30 min a 0°C, se añadió N,2-dimetil-N-(metiloxi)propanamida (22,7 g, 173 mmol). Tras otros 60 min a 0°C se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico acuoso 5 M (300 ml) y se calentó hasta 60°C durante 1,5 h. Se separó la fase orgánica. Se basificó la fase acuosa con hidróxido de sodio acuoso 10 M y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido cristalino naranja (22,04 g, 95%).

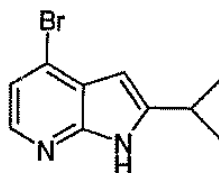
40

CL-EM tr = 2,38 min, MH+ = 161

Producto intermedio 91**7-Óxido de 2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

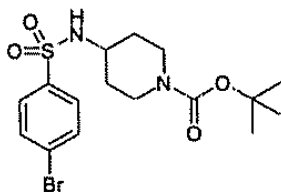
5 A una disolución con agitación de 2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (28,59 g, 0,178 mol) en diclorometano (500 ml) a 0°C se le añadió una disolución de ácido meta-cloroperbenzoico (46,25 g, 0,268 mol) en diclorometano (500 ml). Tras 1 h y 45 min se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (5 g, 0,03 moles). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 16 h. Se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (10 g, 0,06 moles) y se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. Se lavó la reacción con metabisulfito de sodio acuoso saturado (600 ml.), carbonato de potasio acuoso saturado (1 l), se secó (frita hidrófoba) y se concentró a vacío hasta obtener un aceite rojo oscuro. La trituración con dietil éter y la filtración dieron el compuesto del título (5,8 g, 18,5%). La concentración del filtrado a vacío seguida por cromatografía (200 g de sílice, metanol del 0% al 50% en diclorometano) dio un sólido naranja. La trituración con dietil éter proporcionó un segundo lote del compuesto del título (3,02 g, 10%).

CL-EM tr = 2,29 min, MH+ = 177

Producto intermedio 92**15 4-Bromo-2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

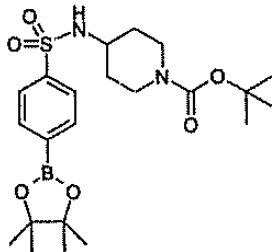
20 A una disolución con agitación de 7-óxido de 2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,75 g, 4,26 mmol) en dimetilformamida anhidra (7,5 ml) se le añadió bromuro de tetrametilamonio [TMAB] (0,94 g, 6,13 mmol) y se enfrió la suspensión resultante hasta 0°C. Se trató la reacción con anhídrido metansulfónico (1,48 g, 8,52 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente a lo largo de 16 h. Se trató adicionalmente la reacción con TMAB (0,33 g, 2,13 mmol) y anhídrido metansulfónico (0,37 g, 2,13 mmol). Tras 1 h se vertió la reacción sobre agua (10 ml) y se basificó con hidróxido de sodio acuoso 10 M. Se recogió el sólido amarillo resultante mediante filtración. La purificación mediante cromatografía (50 g de sílice, acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,498 g, 48%).

25 CL-EM tr = 3,34 min, MH+ = 239

Producto intermedio 93**4-[(4-Bromofenil)sulfonyl]amino}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

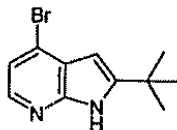
30 A una disolución con agitación de 4-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,0 g, 30 mmol) en cloroformo (100 ml) se le añadió en porciones cloruro de 4-bromobencensulfonylo (7,0 g, 29 mmol) a lo largo de 5 min. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se lavó la reacción secuencialmente con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, ácido cítrico acuoso saturado, se secó (frita hidrófoba) y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo. La destilación por azeótropo con éter reveló el compuesto del título como un sólido blanco (10,87 g, 87%).

35 CL-EM tr = 1,25 min, MH- = 419

Producto intermedio 94**4-([4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonylamino)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

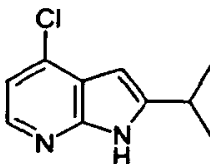
- 5 A una suspensión con agitación de 4-[[4-(4-bromofenil)sulfonylamino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 4,77 mmol) y acetato de potasio (1,4 g, 14,31 mmol) en dimetilformamida (60 ml) a 60°C se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,91 g, 11,45 mmol) como una disolución en dimetilformamida (20 ml), el calentamiento a 60°C continuó durante 1,5 h. La filtración y concentración a vacío dio un sólido gris. Se llevó el sólido a agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío hasta
- 10 dar un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía (100 g de sílice, acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano 40 min) dio el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (1,69 g, 76%),

CL-EM tr = 1,37 min, MH- = 465

Producto intermedio 95**4-Bromo-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

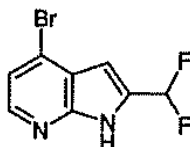
- 15 Se colocaron 7-óxido de 2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (11 g, 58 mmol) y bromuro de tetrametilamonio (13,49 g, 87 mmol) en DMF (78 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se trató con una adición en porciones de anhídrido metansulfónico (20,2 g, 116 mmol). Se agitó la reacción a 5°C durante 1 hora y entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante otras cuatro horas y se recogió el sólido. (3,4 g).

- 20 CL-EM tr = 1,27 min, MH+ 255

Producto intermedio 96**4-Cloro-2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

- 25 Se suspendió 7-óxido de 2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,23 g, 7 mmol) en DMF(8 ml) y se calentó hasta 50°C. Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (2,6 ml) a la mezcla a lo largo de 15 minutos. Se calentó la reacción a 50°C durante una hora y después se trató con otra adición de cloruro de metansulfonilo (1 ml). Se calentó la reacción a 70°C durante otra hora. Se vertió la reacción en agua (50 ml) y se neutralizó con hidróxido de sodio 2 M. Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 30 ml). Se evaporaron las fases orgánicas y se purificó el residuo sobre SPE de sílice usando acetato de etilo al 10% en DMC. Se evaporó la fracción principal para dar una espuma naranja
- 30 (0,981 g).

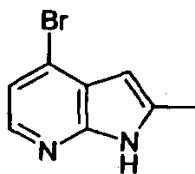
CL-EM tr = 1,19 tr, MH+ 195

Producto intermedio 97**4-Bromo-2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

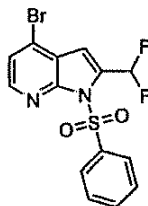
5 A una disolución de 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,6 g, 4,13 mmol) en THF a temperatura ambiente se le añadió gota a gota TBAF (6 ml, 6,0 mmol, 1 M en THF). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se dejó reposar durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción en bruto a una columna SCX de 70 g preacondicionada (con 100 ml de metanol). Se eluyó la columna con metanol (200 ml) seguido por amoníaco en metanol 2 M (200 ml). Se evaporaron las fracciones apropiadas en dos lotes para dar el compuesto del título (360 mg) y (250 mg) como sólidos color crema.

10 CL-EM tr = 1,05 min, MH+ 247

El producto intermedio 98 se preparó de forma similar.

Producto intermedio 98**4-Bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

15 CL-EM tr = 2,97 min, MH+ = 211, 213

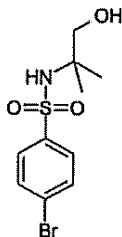
Producto intermedio 99**4-Bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

20 A una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (0,420 g, 1,15 mM) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió Deoxyfluor™ (0,64 ml, 3,48 mM). Se agitó la reacción durante 2 h y se dejó reposar durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (20 ml) y disolución ac. saturada de cloruro de amonio, se secó con una frita hidrófoba y se eliminó el disolvente a vacío dejando un sólido amarillo. Se disolvió el sólido en DCM (20 ml), se lavó con HCl (1 M, 20 ml x 2) y agua (20 ml x 2), se filtró a través de un separador de fases y se evaporó hasta la sequedad para proporcionar 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido amarillo (0,380 g).

25

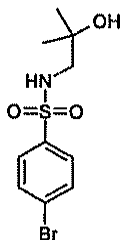
CL-EM tr = 3,55 min, MH+ = 387, 389

30

Producto intermedio 100**4-Bromo-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bencenosulfonamida**

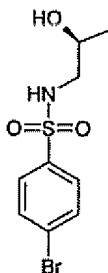
5 A una disolución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (2,5 g, 0,01 moles) en diclorometano anhidro (20 ml) se le añadió trietilamina (2,02 g, 2,8 ml, 0,022 moles) y 2-amino-2-metil-1-propanol (980 mg, 1,1 ml, 0,011 moles) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), ácido clorhídrico 2 N (50 ml), agua (50 ml) y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido residual con éter, con agitación (2 h), se filtró, se lavó bien con éter y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (1,84 g, 60%).

10 CL-EM tr = 0,97 minutos, MH+ = 308

Producto intermedio 101**4-Bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida**

15 A una disolución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (2,5 g, 0,01 moles) en diclorometano anhidro (20 ml) se le añadió trietilamina (2,02 g, 2,8 ml, 0,022 moles) y 1-amino-2-metil-2-propanol (980 mg, 1,1 ml, 0,011 moles) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), agua (50 ml), ácido clorhídrico 2 N (50 ml), y agua (50 ml) y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido residual con éter, con agitación (2 h), se filtró, se lavó bien con éter y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,34 g, 76%).

20 CL-EM tr = 0,95 minutos, MH+ = 309

Producto intermedio 102**4-Bromo-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida**

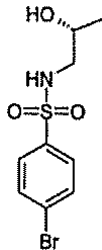
25 A una disolución con agitación, enfriada (0°C), de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (2,5 g, 0,01 moles) en diclorometano anhidro (20 ml) se le añadió trietilamina (2,02 g, 2,8 ml, 0,02 moles) y (2R)-1-amino-2-propanol (1,13 g, 1,16 ml, 0,015 moles) y se agitó la disolución resultante a de 0°C a 20°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), ácido clorhídrico 2 N (50 ml), agua (50 ml), y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido residual con éter, con agitación (2 h), se filtró, se lavó bien con éter y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,04 g, 66%).

30

CL-EM tr = 0,90 minutos, MH+ = 296

Producto intermedio 103

4-Bromo-N-[(2R)-2-hidroxi-1-propanil]bencenosulfonamida

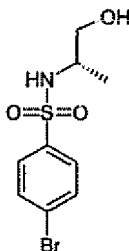


- 5 A una disolución con agitación, enfriada (0°C), de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (2,5 g, 0,01 moles) en diclorometano (25 ml) se le añadió trietilamina (2,02 g, 2,8 ml, 0,02 moles) y (2S)-1-amino-2-propanol (1,13 g, 1,16 ml, 0,015 moles) y se agitó la disolución resultante a de 0°C a 20°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (150 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), ácido clorhídrico 2 N (50 ml), agua (50 ml) y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido residual con éter / éter de petróleo 2:1, se filtró, se lavó bien con éter y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,46 g, 84%).

CL-EM tr = 0,90 minutos, MH+ = 296

Producto intermedio 104

4-Bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida

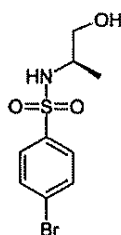


- 15 A una disolución con agitación, enfriada (0°C), de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (2,5 g, 0,01 moles) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (2,02 g, 2,8 ml, 0,02 moles), y (2R)-2-amino-1-propanol (1,13 g, 0,015 moles) y se agitó la mezcla resultante a de 5°C a 20°C a lo largo de 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (150 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), ácido clorhídrico 2 N (50 ml), agua (50 ml) y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido residual con éter, se filtró y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,16 g, 73%).

CL-EM tr = 0,90 minutos, MH+ = 295

Producto intermedio 105

4-Bromo-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida



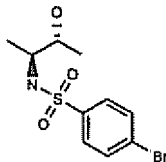
- 25 A una disolución con agitación, enfriada (0°C), de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (2,5 g, 0,01 moles) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (2,02 g, 2,8 ml, 0,02 moles) y (2S)-2-amino-1-propanol (1,13 g, 0,015 moles) y se agitó la mezcla resultante a de 0°C a 20°C a lo largo de 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), ácido clorhídrico 2 N (50 ml), agua (50 ml) y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido residual con éter, se filtró y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,27 g, 77%).

30

CL-EM tr = 0,90 minutos, MH+ = 296

Producto intermedio 106

4-Bromo-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]bencenosulfonamida

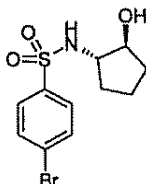


- 5 Se agitó una mezcla de (2R,3S)-3-amino-2-butanol (105,8 mg, 1,187 mmol), cloruro de 4-bromobencensulfonilo (303 mg, 1,187 mmol), trietilamina (0,331 ml, 2,374 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo (289 mg) que se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con HCl 2 M (15 ml). Se evaporó a vacío el extracto de DCM para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (182 mg).

10 CL-EM tr = 2,66 min, MH+= 310

Producto intermedio 107

4-Bromo-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]bencenosulfonamida

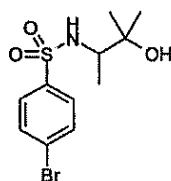


- 15 A una suspensión de clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (78 mg, 0,567 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió en una vez cloruro de 4-bromobencensulfonilo sólido (145 mg, 0,567 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 72 h. Se diluyó la reacción con diclorometano (6 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), agua (10 ml) y disolución de ácido cítrico al 10% (10 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como un aceite (100 mg).

20 CL-EM: tr = 2,67 min, MH+ = 320, 322

Producto intermedio 108

4-Bromo-N-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)bencenosulfonamida

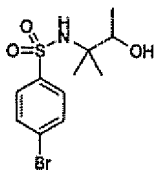


- 25 A una disolución de 3-amino-2-metil-2-butanol (296 mg, 2,87 mmol) y trietilamina (0,420 ml, 3,01 mmol) en diclorometano (DCM) (17,5 ml) con agitación bajo nitrógeno a 20°C se le añadió en una vez cloruro de 4-bromobencensulfonilo sólido (700 mg, 2,74 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 2 h. Se lavó la reacción con 25 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio, 25 ml de agua y 25 ml de disolución de ácido cítrico al 10%, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (649 mg).

30 CL-EM: tr = 2,71 min, MH+ = 322, 324

Producto intermedio 109

4-Bromo-N-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida

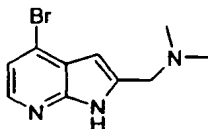


5 A una disolución de clorhidrato de 3-amino-3-metil-2-butanol (513 mg, 3,67 mmol) y trietilamina (1,08 ml, 7,75 mmol) en diclorometano (DCM) (22,5 ml) con agitación bajo nitrógeno a 20°C se le añadió en una vez cloruro de 4-bromobencensulfonilo sólido (900 mg, 3,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 16 h. Se lavó la reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), agua (30 ml) y disolución de ácido cítrico al 10% (30 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (680 mg).

CL-EM: tr = 2,82 min, MH+ = 322, 325

Producto intermedio 110

10 **[(4-Bromo-1H-pirrolo(2,3-b)piridin-2-il)metil]dimetilamina**

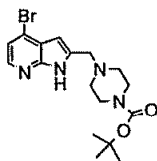


15 Se disolvieron 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (400 mg) y dimetilamina 2 M (0,8 ml) en THF (15 ml) y se agitaron a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante aproximadamente 3 h. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (700 mg) y ácido acético (0,007 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después durante la noche. Se trató la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio (saturado, 30 ml), se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar un sólido color crema. Se purificó el sólido mediante FlashMaster (sílice, 50 g, acetato de etilo al 0-50% : ciclohexano a lo largo de 40 min). Se recogieron las fracciones relevantes y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido blanco (220 mg). Se disolvió el sólido blanco en dioxano (22 ml) y se añadió NaOH 2 M (5,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar un sólido amarillo. Entonces se disolvió el sólido en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml) a pH 7, se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (73 mg).

CL-EM tr = 2,06 min, MH+ = 254/256

25 **Producto intermedio 111**

4-[(4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

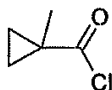


30 Se disolvieron 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (500 mg) y 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (385 mg) en THF (15 ml). Se añadió ácido acético (1 equivalente) y se agitó la reacción a 0°C durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (870 mg) y se agitó la reacción bajo nitrógeno durante aproximadamente 3 h. Se trató la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio (saturado, 30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo. Se purificó el aceite mediante FlashMaster (sílice, 50 g, acetato de etilo al 0-50% : ciclohexano a lo largo de 40 min). Se recogieron las fracciones relevantes y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido blanco (678 mg). Se disolvió el sólido blanco en dioxano (68 ml) y se añadió NaOH 2 M (6,85 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (457 mg).

CL-EM tr = 2,81 min, MH+ = 395/397

Producto intermedio 112

40 **Cloruro de 1-metilciclopropancarbonilo**

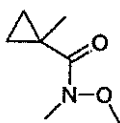


5 A una disolución con agitación, enfriada (0°C), de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (10,1 g, 0,1 moles) en diclorometano anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, cloruro de oxalilo (10 ml, 14 g, 0,11 moles) en diclorometano anhidro (10 ml) a lo largo de 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 0°C (baño de hielo/sal). Tras completar la adición se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h y entonces se dejó calentar hasta 20°C y se dejó durante la noche a 20°C.

Se usó bruto en la siguiente reacción.

Producto intermedio 113

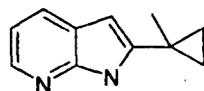
N,1-dimetil-N-(metiloxi)ciclopropanocarboxamida



10 A una disolución enfriada (0°C), disolución con agitación de N,O-dimetilhidroxilamina HCl (9,78 g; 0,1 moles) en diclorometano anhidro (100 ml) se le añadió trietilamina (30 ml) y a esta mezcla con agitación se le añadió gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, una disolución de cloruro de 1-metilciclopropanocarbonilo (mezcla de reacción del producto intermedio 112) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C por medio de un baño de hielo/agua. Se agitó la suspensión resultante a 0°C durante 3 h y entonces se dejó calentar hasta 20°C y se dejó a 20°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) y se agitó a 20°C durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml), agua (100 ml) y se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el líquido marrón residual mediante cromatografía (cartucho Bond Elut de 50 g), eluyendo con ciclohexano : acetato de etilo (gradiente 20:1, 10:1, 5:1). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un líquido de color paja (10,7 g; usado en bruto).

Producto intermedio 114

2-(1-Metilciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

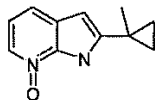


25 A una mezcla con agitación, enfriada (-5°C, baño de hielo/sal) de (3-metil-2-piridinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (10,4 g; 0,05 moles) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) se le añadió gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, n-butil-litio (disolución 2,0 M en ciclohexano, 50 ml, 0,1 moles) a lo largo de 45 minutos manteniendo la temperatura entre -5°C y 0°C. Tras completar la adición se agitó la suspensión roja a menos de 0°C durante 1 h y entonces se añadió en una única porción una disolución de N,1-dimetil-N-(metiloxi)ciclopropanocarboxamida (7,87 g; 0,055 moles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). La temperatura aumentó hasta 18°C tras la adición y entonces se agitó la suspensión a 0°C durante 2 h y entonces se dejó calentar hasta 10°C. Entonces se vertió la mezcla en ácido clorhídrico 5 N (100 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta 65°C durante 2 h. Se dejó durante la noche a 20°C. Se separó la fase acuosa y se añadió hidróxido de sodio 10 M hasta que la disolución estuvo entre pH 10-12, con enfriamiento con hielo/agua. Se filtró la suspensión, se lavó bien el sólido con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,46 g; 80%).

CL-EM tr = 0,94 minutos, MH+ = 173

Producto intermedio 115

7-Óxido de 2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina



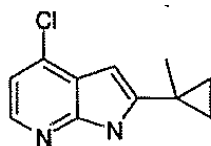
40 A una disolución con agitación, enfriada (15°C) de 2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,9 g; 0,017 moles)

5 en dimetiléter de etilenglicol (50 ml) se le añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno, una disolución de ácido m-cloroperoxisulfónico (5,9 g, 1,22 equiv. del 60%) en dimetiléter de etilenglicol (10 ml) manteniendo la temperatura entre 15°C y 25°C. Tras completar la adición se agitó la mezcla a 20°C durante 30 minutos, y entonces se añadió una disolución al 5% de metabisulfito de sodio (50 ml) junto con diclorometano (100 ml). Se separó la fase orgánica y se concentró hasta ~50 ml. Se añadió diclorometano (100 ml) y se secó la disolución (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad para dejar el compuesto del título como un sólido naranja (8,7 g, 100%+). Se usó bruto en la siguiente reacción.

CL-EM tr = 2,38 minutos, MH+ 189

Producto intermedio 116

10 **4-Cloro-2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**



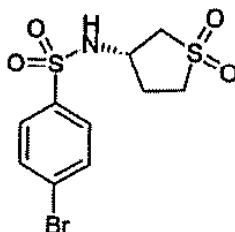
15 A una disolución de 7-óxido de 2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (8 g en bruto, ~3,2 g, 0,017 moles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió cloruro de metansulfonilo (5 ml, exceso) a 50°C y tras completar al adición se agitó la mezcla a 75°C durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción enfriada en agua (250 ml), se enfrió la mezcla (hielo/agua) y se basificó con la adición de hidróxido de sodio 10 M hasta que se obtuvo un pH de 8 a 9. Se extrajo la suspensión gris con diclorometano (3 x 100 ml), se lavó el extracto orgánico combinado con agua (3 x 75 ml) y se secó (frita hidrófoba) y se evaporó hasta la sequedad para dejar un aceite negro/rojo. La purificación mediante cromatografía (70 g, Bond Elut) eluyendo con ciclohexano : acetato de etilo = 20:1, 10:1 y 5:1. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido naranja (690 mg). Producto bruto puro al ~70%. Usado sin purificación adicional.

20

CL-EM tr = 1,21 minutos, MH+ 207

Producto intermedio 117

4-Bromo-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]bencenosulfonamida



25 A una suspensión de [(3S)-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]amina (1,0 g, 7,4 mmol) (que puede prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el documento WO 2006/094063) y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1,8 g, 7,04 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió trietilamina (1,08 ml, 7,74 mmol) [todas las reacciones exotérmicas controladas con un baño de agua]. Tras 1,5 h se trató la reacción con agua (50 ml) y se diluyó adicionalmente con diclorometano (100 ml). Se lavó la fase orgánica con carbonato de sodio acuoso (50 ml) y ácido cítrico acuoso saturado (50 ml) antes de secar y concentrar a vacío para dar el producto requerido como un sólido naranja (1,62 g, 65%).

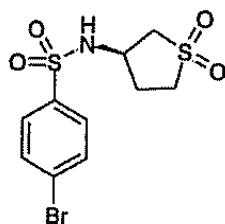
30

CL-EM tr = 2,59 min MH= 352, 354

El producto intermedio 118 se preparó de forma similar.

Producto intermedio 118

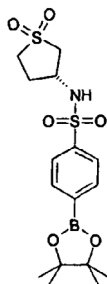
35 **4-Bromo-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]bencenosulfonamida**



CL-EM tr = 2,58 min, MH^+ = 352, 354

Producto intermedio 119

N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida



5

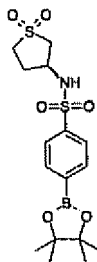
Se disolvieron 4-bromo-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]bencenosulfonamida (610 mg, 1,72 mmol), bispinacolatodiboro (1,47 g, 5,78 mmol), acetato de potasio (680 mg, 6,93 mmol) y acetato de paladio (II) (30 mg, 0,12 mmol) en DMF anhidro y se desgasificaron durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a 65°C bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 2 horas. Se decantó la mezcla de reacción y se concentró a vacío para proporcionar un sólido marrón. Se diluyó el sólido con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo. Se trituró el sólido con éter y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (170 mg, 25%).

10

CL-EM tr = 2,97 min, MH^+ = 400

Producto intermedio 120

15 **N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida**



20

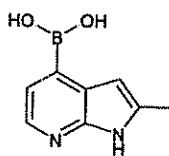
Se disolvieron 4-bromo-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]bencenosulfonamida (1 g, 2,82 mmol), bispinacolatodiboro (1,8 g, 7,05 mmol), acetato de potasio (830 mg, 8,46 mmol) y acetato de paladio (II) (31 mg, 0,14 mmol) en DMF anhidro y se desgasificaron durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a 65°C bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 2 horas, después durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se decantó y se concentró a vacío para proporcionar un sólido marrón oscuro. Se trató el sólido con agua (50 ml), después se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo/marrón. Se trituró el sólido con éter y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (420 mg, 35%).

25

CL-EM tr = 2,98 min, MH^+ = 400

Producto intermedio 121

Ácido (2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)borónico

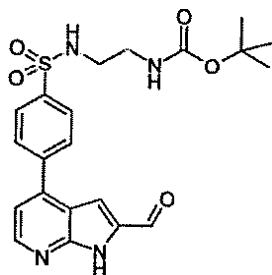


Se añadió 4-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,6 g, 7,58 mmol) en THF (15 vol, 24 ml) a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (380 mg, 9,48 mmol) en THF (5 vol, 8 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción al completar la adición y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos) (6 ml, 14,96 mmol) y se dejó avanzar la reacción a -78°C durante aproximadamente 30 min. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (5,7 ml, 22,74 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 hora. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con agua (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio 2 M (50 ml), después se trataron las fases acuosas combinadas con ácido clorhídrico 2 M hasta pH 7 a 0°C. Entonces se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco/color crema (550 mg, 41%).

CL-EM tr = 1,73 min, MH+ = 177

Producto intermedio 122

[2-({[4-(2-Formil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]sulfonil})amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

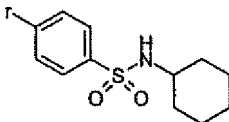


Se disolvieron [2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil})amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,4 g, 3,29 mmol), 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (1 g, 2,74 mmol), cloro(di-2-norbornilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (150 mg, 0,27 mmol) y fosfato de potasio (585 mg, 2,74 mmol) en dioxano:agua (5:1) (20 ml) y se desgasificaron. La mezcla de reacción se puso entonces a reflujo a 105°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se añadió cloro(di-2-norbornilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (75 mg, 0,14 mmol) y se puso a reflujo la mezcla de reacción a 105°C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche, se añadió hidróxido de sodio 10 M (1 ml) y se puso a reflujo la mezcla de reacción a 105°C durante 1 hora. Se trató la mezcla con bicarbonato de sodio 1 M (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón. Se disolvió el aceite en DCM y se absorbió previamente sobre Florisil antes de la purificación mediante cromatografía en columna de resolución rápida (sílice, 50 g, DCM:acetato de etilo del 0-100%). Se combinaron las fracciones relevantes y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (560 mg, 39%).

CL-EM tr = 2,96 min, MH+ = 445

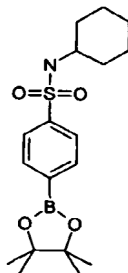
Producto intermedio 123

4-Bromo-N-ciclohexilbencenosulfonamida



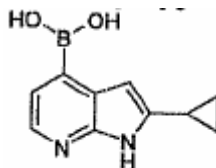
Se disolvieron cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (5 g, 19,6 mmol), ciclohexilamina (3,4 ml, 29,4 mmol) y trietilamina (3 ml, 21,6 mmol) en cloroformo (60 ml) y se agitaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua (50 ml) seguido por una disolución de bicarbonato de sodio (50 ml) y ácido cítrico (50 ml) antes de que se secara usando un separador de fases y concentrando a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite color melocotón (5,77 g, 92%).

CL-EM tr = 3,48 min, MH+ = 318,320

Producto intermedio 124**N-ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida**

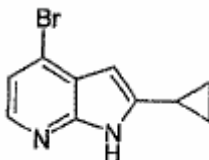
5 Se disolvieron 4-bromo-N-ciclohexilbenzenosulfonamida (2 g, 6,28 mmol), bispinacolatodiboro (3,99 g, 15,7 mmol), acetato de potasio (1,85 g, 18,84 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en DMF (50 ml) y se desgasificaron. Se calentó la mezcla de reacción a 650°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se decantó la mezcla de reacción y se concentró a vacío para proporcionar un sólido gris. Se disolvió el sólido en agua (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar un sólido blanco. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 40 ml) y se concentró a vacío para proporcionar un sólido color crema. Se trituró el sólido con ciclohexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,16 g, 51 %).

CL-EM tr = 3,64 min, MH+ = 366

Producto intermedio 125**Ácido (2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)borónico**

15 A una disolución de 4-bromo-2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,623 g, 15,28 mmol), en tetrahidrofurano anhidro (THF) (90 ml) agitada bajo nitrógeno a 10°C se añadió hidruro de sodio sólido al 60% en peso sobre aceite mineral (0,764 g, 19,10 mmol) en una vez. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 20°C y se agitó durante 45 min. Se enfrió la reacción hasta -78°C y se añadió n-butil-litio (14 ml, 35,0 mmol) gota a gota durante 15 min. Se agitó la reacción a -78°C durante 45 min. Se añadió triisopropilborato (10,6 ml, 45,7 mmol) gota a gota durante 15 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 20°C durante 1,5 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, (70 ml) y se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (70 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se ajustó hasta pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 2 N (cerca de 15 ml). Se extrajo la suspensión con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido naranja (1,33 g, 43,1%).

CL-EM: tr = 1,85 min, MH+ = 203

Producto intermedio 126**4-Bromo-2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

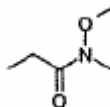
30 A una disolución de óxido de 2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4,10 g, 23,54 mmol), y anhídrido metansulfónico (8,20 g, 47,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (105 ml) agitada bajo nitrógeno a 20°C se añadió bromuro de tetrametilamonio (5,44 g, 35,3 mmol) en una vez. Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 18 h. Se vertió la reacción sobre agua (400 ml) y se agitó durante 1 h. La fase acuosa se ajustó hasta pH > 11 con hidróxido de sodio acuoso 10 N (cerca de 10 ml). Se agitó la suspensión durante 1 h. Se recogió el precipitado por filtración. Se secó el sólido en aire para dar el compuesto del título como un sólido naranja (3,628 g).

35

CL-EM: tr = 3,24 min, [MH+] = 237,239.

Producto intermedio 127

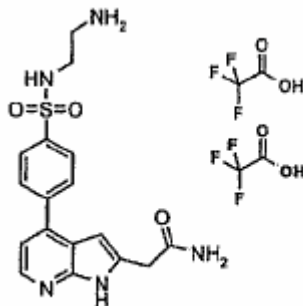
N-Metil-N-(metiloxi)propanamida



- 5 A una disolución con agitación de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (20,14 g, 0,206 mol) en agua (40 ml) a 0°C se añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio (42,9 g, 0,310 mol en 70 ml de agua) durante 9 minutos a de 0°C a 5°C. Se añadió diclorometano (60 ml) y se dejó que la mezcla se volviese a enfriar hasta 0°C. Se añadió entonces cloruro de propionilo (18,8 ml, 0,216 mol) en diclorometano (10 ml) gota a gota durante 37 min a de 0°C a 7°C. Se agitó la reacción a $1 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 35 minutos, después se dejó calentar hasta 20°C durante 15 minutos y se agitó a 20°C bajo nitrógeno durante la noche (16 horas). Se dejó que se separasen las fases. Se añadió agua adicional (10 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Entonces se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio (10 g). Se filtró y evaporó la mezcla. Se añadió tolueno (40 ml) y se evaporó la mezcla para eliminar aproximadamente la mitad del tolueno. Se añadió más tolueno y se filtró la mezcla. Después se concentró la mezcla a vacío para dar el compuesto del título (75%).

Ejemplo 1

Bis(trifluoroacetato) de 2-[4-(4-[(2-aminoetil)amino]sulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetamida

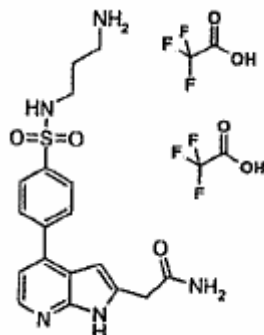


- 20 Se disolvió {2-[(4-[2-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonyl]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo en DCM:TFA (1:1, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó la reacción para dar el compuesto del título como una goma amarilla pálida (0,064 g).

MH+374, tr= 1,00 min

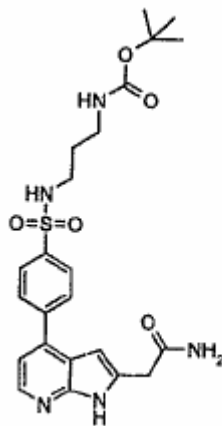
Ejemplo 2

Bis(trifluoroacetato) de 2-[4-(4-[(3-aminopropil)amino]sulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetamida



- 25 Se disolvió {3-[(4-[2-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonyl]amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo en DCM:TFA (1:1, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó la reacción para dar el compuesto del título como una goma amarilla pálida (0,050 g).

MH+388, tr= 1,91 min

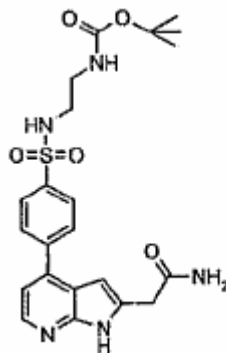
Ejemplo 3**{3-[(4-[2-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonil]amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**

5

Se trató (3-aminopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,4 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonato de pentafluorofenilo (0,4 mmol) con TEA (0,200 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 10 min. Se trató la mezcla con cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,008 g), carbonato de sodio (0,034 g) y 2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida (0,050 g) en dioxano/agua (5:1, 1 ml). Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 30 min. Se filtró la reacción, se lavó con metanol y después se purificó mediante MDAP.

10

MH+488, tr= 3,45 min

Ejemplo 4**(2-[(4-[2-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**

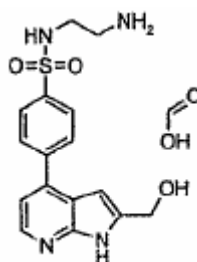
15

Se trataron (2-aminoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,4 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonato de pentafluorofenilo (0,4 mmol) con TEA (0,200 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 10 min. Se trató la mezcla con cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,008 g), carbonato de sodio (0,034 g) y 2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida (0,050 g) en dioxano/agua (5:1, 1 ml). Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 30 min. Se filtró la reacción, se lavó con metanol y se purificó mediante MDAP.

20

MH+474, tr= 3,27 min

Ejemplo 5**Ácido fórmico - N-(2-aminoetil)-4-[2-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (1:1)**

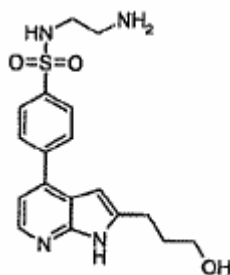


5 Se trató (2-[[4-(2-(hidroximetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenilsulfonyl]amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,210 g, 0,35 mmol) en cloroformo (2 ml) con ácido p-toluensulfónico (0,120 g, 0,63 mmol) y se calentó en un recipiente de mw sellado a 120°C durante 10 min (150 W). Se evaporó la suspensión y el residuo de goma se disolvió en hidróxido de potasio al 5% en metanol (4 ml) y se calentó en el mw a 120°C durante 5 min (potencia máxima 50 W). Se evaporó la suspensión resultante, se trató con agua (5 ml), se neutralizó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 5ml). Sólo se extrajeron 0,025 g en la fase orgánica de modo que se evaporó la fase acuosa y se purificó el residuo mediante MDAP para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,0125 g, 9%).

10 MH+347, tr= 1,91 min

Ejemplo 6

N-(2-aminoetil)-4-[2-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida



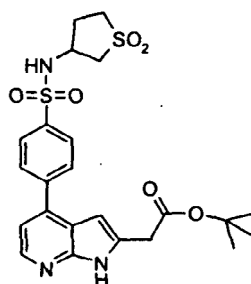
15 Se hidrogenó una disolución de ácido fórmico – N-(2-aminoetil)-4-[2-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (1:1) (0,012 g, 0,032 mmol) en metanol (1 ml) sobre paladio al 5% sobre carbono durante 4 h. Se filtró la suspensión a través de un cartucho de aminopropilo (500 mg) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,0021 g, 17%).

MH+375, tr= 2,04 min

Se recuperó una muestra impura (0,0045 g) lavando el cartucho con MeOH.NH₃ y dimetilformamida.

Ejemplo 7

[4-(4-[[1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil]amino]sulfonyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo



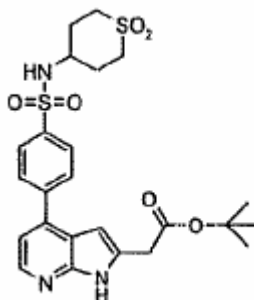
25 Se trataron 1,1-dióxido de tetrahidro-3-tiofenamina (0,8 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonato de pentafluorofenilo (0,360 g, 0,8 mmol) con TEA (0,400 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 20 min. Se trató la mezcla con cloruro de bis (difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,020 g), carbonato de sodio (0,068 g) y (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (0,250 g, 0,8 mmol) en

dioxano/agua (5:1, 2 ml). Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 30 min. Se filtró la reacción, se evaporó y se purificó mediante MDAP (usando un gradiente de agua / acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (0,183 g)

MH+506, tr= 3,00 min

5 **Ejemplo 8**

[4-(4-((1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)sulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo



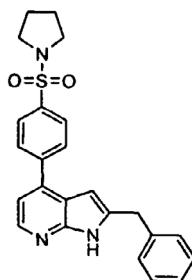
10 Se trataron clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina (0,8 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonato de pentafluorofenilo (0,360 g, 0,8 mmol) con TEA (0,400 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 20 min. Se trató la mezcla con cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,020 g), carbonato de sodio (0,068 g) y (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (0,250 g, 0,8 mmol) en dioxano/agua (5:1, 2 ml).

15 Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 30 min. Se filtró la reacción, se evaporó y se purificó mediante MDAP (usando un gradiente de agua / acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (0,111 g).

MH+520, tr= 2,90 min

Ejemplo 9

2-(Fenilmetil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



20 Se agitó una disolución de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,214 mmol) en THF (6 ml) a -78°C bajo nitrógeno y se trató con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0,118 ml, 0,235 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 1 hora a -78°C. Se calentó la reacción hasta 0°C usando un baño de hielo y se mantuvo esta temperatura durante 5 min. Se hizo volver la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió bromuro de bencilo (0,032 ml, 0,267 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota. Se mantuvo la reacción a -78°C durante 30 min y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche (18 h). Se extinguió la reacción con cloruro de amonio acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar 2-(fenilmetil)-1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina bruta. Se agitó una disolución de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,214 mmol) en THF (6 ml) a -78°C bajo nitrógeno y se trató con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0,214 ml, 0,428 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 2 h. a -78°C. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,056 ml, 0,47 mmol) en THF (0,5 ml). Se mantuvo la reacción a -78°C durante 1 hora, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche (18 h). Se extinguió la reacción con cloruro de amonio acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar 2-(fenilmetil)-1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cruda. Se repitió la reacción anterior en otro lote de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g,) para proporcionar un tercer lote de 2-(fenilmetil)-1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

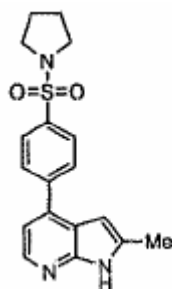
5 bruta. Se combinaron los tres lotes de 2-(fenilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina bruta y se purificaron usando FlashMaster II con 20 g de sílice eluyendo con EtOAc / ciclohexano, del 0% al 100% durante 20 min proporcionando 2-(fenilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina todavía impura. Se disolvió en dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), se trató entonces con hidróxido de sodio (30 mg). Se calentó la reacción en el Biotage Initiator por mw durante 30 min a 140°C. Se trató la reacción con más hidróxido de sodio (30 mg) y se calentó durante 1 hora más a 150°C. Se redujo la reacción a vacío, se acidificó hasta pH 8 con HCl, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para proporcionar el producto bruto (0,040 g) que se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (0,0108 g).

10 MH+418, tr= 3,46 min

Ejemplo 10

Ejemplo 10a

2-Metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



15 Se agitó una disolución de 1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,214 mmol) en THF (3ml) a -30°C bajo nitrógeno y se trató con LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0,214 ml, 0,428 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 40 min a -30°C y se añadió yoduro de metilo (0,080 ml, 1,28 mmol). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Se combinaron las

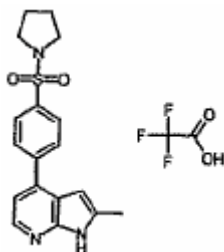
20 fases orgánicas, después se redujeron a vacío para proporcionar material bruto que se purificó usando FlashMaster II con 20 g de sílice eluyendo con del 0% al 100%, de EtOAc / ciclohexano durante 20 min para proporcionar 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,087 g, 70% de producto deseado). Éste se disolvió en dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml), después se trató con hidróxido de sodio (50 mg). Se calentó la reacción en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 40 min. Se redujo la reacción a vacío, se diluyó con agua (20 ml), se

25 acidificó hasta pH 9 con HCl y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (0,065 g) que se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (0,0089 g)

MH+342, tr= 3,05 min

Ejemplo 10b

30 Trifluoroacetato de 2-metil-4-(4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

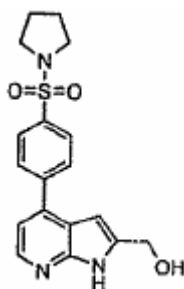


El ejemplo 10 b se preparó de forma similar al ejemplo 62.

CL-EM tr = 3,07 min, m/z = 342

Ejemplo 11

35 {4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin 2-il}metanol

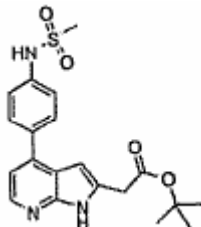


A una disolución de 1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,467 g, 1,0 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -40°C bajo nitrógeno se añadió LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (1,0 ml, 2,0 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 30 min a -40°C y se enfrió hasta -60°C. Se añadió paraformaldehído (0,045 g, 1,12 mmol) en una porción. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de cloruro de amonio acuoso y se redujeron a vacío para proporcionar un sólido naranja (0,450 g). Se purificaron mediante un cartucho de SPE de sílice (10 g) eluyendo con DCM hasta EtOAc al 10% en DCM. Se obtuvo {1-(fenilsulfonyl)-4-[4(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metanol como un aceite amarillo (0,040 g). Este material en dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) se trató con hidróxido de sodio (al 50% p/p, 0,5 ml, 6,2 mmol) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la reacción con HCl 2 M. y casi se evaporó hasta la sequedad. Se disolvió el residuo en DCM (20 ml) y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se evaporó para dar un sólido amarillo (0,140 g). Se purificó una parte de este material (0,040 g) mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (0,03 g, 10%),

MH+356, tr= 2,71 min

Ejemplo 12

(4-[4-[(Metilsulfonyl)amino]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo

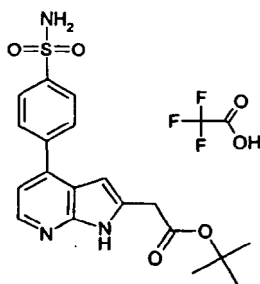


Se mezclaron (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (0,311 g, 1 mmol), ácido {4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}borónico (0,320 g, 1,5 mmol), carbonato de sodio (0,090 g) y cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,026 g) en dioxano/agua (5:1, 3 ml). Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 180°C durante 3 min. Se separó la mezcla entre DCM (50 ml) y agua (10 ml). Se evaporó la fase orgánica y se purificó mediante un cartucho de SPE de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0-50%) durante 1 hora. Se evaporó la fracción principal para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color mostaza (0,301 g).

MH+402, tr= 3,0 min

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de {4-[4-(aminosulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo

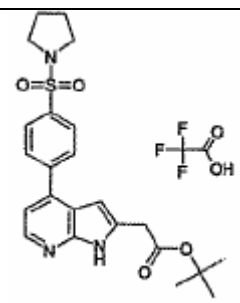


Se añadió una disolución de (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (31 mg, 0,1 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (1 ml) a un recipiente de mw que contenía fosfato de potasio (64 mg, 0,3 mmol) y complejo cloruro

de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio (II) - dinorbornilfosfina (0,3 mg, 0,5% en moles) y ácido [4-(aminosulfonyl)fenil]borónico (20 mg, 0,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 130°C en el mw durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó directamente en un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión y purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título como una goma amarilla.

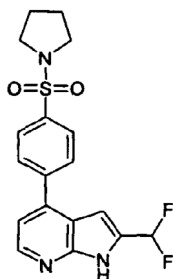
CL-EM TR= 3,08 min ES+ 401 m/z (MH)⁺

El ejemplo 14 se preparó de forma similar:

Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH+
14	 <p>Trifluoroacetato de {4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}acetato de 1,1-dimetiletilo</p>	3,42	442

Ejemplo 15

10 2-(Difluorometil)-4-[4(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



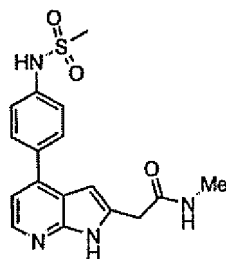
A una disolución de 1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (0,100 g, 0,20 mmol) en DCM anhidro (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió DeoxyFluor™ (0,075ml, 0,4 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se vertió la reacción con cuidado en carbonato de sodio acuoso y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporaron para dar 2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina bruta (0,120 g) como una goma naranja. A una disolución del material anterior (0,120 g, 0,1 mmol) en THF (3 ml) se añadió una disolución de TBAF en THF (1 M, 0,5 ml, 0,55 mmol). Se agitó la reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se evaporaron para dar un sólido marrón (0,100 g) que se purificó mediante MDAP. Se evaporaron las fracciones apropiadas para dar el compuesto del título como un sólido esponjoso de color crema (0,008 g).

MH+378, tr= 3,14 min

Ejemplo 16

25 Ejemplo 16a

N-metil-2-(4-[4-(metilsulfonyl)amino]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida

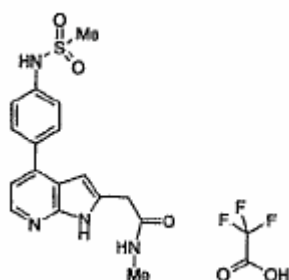


- 5 Se trataron 2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metilacetamida (0,14 mmol), ácido {4-[(metilsulfonil)amino]fenil}borónico (0,045 g, 0,21 mmol), carbonato de sodio (0,014 g) y cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,004 g) con dioxano/agua (5:1, 1 ml). Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 180°C durante 3 min. Se diluyó la reacción con DCM (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). Se evaporó la fase orgánica y se purificó mediante MDAP. Se evaporó el pico principal para dar el compuesto del título como un sólido color crema (0,005 g).

MH+359, tr= 2,26 min

Ejemplo 16b

- 10 **Trifluoroacetato de N-metil-2-(4-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida**

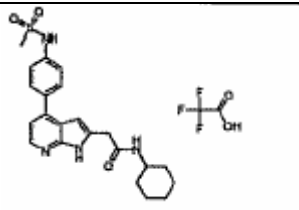
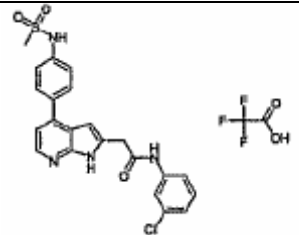
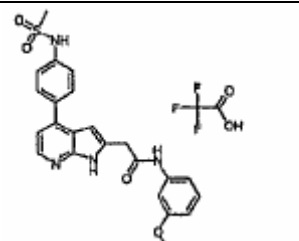
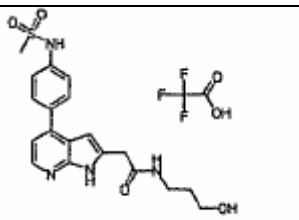


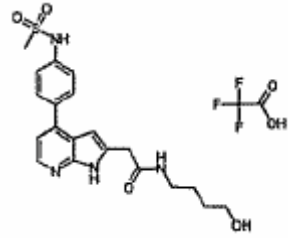
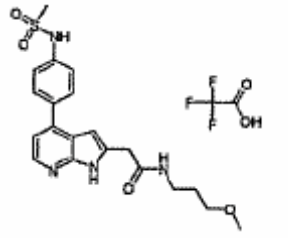
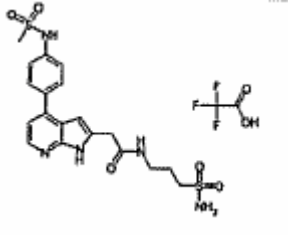
- 15 Se combinaron ácido (4-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético (0.05 mmol, 17,3 mg), HATU (0,05 mmol 19.0 mg) y DIPEA (0,15 mmol, 30 µl) en DMF (300 µl) y se dejaron durante 5 min. Se añadió entonces metilamina (0,1 mmol, 3,1 mg) en DMF (100 µl) y se dejaron las mezclas de reacción durante 20 h. La purificación por HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

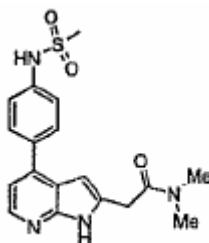
CL-EM TR= 2,39 min ES+ 359 (MH⁺)

Los ejemplos de 17 a 24 se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH+
17	<p>Trifluoroacetato de N-(4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}fenil)metansulfonamida</p>	2,53	399

<p>18</p>	 <p>Trifluoroacetato de N-ciclohexil-2-(4-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida</p>	<p>2,86</p>	<p>427</p>
<p>19</p>	 <p>Trifluoroacetato de N-(3-clorofenil)-2-(4-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida</p>	<p>3,17</p>	<p>455</p>
<p>20</p>	 <p>Trifluoroacetato de N-[3-(metiloxi)fenil]-2-(4-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida</p>	<p>2,93</p>	<p>451</p>
<p>21</p>	 <p>Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipropil)-2-(4-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida (sal)</p>	<p>2,39</p>	<p>403</p>

22	 <p>Trifluoroacetato de N-(4-hidroxipropil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)acetamida (sal)</p>	2,35	417
23	 <p>Trifluoroacetato de N-[3-(metiloxi)propil]-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)acetamida</p>	2,4	417
24	 <p>Trifluoroacetato de N-[3-(aminosulfonil)propil]-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)acetamida</p>	2,35	466

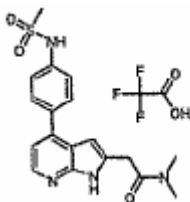
Ejemplo 25**Ejemplo 25a****N,N-Dimetil-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)acetamida**

5

Se trataron 2-(4-bromo-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (0,14 mmol), ácido {4-[(metilsulfonil)amino]fenil}borónico (0,0458, 0,21 mmol), carbonato de sodio (0,014 g) y cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,004 g) con dioxano/agua (5:1, 1 ml). Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 180°C durante 3 min. Se diluyó la reacción con DCM (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). Se evaporó la fase orgánica y se purificó mediante MDAP. Se evaporó el pico principal para dar el compuesto del título como una goma marrón (0,014 g).

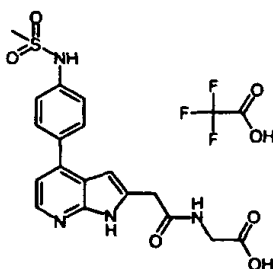
10

MH+373, tr= 2,33 min

Ejemplo 25b**Trifluoroacetato de N,N-dimetil-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida**

Se preparó el ejemplo 25b de forma similar al ejemplo 16b.

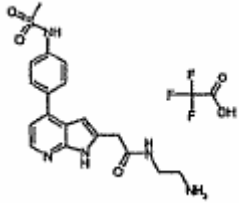
5 CL-EM tr = 2,38 min, m/z MH⁺ = 373

Ejemplo 26**Trifluoroacetato de N-[(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetil]glicina**

10 Se combinaron ácido (4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético (0,05 mmol, 17,3 mg), HATU (0,05 mmol 19,0 mg) y DIPEA (0,15 mmol, 30 µl) en DMF (300 µl) y se dejó en reposo durante 5 min. Se añadió entonces éster de terc-bu-glicina (0,1 mmol, 13,0 mg) como una disolución en DMF (100 µl) y la mezcla de reacción se dejó durante la noche. La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio N-[(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetil]glicinato de 1,1-dimetiletilo. A éste se añadió CHCl₃ (200 µl) y se dejó reposar la disolución durante 2 h. La concentración mediante reducción de la presión dio el compuesto del título (0,001 g).

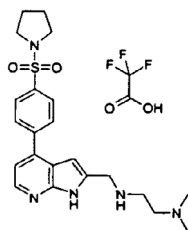
15 TR= 2,32 min m/z = 403 ES+ (MH⁺)

El ejemplo 27 se preparó de forma similar a partir de ácido (4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acético:

Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH ⁺
27	 <p>Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida</p>	2,05	388

Ejemplo 28

20 **Trifluoroacetato de N,N-dimetil-N'-{(4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2 il)metil)-1,2-etanodiamina**

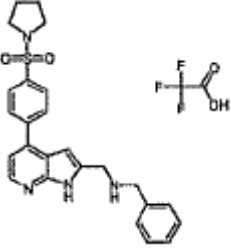
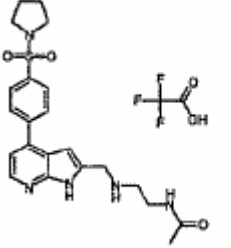
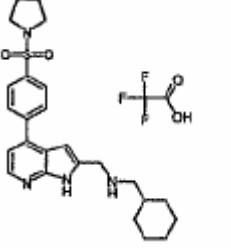
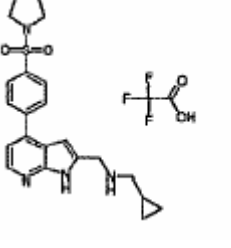


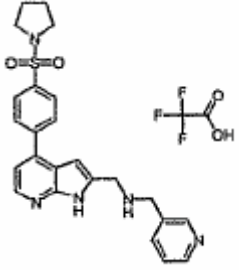
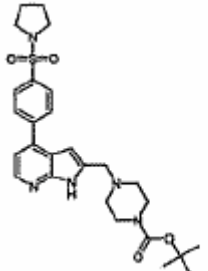
5 Se añadió 1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (0,1 mmol, 42,12 mg) como una disolución en THF (200 μ l) a N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (0,1 mmol, 9 mg) en THF (300 μ l), se dejó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,425 mmol, 89,8 mg) como una disolución en DCM (400 μ l) y se dejó durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró mediante disminución de la presión. Se añadieron MeOH (1 ml) y NaOH (6 M, 100 μ l) y se dejó bajo reflujo durante 2 h. Se neutralizó con HCl (5 M, 200 μ l) seguido por purificación sobre un cartucho SCX (1 g) eluyendo en primer lugar con MeOH y después disolución de NH_3/MeOH . La concentración mediante reducción de la presión y purificación adicional por HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

10 CL-EM TR= 2,12 min, ES+ 428 (MH^+)

Los ejemplos 29 a 37 se prepararon de forma similar a partir de 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído:

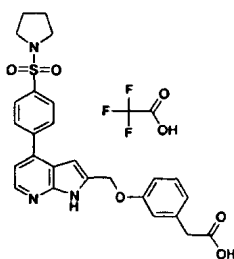
Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH^+
29	<p>Trifluoroacetato de 1'-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1,4'-bipiperidina</p>	2,06	508
30	<p>Trifluoroacetato de N-etil-N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-1-propanamina</p>	2,33	427
31	<p>Trifluoroacetato de 1-metil-N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-4-piperidinamina</p>	1,98	454

32	 <p>Trifluoroacetato de (fenilmetil)((4-[4-(1-pirrolidinilsulfoni)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)amina</p>	2,51	447
33	 <p>Trifluoroacetato de N-2[(4-[4-(1-pirrolidinilsulfoni)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil]aminoetil)acetamida</p>	2,2	442
34	 <p>Trifluoroacetato de (ciclohexilmetil)((4-[4-(1-pirrolidinilsulfoni)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)amina</p>	2,55	453
35	 <p>Trifluoroacetato de (ciclopropilmetil)((4-[4-(1-pirrolidinilsulfoni)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)amina</p>	2,31	411

36	 <p>Trifluoroacetato de (3-piridinilmetil)((4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)amina</p>	2,26	448
37	 <p>4-((4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo</p>	2,72	526

Ejemplo 38**Trifluoroacetato del ácido 3-[[4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]oxifenil]acético**

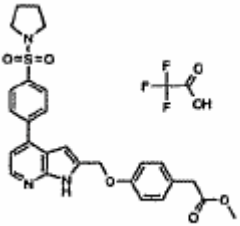
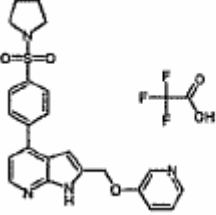
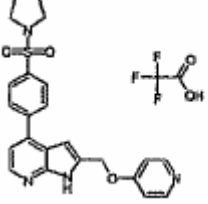
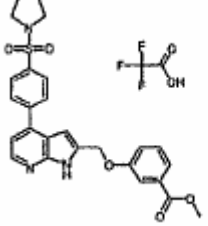
5

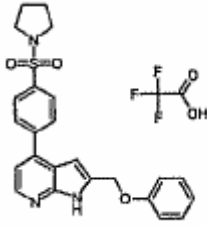
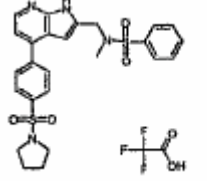
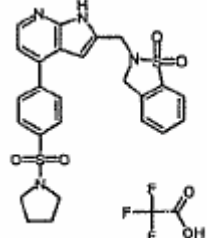
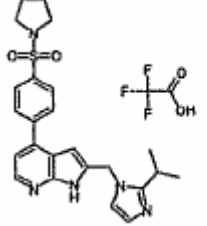
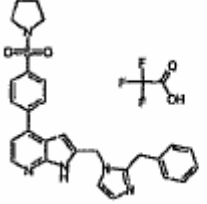


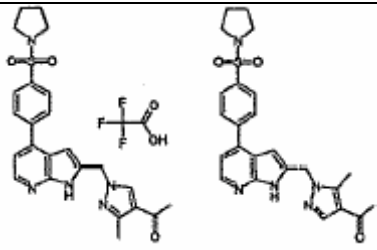
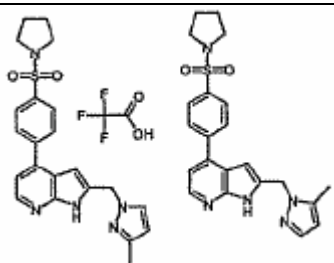
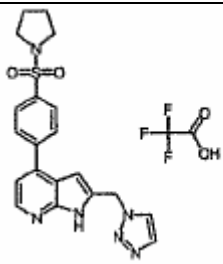
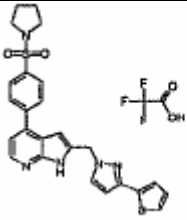
Se trató una disolución de ácido (3-hidroxifenil)acético (30 mg, 0,2 mmol) en THF anhidro (300 μ l) con una disolución de t-butoxido de potasio (1 M en THF, 200 μ l). Se dejó la mezcla de reacción en reposo a 20°C durante 5 min. Antes de la adición de una disolución de metanosulfonato de {1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metilo (38 mg, 0,066 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 2 h. Antes de calentar a 100°C durante 5 min en el microondas. Se aplicó el producto directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 1% en acetonitrilo. La concentración mediante reducción de la presión y purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título (0,0023 g).

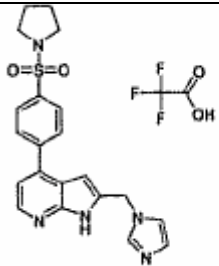
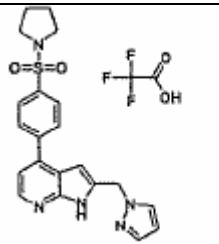
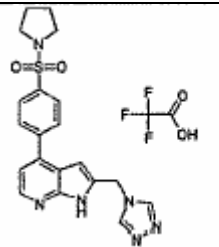
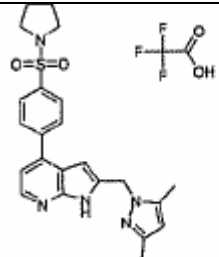
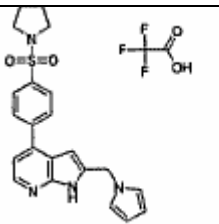
CL-EM TR= 3,27min ES+ 491 m/z (MH)⁺

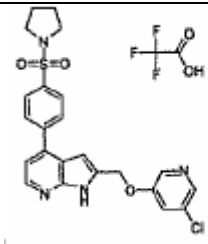
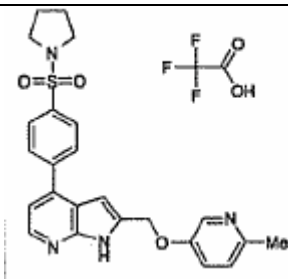
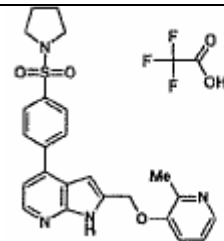
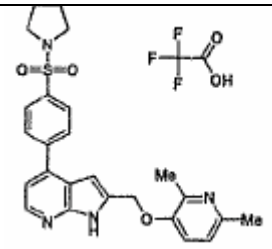
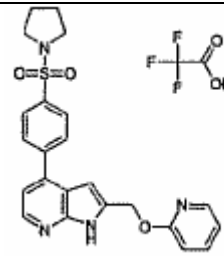
15 Los ejemplos 39 a 61 se prepararon de forma similar:

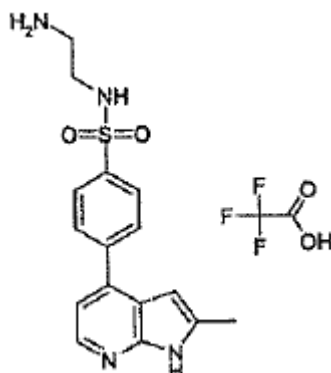
Ejemplo	Compuesto	CL-EM TR, min	m/z MH+
39	 <p data-bbox="454 638 1029 728">Trifluoroacetato de 4-((4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo(2,3-b)piridin-2-il)metil)oxi]fenil]acetato de metilo</p>	3,38	506
40	 <p data-bbox="454 996 1029 1064">Trifluoroacetato de 2-[(3-piridiniloxy)metil]-4-[4(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,94	435
41	 <p data-bbox="454 1321 1029 1388">Trifluoroacetato de 2-[(4-piridiniloxy)metil]-4-[4(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,99	435
42	 <p data-bbox="454 1668 1029 1747">Trifluoroacetato de 3-((4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)oxi]benzoato de metilo</p>	3,48	492

43	 <p>Trifluoroacetato de 2-[(feniloxi)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	3,49	434
44	 <p>Trifluoroacetato de N-metil-N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil}bencenosulfonamida</p>	3,34	511
45	 <p>Trifluoroacetato de 1,1-dióxido de 2-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil}-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol</p>	3,21	509
46	 <p>Trifluoroacetato de 2-({2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,39	449
47	 <p>Trifluoroacetato de 2-({2-(fenilmetil)-1H-imidazol-1-il)metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,51	497

48	 <p>Trifluoroacetato de 1-[5-metil-1-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il]etanona : trifluoroacetato de 1-[3-metil-1-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3b]piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il]etanona 40:60</p>	3,06	421
49	 <p>Trifluoroacetato de 2-[(3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina : trifluoroacetato de 2-[(5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 60:40</p>	2,98	463
50	 <p>Trifluoroacetato de 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,81	408
51	 <p>Trifluoroacetato de 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-[[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	3,37	489

52	 <p>Trifluoroacetato de 2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,34	408
53	 <p>Trifluoroacetato de 2-(1H-pirazol-1-ilmetil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,97	408
54	 <p>Trifluoroacetato de 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,75	409
55	 <p>Trifluoroacetato de 2-[3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilmetil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	3,12	436
56	 <p>Trifluoroacetato de 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-pirrol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	3,27	407

57	 <p>Trifluoroacetato de 2-[[5-cloro-3-piridinil]oxi]metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	3,27	469
58	 <p>Trifluoroacetato de 2-[[6-metil-3-piridinil]oxi]metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,72	449
59	 <p>Trifluoroacetato de 2-[[2-metil-3-piridinil]oxi]metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,64	449
60	 <p>Trifluoroacetato de 2-[[2,6-dimetil-3-piridinil]oxi]metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,49	463
61	 <p>Trifluoroacetato de 2-[[2-piridinil]oxi]metil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,81	435

Ejemplo 62**Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida**

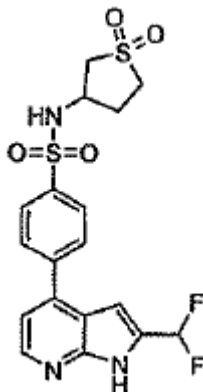
5 Se añadió una disolución de 4-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (21 mg, 0,1 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (0,5 ml) a un recipiente de mw que contenía fosfato de potasio (64 mg, 0,3 mmol) y complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) - dinorbornilfosfina (0,3 mg, 0,5% en moles). Se añadió una disolución de 2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (64 mg, 0,15 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (0,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 130°C en el mw durante 30 min. Se trató la mezcla de reacción con KF al 40% soportado sobre alúmina (220 mg, 0,15 mmol) y se calentó a 130°C en el mw durante 15 min. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión y purificación mediante HPLC dirigido por masa seguido por evaporación de nuevo a partir de CHCl₃:TFA 1:1 (1 ml) dio el compuesto del título (0,0148 g).

CL-EM TR= 1,99 min ES+ 330 m/z (MH)⁺

El ejemplo 63 se preparó de forma similar:

Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z
63	<p>Trifluoroacetato de N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida</p>	2,59	420

15

Ejemplo 64**4-[2-Difluorometil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida**

5 Se añadió a una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbaldehído (0,420 g, 1,15 mmol) en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno DeoxyFluor™ (0,64 ml, 3,48 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se dejó reposar durante la noche. Se vertió la reacción cuidadosamente en bicarbonato de sodio saturado acuoso. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y cloruro de amonio acuoso, se secó usando un separador de fases y se evaporó para dar un sólido amarillo que contenía una gran cantidad de cloruro de amonio. Esto se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó bien con HCl 1 M (2 x 20 ml) seguido por agua (2 x 20 ml). Se filtraron los extractos orgánicos combinados a través de un separador de fases y se evaporaron hasta la sequedad para dar 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,380 g, 85%) como un sólido amarillo.

15 Se agitaron 4-bromo-2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,077 g, 0,2 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (0,100 g, 0,25 mmol), cloruro de bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio II (0,010 g) y carbonato de sodio (0,042 g, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml) a 120°C en el Biotage Initiator por mw durante 40 min. Se añadieron DCM (50 ml) y salmuera (20 ml). Se evaporó la capa de DCM hasta la sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía (5 g de sílice, cartucho de SPE) usando DCM hasta EtOAc al 10% en DCM hasta EtOAc al 20% en DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron para dar 4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida como una espuma amarilla (0,065 g, 56%).

25 Se añadió a una disolución de 4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida (0,070 g, 0,12 mmol) en THF seco (3 ml) una disolución de TBAF en THF (1 M, 0,2 ml, 0,2 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Se añadieron DCM (20 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (separador de fases) y se evaporaron para dar un sólido naranja (0,025 g) que se purificó mediante MDAP (usando un gradiente de agua /acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,004 g, 8%).

MH+442 tr= 0,86 min

Ejemplo 64 - Enantiómero 1

30 **4-[2-(Difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida - Enantiómero 1**

Se separó 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida en los enantiómeros individuales usando el siguiente procedimiento:

35 Procedimiento preparativo: MeOH (+ 0,1% de TEA, + 0,1% de HOAc), caudal = 20,0 ml/min, columna 22,1 mm de DI x 25 cm, Chirobiotic "TAG", tr (min) isómero 1, 8 min, tiempo de ejecución total 20 min.

Procedimiento analítico: MeOH (+0,1% de TEA + 0,1 % de HOAc), caudal = 1,0 ml/min, columna 4,6 mm de DI x 25 cm, Chirobiotic "TAG". Tr (min) 4,88. CL-EM = tr = 0,91 min, MH+ = 442

Ejemplo 64 Enantiómero 2

40 **4-[2-(Difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida - Enantiómero 2**

Se separó 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida en los

enantiómeros individuales usando el siguiente procedimiento:

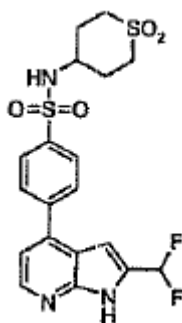
Procedimiento preparativo: MeOH (+0,1% de TEA, +0,1% de HOAc), caudal = 20,0 ml/min, columna 22,1 mm de DI x 25 cm, Chirobiotic "TAG", tr (min) isómero 2, 15 min, tiempo de ejecución total 20 min.

5 Procedimiento analítico: MeOH (+0,1% de TEA, +0,1% de HOAc), caudal = 1,0 ml/min, columna 4,6 mm de DI x 25 cm, Chirobiotic "TAG". Tr (min) 8,39.

CL-EM = tr = 0,91 min, MH+ = 442

Ejemplo 65

4-[2-(Difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)benzenosulfonamida



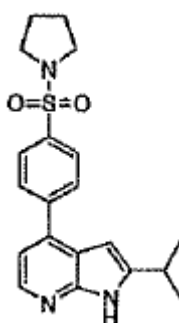
10 Se añadió a una disolución de 4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)benzenosulfonamida (0,090 g, 0,15 mmol) en THF seco (3 ml) una disolución de TBAF en THF (1 M, 0,2 ml, 0,2 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Se añadió DCM (20 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron para dar una goma (0,050 g) que se purificó mediante MDAP para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,0046 g, 7%).

15

MH+456, tr= 0,86 min

Ejemplo 66

2-(1-Metiletil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo(2,3-b)piridina



20 Se disolvió 2-(1-metiletil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,037 g, 0,073 mmol) en metanol (1,5 ml) y dimetilformamida (0,4 ml). Se redujo el material usando el cubo H (velocidad de flujo fijada a 1 ml/min, lleno con H₂, sin calentamiento). Se redujo la primera fracción recogida para dar 2-(1-metiletil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,015 g). Debido a la escasa solubilidad, el producto se lavó completamente usando dimetilformamida al 10% en metanol y se eluyó algo más de producto (0,010 g).

25

Se disolvió 2-(1-metiletil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,015 g) en THF (2 ml) y se trató con hidróxido de potasio en polvo (0,010 g). Se agitó la reacción durante 2 h. Se trató la reacción con hidróxido de sodio 5 M (0,150 ml) y metanol (1 ml) y la solubilidad mejoró. Se agitó la reacción durante 1 hora más (algo de producto desprotegido) y durante la noche (18 h). Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto. Se disolvió 2-(1-metiletil)-1-(fenilsulfonyl)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,010 g) en THF (2 ml) y se trató con hidróxido de potasio en polvo (0,010 g). Se agitó la reacción durante 2 h. Se trató la reacción con hidróxido de

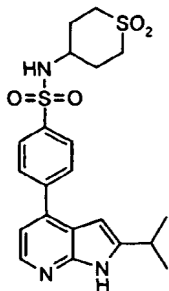
30

sodio 5 M (0,150 ml) y metanol (1 ml) y la solubilidad mejoró. Se agitó la reacción durante 1 hora más (producto principalmente desprotegido) y durante la noche (18 h). Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto. Los dos lotes de material bruto se combinaron y se purificaron mediante placa preparativa de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,0055 g).

MH+370, tr = 3,32 min

Ejemplo 67

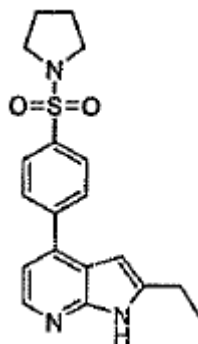
N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida



10 Se redujo N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)-4-[2-(1-metiletil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (0,066 g, 0,112 mmol) en metanol (1,75 ml) y dimetilformamida (0,5 ml) usando el cubo H (velocidad de flujo fijada a 1 ml/min, lleno de H₂, sin calentamiento). Se usaron dimetilformamida al 10% en metanol y dimetilformamida al 70% en metanol como disolvente para lavar completamente los productos. Se redujo la primera fracción a vacío para dar N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)-4-[2-(1-metiletil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (0,048 g). Se disolvió este material en THF (2 ml) y se trató con hidróxido de potasio en polvo (0,022 g). Se agitó la reacción durante 2 h. Se trató la reacción con hidróxido de sodio 5 M (0,200 ml) y metanol (1 ml) y la solubilidad mejoró. Se agitó la reacción durante 1 hora más y se dejó durante la noche (18 h). Se vertió la reacción en agua (20 ml), se acidificó hasta pH 8 con HCl y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se redujeron a vacío para dar el material bruto (0,043 g) que se purificó mediante MDAP (usando un gradiente de agua / acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%). Se redujeron las fracciones que contenían el producto a vacío para dar material (0,011 g) que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,0035 g). MH+ 448, tr= 2,86 min

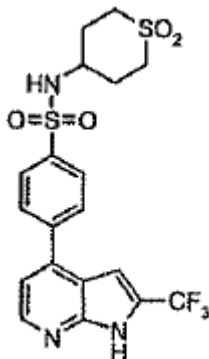
Ejemplo 68

2-Etil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



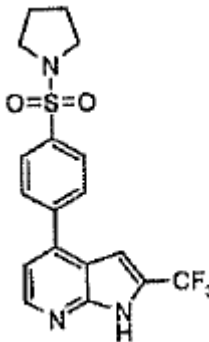
25 Se disolvió 2-etil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,017 g, 0,048 mmol) en metanol (1 ml) y dimetilformamida (0,2 ml). Se redujo el material usando el cubo H, el disolvente utilizado para lavar totalmente el producto fue dimetilformamida al 10% en metanol. Se redujo la segunda fracción recogida para proporcionar (0,006 g). Se redujo la tercera fracción recogida para proporcionar (0,0025 g). Los 2 lotes del material se combinaron y se purificaron mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc dos veces. Se eliminó el producto de la placa y se extrajo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,0044 g).

MH+356, tr= 3,20 min

Ejemplo 69**N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

5 Se agitó 4-cloro-2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,070 g, 0,3 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (0,100 g, 0,24 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio II (0,010 g, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (0,028 g, 0,23 mmol) en dioxano-agua (2 ml) a 190°C en el Biotage Initiator por mw durante 10 min. La reacción se filtró, se evaporó y después se disolvió en DCM:metanol 9:1 (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se añadió sílice y después se evaporó. Se colocó la sílice seca en un cartucho de SPE de sílice (20 g) y se eluyó con DCM:EtOAc 7:3
10 seguido por DCM:metanol 9:1. La fracción principal se evaporó, se trituroó con metanol caliente y se obtuvo el compuesto del título como un sólido beis en filtración (0,030 g, 26%).

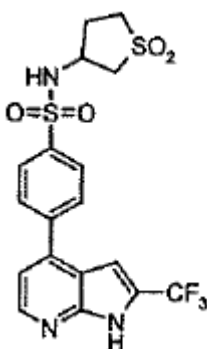
MH+ 474, tr = 2,9 min

Ejemplo 70**4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

15 Se agitó 4-cloro-2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,070 g, 0,3 mmol), ácido [4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]borónico (0,120 g, 0,47 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio II (0,010 g, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (0,028 g, 0,23 mmol) en dioxano-agua (2 ml) a 190°C en el Biotage Initiator por mw durante 5 min. Se filtró la reacción, y se lavó el papel de filtro con DCM:metanol 9:1 (10 ml). Se diluyó el filtrado con DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se trató la fase orgánica con Fluorosil y se evaporó. El material se sometió a cromatografía sobre un cartucho de SPE de sílice y se eluyó con EtOAc-DCM (0% - 25% durante 40 min). Se evaporó la fracción principal para dar el compuesto del título como un sólido blanco que se lavó con metanol (0,030 g, 25%).

MH+ 396, tr = 3,3 min

Ejemplo 71**N-(1,1-Dioxidotetrahydro-3-tienil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

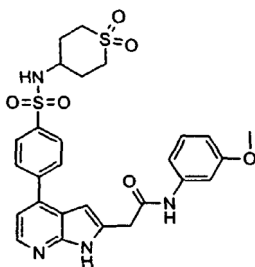


5 Se agitó 4-cloro-2-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,070 g, 0,3 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (0,200 g, 0,50 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio II (0,010 g, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (0,028 g, 0,23 mmol) en dioxano-agua (2 ml) a 190°C en el Biotage Initiator por mw durante 10 min. Se filtró la reacción, y se lavó el papel de filtro con DCM:metanol 9:1 (10 ml). Se diluyó el filtrado con DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se trató la fase orgánica con Fluorosil y se evaporó. El material se sometió a cromatografía sobre un cartucho de SPE de sílice y se eluyó con EtOAc-DCM (0% - 30%) y después con DCM:metanol 9:1. Se evaporó la fracción principal y se trituró con metanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido beis (0,013 g, 9%).

10 MH-458, tr = 0,94 min

Ejemplo 72

2-[4-(4-[[1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]amino]sulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida

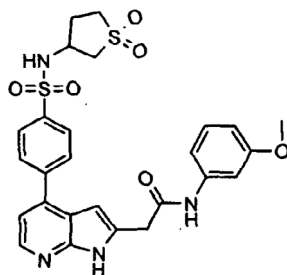


15 Se trataron 2-(4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida (0,050 g, 0,14 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (0,070 g, 0,168 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,004 g) y carbonato de sodio (0,014 g, 0,132 mmol) con dioxano:agua 5:1 (1 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 180°C durante 10 min. La reacción fue incompleta y se calentó a 180°C durante 3 min y de nuevo durante 3 min a 180°C. Se evaporó la disolución y se trituró el sólido con agua. Se secó el sólido a vacío y se purificó mediante SPE de sílice eluyendo con DCM - EtOAc (0% - 40%) y DCM - MeOH (5% - 10%). Se recogió la fracción principal y se evaporó para dar una goma marrón que se cristalizó en MeOH para dar un sólido color beis (0,020 g, 25%).

MH+ 569, tr = 0,91 min

Ejemplo 73

25 2-[4-(4-[[1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil]amino]sulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida

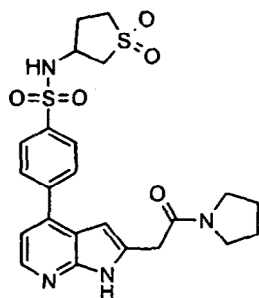


5 Se trataron 2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-[3-(metiloxi)fenil]acetamida (0,050 g, 0,14 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (0,070 g, 0,174 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,004 g) y carbonato de sodio (0,014 g, 0,132 mmol) con dioxano:agua 5:1 (1 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 180°C durante 10 min. La reacción fue incompleta y se calentó a 180°C durante 10 min y de nuevo durante 30 min a 180°C. Se preabsorbió la reacción sobre sílice y se purificó mediante SPE de sílice eluyendo con DCM - MeOH (3% - 10%). Se evaporó la fracción principal para dar una goma marrón (0,018 g). Esta se purificó mediante MDAP y se evaporó el pico principal para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,006 g, 8%).

10 MH⁺ 555, tr = 0,91 min

Ejemplo 74

N-(1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}benzenosulfonamida



15 Se trataron 4-bromo-2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,31 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (0,200 g, 0,5 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,010 g) y carbonato de sodio (0,028 g, 0,264 mmol) con dioxano:agua (5:1, 2 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 190°C durante 10 min. La reacción se filtró, se evaporó y se purificó dos veces mediante MDAP. Se evaporó la fracción principal para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,018 g, 11%)

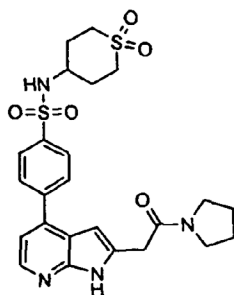
20

MH⁺ 503, tr = 2,53 min

Ejemplo 75

Ejemplo 75a

25 **N-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}benzenosulfonamida**

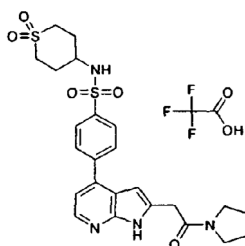


5 Se trataron 4-bromo-2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,31 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (0,200 g, 0,48 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,010 g, 0,012 mmol) y carbonato de sodio (0,028 g, 0,264 mmol) con dioxano:agua (5:1, 2 ml) y se calentaron en el Biotage Initiator por mw a 190°C durante 10 min. La reacción se filtró, el filtrado se evaporó y se purificó mediante MDAP. Se recogió la fracción principal y se evaporó para dar un sólido naranja oscuro (0,083 g). Este sólido volvió a purificarse mediante MDAP y las fracciones principales se evaporaron, se trituraron en MeOH y se secó el sólido beis para dar el compuesto del título (0,018 g, 11 %).

10 MH+ 517, tr=0,81 min

Ejemplo 75b

Trifluoroacetato de N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}benzenosulfonamida

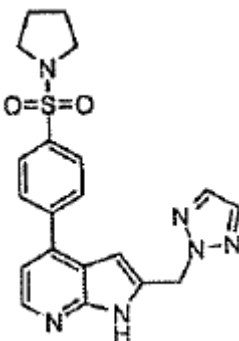


15 El ejemplo 75b se preparó de forma similar al ejemplo 91.

CL-EM tr = 2,49 min, m/z MH⁺ = 517

Ejemplo 76

4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



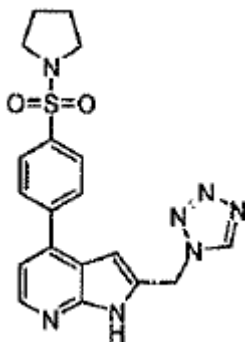
20 A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite; 0,005 g, 0,12 mmol) en DMF seco (1 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió triazol (0,01 ml, 0,17 mmol) en una porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió metanosulfonato de {1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metilo (0,050 g, 0,09 mmol) en una porción, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h y se dejó reposar durante la noche. Se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Se evaporaron los extractos orgánicos combinados para dar una mezcla bruta de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-

5 pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,060 g). Se trató la mezcla bruta de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H,1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,060 g) en MeOH (2 ml) con hidróxido de sodio 2 M (2 ml) y se calentó en el Biotage Initiator por mw a 80°C durante 15 min. Se evaporó la reacción hasta la sequedad, se añadió DMSO (1 ml) y la purificación mediante MDAP dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,0018 g).

MH+ 409, tr = 2,95 min

Ejemplo 77

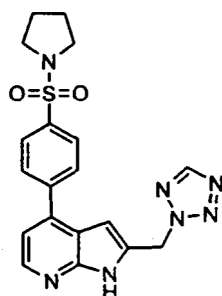
4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



10

Ejemplo 78

4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



15 A hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite; 0,015 g, 0,38 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadió tetrazol (0,030 g, 0,42 mmol) en una porción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras 10 min se añadió metanosulfonato de [4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metilo (0,1 g, 0,22 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron DCM (20 ml) y agua (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml) y se evaporaron para dar una mezcla bruta de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como una goma marrón (0,100 g). Se calentaron 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,24 mmol), ácido [4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]borónico (0,067 g, 0,26 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,010 g, 0,012 mmol) y carbonato de sodio (0,050 g, 0,48 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 1 hora. Se añadieron DCM (50 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml). Se evaporaron las fases orgánicas combinadas para dar una mezcla bruta de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como una goma marrón oscuro (0,100 g, 81%). A una disolución de la mezcla de 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,18 mmol) en THF (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 3 M (0,1 ml) en MeOH y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (3 ml) y se evaporó la mezcla hasta la sequedad. Se trituró el sólido con DMSO y se purificó la disolución de DMSO resultante mediante MDAP.

35 Se obtuvo 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido marrón (0,0058 g, 8%).

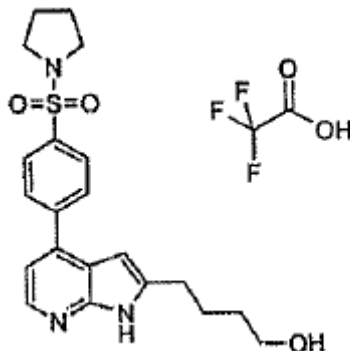
MH+ 410, tr = 0,92 min

Se obtuvo 4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-2-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina como un sólido blanco (0,0068 g, 9%).

MH+ 410, tr =0,96 min

Ejemplo 79

5 **Trifluoroacetato de 4-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-butanol**



10 Se colocó una disolución de 4-[4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-3-butin-1-ol (15 mg, 0,04 mmol) en metanol:EtOAc 1:1 bajo una atmósfera de nitrógeno antes de la adición de paladio al 10% sobre carbono (10 mg). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a 22°C durante 1,5 h. Se aplicó la mezcla de reacción a un cartucho de aminopropilo (1 g), preacondicionado con cloroformo (2 ml). Se eluyó el compuesto del título bruto con cloroformo:metanol (2 x 2 ml) y se concentró mediante reducción de la presión. La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

CL-EM TR = 2,88 min ES+ 398 m/z (MH) +

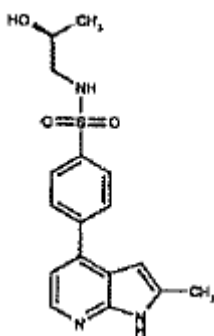
El ejemplo 80 se preparó de forma similar:

Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH+
80	<p>Ácido 4-[(3-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-2-propin-1-il)oxi]benzoico</p>	3,41	506

15 **Ejemplo 81**

Ejemplo 81a

N-[(2S)-2-Hidroxiopropil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida

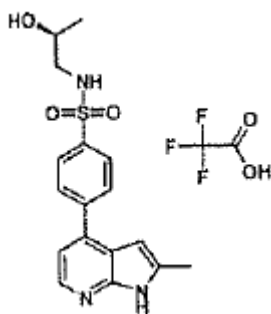


El ejemplo 81a se preparó de forma similar al ejemplo 195.

CL-EM tr = 2,53 min, MH+ = 346

Ejemplo 81b

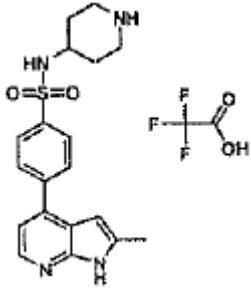
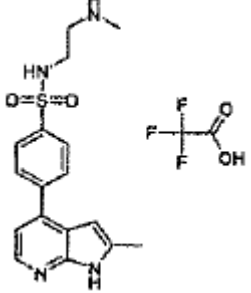
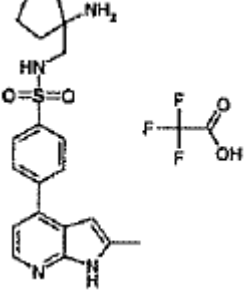
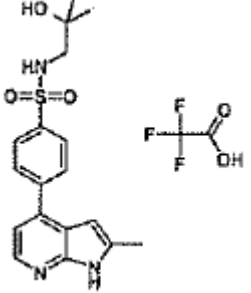
5 Trifluoroacetato de N-[(2S)-2-Hidroxipropil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida

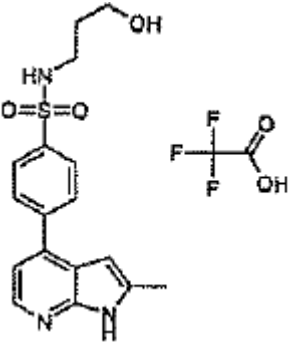
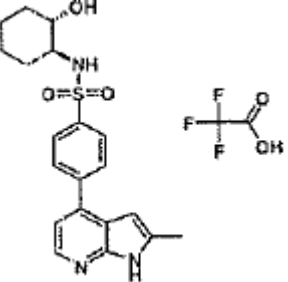
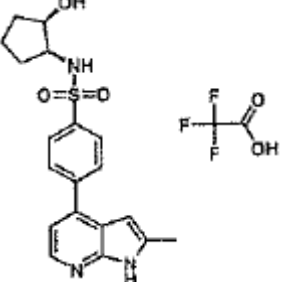
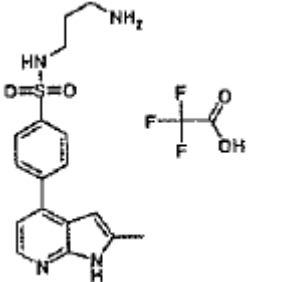


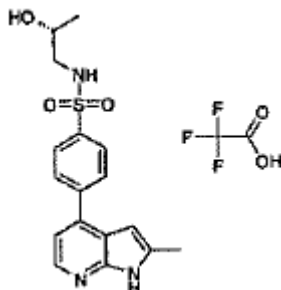
Se calentaron (2S)-1-amino-2-propanol (33,75 mg, 0,45 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonato de pentafluorofenilo (191 mg, 0,425 mmol) y TEA (200 μ l) en un mw a 120°C durante 10 min. El producto (CL-EM TR = 2,49 min ES+ 346 m/z (MH)⁺) se usó bruto. Se añadió una disolución de 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (35 mg, 0,1 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (0,5 ml) a un recipiente de mw que contenía fosfato de potasio (64 mg, 0,3 mmol) y el complejo de cloruro de 2'(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (0,3 mg, 0,5% en moles). Se añadió una disolución de ácido [4-(((2S)-2-hidroxipropil)amino)sulfonil]fenil]borónico bruto (~0,25 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C en el mw durante 30 min. Se trató la mezcla de reacción con KF al 40% soportado sobre alúmina (220 mg, 0,15 mmol) y se calentó a 120°C en el mw durante 10 min. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión seguido por tratamiento con una disolución de DCM:TFA, 1:1 y la concentración de nuevo mediante reducción de la presión proporcionó el producto bruto. La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

20 CL-EM TR = 2,58 min ES+ 346 m/z (MH)⁺

Los ejemplos 82 a 89 se prepararon de forma similar:

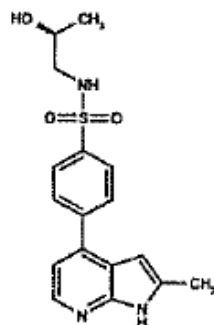
Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH+
82	 <p data-bbox="399 779 994 840">Trifluoroacetato de 4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-4-piperidinilbencenosulfonamida</p>	2,17	371
83	 <p data-bbox="399 1182 994 1243">Trifluoroacetato de N-[2-(metilamino)etil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,50	346
84	 <p data-bbox="399 1585 994 1646">Trifluoroacetato de N-[(1-aminociclopentil)metil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,21	385
85	 <p data-bbox="399 1989 994 2049">Trifluoroacetato de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,65	360

86	 <p>Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,54	346
87	 <p>Trifluoroacetato de N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,83	386
88	 <p>Trifluoroacetato de N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,70	372
89	 <p>Trifluoroacetato de N-(3-aminopropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida</p>	2,13	345

Ejemplo 90**Ejemplo 90a****Trifluoroacetato de N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida**

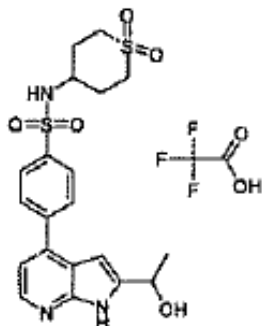
- 5 El ejemplo 90a se preparó de forma similar al ejemplo 81b.

CL-EM tr = 2,56 min, m/z MH+ = 346

Ejemplo 90b**N-[(2R)-2-Hidroxiopropil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida**

- 10 Xxx El ejemplo 90b se preparó de forma similar al ejemplo 195.

CL-EM tr = 2,53 min, MH+ = 346

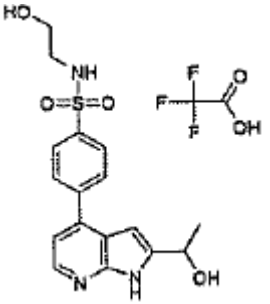
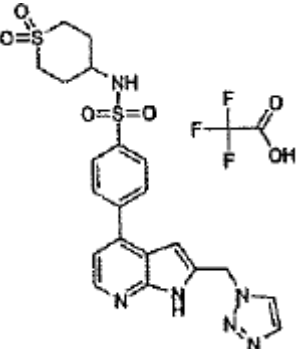
Ejemplo 91**Trifluoroacetato de N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-hidroxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida**

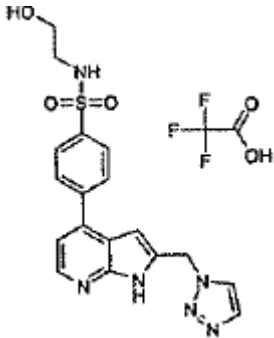
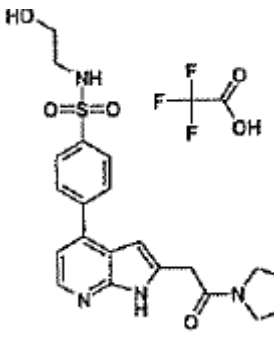
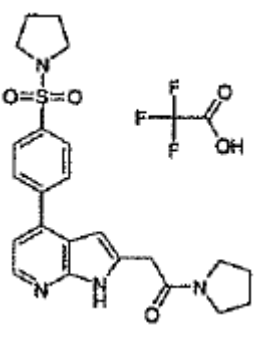
- 15 Se añadió una disolución de 1-[4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]etanol (38 mg, 0,1 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (0,5 ml) a un recipiente de mw que contenía fosfato de potasio (64 mg, 0,3 mmol) y complejo de cloruro de 2'(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (0,3 mg, 0,5% en moles). Se añadió una disolución de 1,1-dióxido de 4-([4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonyl)metil)tiomorfolina (62 mg, 0,15 mmol) en dioxano:agua, 5:1 (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 130°C en el mw durante 30 min. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml).
- 20

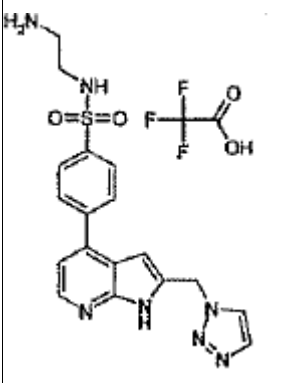
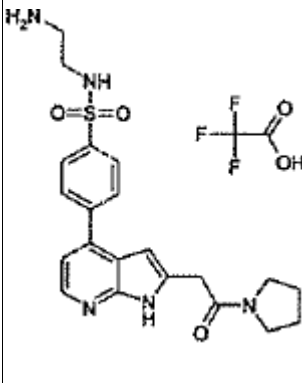
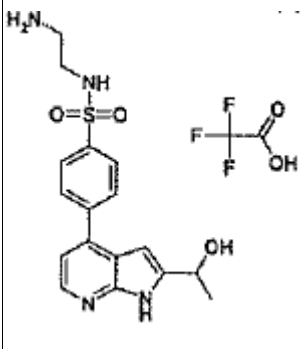
La concentración mediante reducción de la presión seguido por tratamiento con una disolución de DCM:TFA, 1:1 y la concentración de nuevo mediante reducción de la presión proporcionó el producto bruto. La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

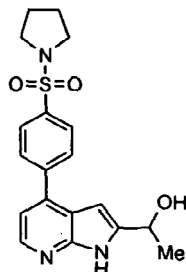
CL-EM tr = 2,40 min ES+ 450 m/z (MH)⁺

5 Los ejemplos 92 a 99 se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH ⁺
92	 <p data-bbox="359 940 1002 996">Trifluoroacetato de N-(2-hidroxietyl)-4-[2-(1-hidroxietyl)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida</p>	2,26	362
93	 <p data-bbox="359 1489 1002 1579">Trifluoroacetato de N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida</p>	2,45	487

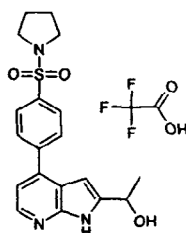
94	 <p>Trifluoroacetato de N-(2-hidroxietil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida</p>	2,32	399
95	 <p>Trifluoroacetato de N-(2-hidroxietil)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}bencenosulfonamida</p>	2,37	429
96	 <p>Trifluoroacetato de 2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	2,85	439

97	 <p>Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida</p>	1,92	398
98	 <p>Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-{2-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}bencenosulfonamida</p>	1,98	428
99	 <p>Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-[2-(1-hidroxietyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida</p>	1,88	362

Ejemplo 100**Ejemplo 100a****1-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}etanol**

- 5 Se trató 1-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}etanol (0,020 g, 0,05 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,4 ml) (suspensión formada) con borohidruro de sodio (0,0061 g, 0,16 mmol) y se agitó durante 1 hora bajo nitrógeno. Tras 20 min, la reacción se había convertido en una disolución. Se diluyó la reacción con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml), se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío para proporcionar el material bruto (0,010 g). Éste se purificó utilizando una placa preparativa de sílice eluyendo con EtOAc que contenía un 10% de metanol para proporcionar el compuesto del título (0,0055 g).

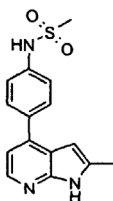
MH+372, tr = 2,80 min

Ejemplo 100b**Trifluoroacetato de 1-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}etanol**

15

El ejemplo 100b se preparó de forma similar al ejemplo 91.

CL-EM tr = 2,78 min, m/z MH+ = 372

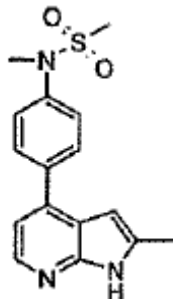
Ejemplo 101**N-[4-(2-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida**

20

- Se disolvió N-[4-(2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]metansulfonamida (0,091 g, 0,204 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de sodio 10 M (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 15 min. Se dividió la mezcla de reacción entre DCM : EtOAc (1:1, 25 ml) y agua (10 ml). Se añadió cloruro de amonio saturado a pH 6 a la fase acuosa. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba), se concentraron a vacío para dar una espuma amarilla que se disolvió en MeOH (2 ml) y se eluyó a través de un cartucho de NH₂ para eliminar el TFA. Se lavó la columna con 2 volúmenes de MeOH. Se concentró el filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,044 g, 72%).

25

MH+302, tr = 0,75 min

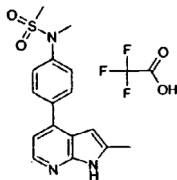
Ejemplo 102**Ejemplo 102a****N-Metil-N-[4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida**

- 5 Se disolvió N-metil-N-[4-(2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]metansulfonamida (0,090 g, 0,198 mmol) en dioxina (3,5 ml) y se calentó a 150°C durante 15 min en el Biotage Initiator por mw con hidróxido de sodio 10 M (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se dividió la mezcla de reacción entre EtOAc (25 ml) y agua (10 ml) y se añadió ácido cítrico saturado hasta pH 6. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba), se concentraron a vacío y se purificó el residuo mediante MDAP. Se concentró la fracción deseada para dar un vidrio amarillo. Éste se disolvió en MeOH (2 ml) y se eluyó a través de un cartucho de NH₂ para eliminar el TFA. Se lavó la columna con 2 volúmenes de MeOH y se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,046 g, 74%).
- 10

MH+ 316, tr = 0,86 min

Ejemplo 102b

- 15 **Trifluoroacetato de N-metil-N-[4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida**

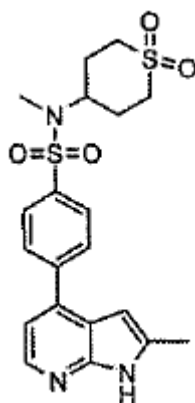


- Se añadió una disolución de cloruro de metansulfonylo (22 mg, 0,2 mmol) en DCM seco (0,5 ml), a una disolución de metil[4-(2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]amina (38 mg, 0,1 mmol) en DMF seco (0,5 ml) y se trató la mezcla de reacción resultante con DIPEA (64 µl). Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 16 h antes de su adición a un cartucho de aminopropilo (1 g), preconditionado con DCM (2 ml). Se eluyó el compuesto del título bruto con DCM (2 x 2 ml) y se concentró mediante reducción de la presión. La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.
- 20

CL-EM TR = 2,82 min, ES+ 316 m/z (MH)⁺

Ejemplo 103

- 25 **N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida**



5 Se calentó una mezcla de N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)-N-metil-4-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (0,053 g, 0,09 mmol) en hidróxido de sodio 5 M (1 ml) y dioxano (4 ml) en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 15 min. Se dividió la mezcla entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). Se acidificó la fase acuosa a pH 5 con ácido cítrico. Se secó la fase orgánica (frita hidrófoba), se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante MDAP. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,022 g, 56%).

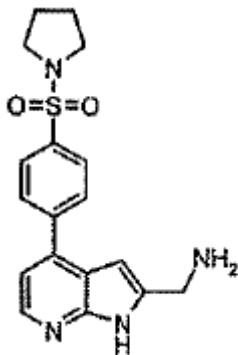
MH+434, tr = 2,75 min

Ejemplo 104

10 {4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-2-il}metil}amina

o

1-{4-[4-(1-Pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-2-il}metanamina

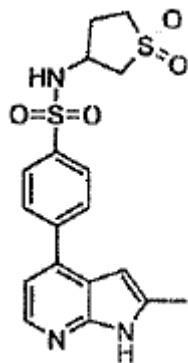


15 Se trató una disolución de ({1-(fenilsulfonil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-2-il}metil}amina (0,055 g, 0,11 mmol) en dioxano (1 ml) con hidróxido de sodio 5 M (0,250 ml) y se calentó en el Biotage Initiator por mw a 140°C durante 40 min. Se vertió la reacción en agua (20ml), se neutralizó a pH 8 usando ácido clorhídrico y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Se redujeron las fases orgánicas combinadas a vacío para dar (0,023 g) que se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (0,009 g, 23%).

MH+ 357, tr = 2,27 min

20 Ejemplo 105

N-(1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida

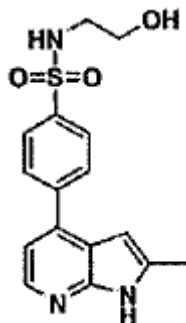


Se calentaron 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,120 g, 0,342 mmol), N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (0,274 g, 0,683 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,216 g, 1,02 mmol) y complejo de cloruro de 2-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio - dinorbornilfosfina (0,010 g, 0,02 mmol) en dioxano:agua (5:1, 5 ml) a 150°C durante 45 min en el Biotage Initiator por mw. Se añadió hidróxido de sodio (0,050 g, 1,7 mmol) y se calentó la mezcla a 120°C durante 1,5 h en el Biotage Initiator por mw. Se añadió hidróxido de sodio (0,050 g, 1,7 mmol) y se continuó el calentamiento a 120°C durante 2 h más. Se redujo la mezcla a vacío, se diluyó con agua (35 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (separador de fases), se redujeron a vacío y se purificaron en 2 lotes mediante MDAP para dar el compuesto del título como una goma oscura (0,022 g, 16%).

MH+406, tr = 2,57 min

Ejemplo 106

N-(2-Hidroxietil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida

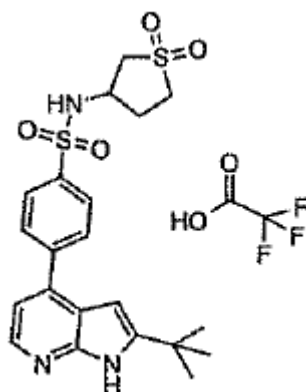


Se calentaron 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,200 g, 0,5 mmol), cloruro de 2-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) - dinorbornilfosfina (0,014 g, 0,025 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,320 g, 1,5 mmol) y 4-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (0,280 g, 1 mmol) en dioxano / agua (5:1, 5 ml) en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 30 min. Se introdujo hidróxido de sodio (0,085 g, 10 eq) en el vial de mw y se calentó la mezcla en el Biotage Initiator por mw a 150°C durante 1 hora. Se redujo la mezcla a vacío, se diluyó con agua (30 ml) y salmuera (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (separador de fases) y se redujeron a vacío y se purificaron mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,0295 g, 18%).

MH+332, tr = 2,39 min

Ejemplo 107

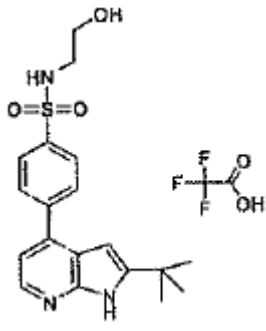
Trifluoroacetato de 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida



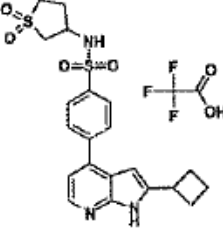
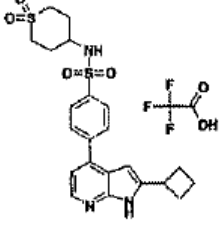
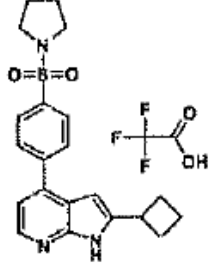
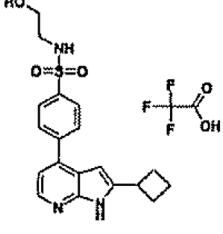
- Se añadió una disolución de 4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (21 mg, 0,1 mmol) en dioxano (0,5 ml) a un recipiente de microondas que contenía complejo de cloruro de 2'(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (0,25 mg, 0,5% en moles). Se añadió una disolución de N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (60 mg, 0,15 mmol) en dioxano (0,5 ml) seguido por una disolución de fosfato de potasio (64 mg, 0,3 mmol) en agua (200 μ l). Se calentó la mezcla de reacción a 130°C en el microondas durante 30 minutos. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.
- 5
- 10 CL-EM TR = 3,07 min ES+ 448 m/z (MH)⁺

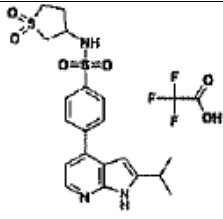
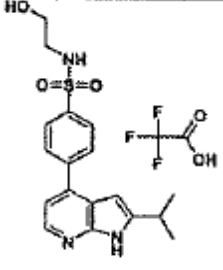
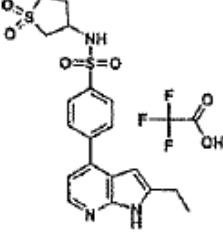
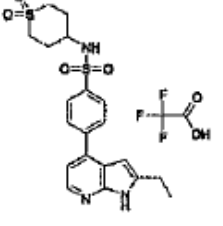
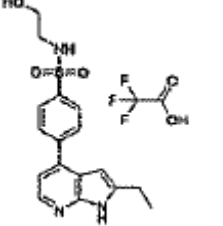
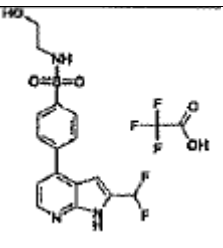
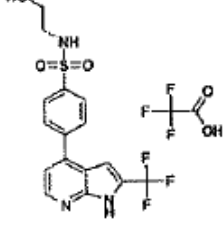
Los ejemplos 108 a 110 se prepararon de forma similar:

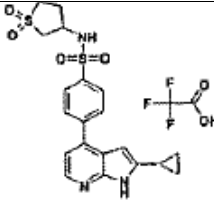
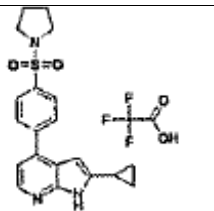
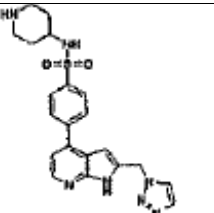
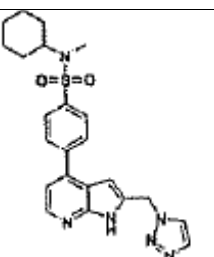
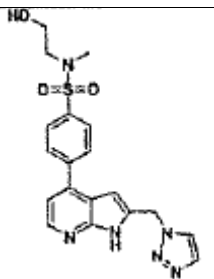
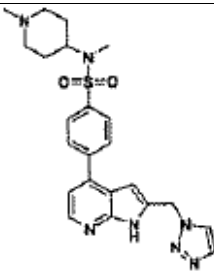
Ejemplo	Compuesto	CL-EM tr, min	m/z MH+
108	<p>Trifluoroacetato de 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)bencenosulfonamida</p>	3,06	462
109	<p>Trifluoroacetato de 2-(1,1-dimetiletil)-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	3,51	384

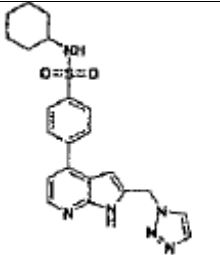
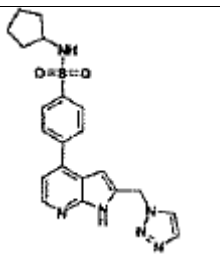
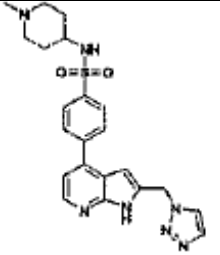
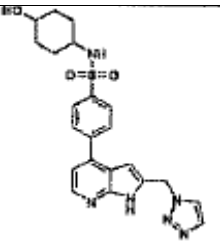
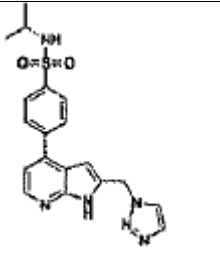
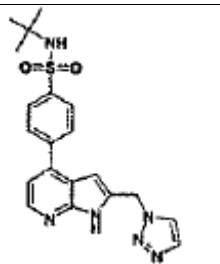
110	 <p data-bbox="363 667 1002 728">Trifluoroacetato de 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietyl)bencenosulfonamida</p>	2,92	373
-----	---	------	-----

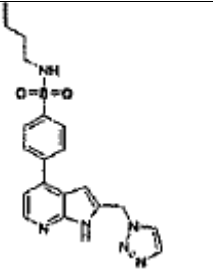
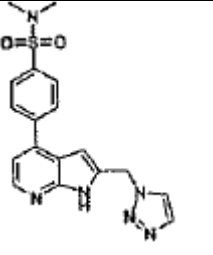
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de forma similar a las temperaturas* indicadas:

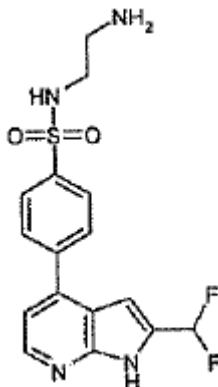
Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+	Temp* °C
111		Trifluoroacetato de 4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)bencenosulfonamida	3,06	446	130
112		Trifluoroacetato de 4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida	3,03	460	130
113		Trifluoroacetato de 2-ciclobutil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	3,52	382	130
114		Trifluoroacetato de 4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietyl)bencenosulfonamida	2,9	372	130

115		Trifluoroacetato de N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,97	434	130
116		Trifluoroacetato de N-(2-hidroxietyl)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,8	360	130
117		Trifluoroacetato de N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,83	420	130
118		Trifluoroacetato de N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,8	434	130
119		Trifluoroacetato de 4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietyl)bencenosulfonamida	2,64	346	130
120		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietyl)bencenosulfonamida	2,63	368	130
121		Trifluoroacetato de N-(2-hidroxietyl)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,86	386	120

122		Trifluoroacetato de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)benzenosulfonamida	2,84	432	120
123		Trifluoroacetato de 2-ciclopropil-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	4-3,28	368	120
124		N-4-piperidinil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	2,09	438	120
125		N-ciclohexil-N-metil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	3,25	451	120
126		N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	2,52	413	120
127		N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	2,18	466	120

128		N-ciclohexil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	3,08	437	120
129		N-ciclopentil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,96	423	120
130		N-(1-metil-4-piperidinil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,08	452	120
131		N-(4-hidroxiciclohexil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,51	453	120
132		N-(1-metiletil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,78	397	120
133		N-(1,1-dimetiletil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,88	411	120

134		N-butil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,97	411	120
135		N,N-dimetil-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,76	383	120

Ejemplo 136**Ejemplo 136a****N-(2-aminoetil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida****5 Procedimiento A**

Se trató N-(2-aminoetil)-4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (350 mg, 0,691 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (2 ml, 2,07 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en disolución durante 16 h y luego se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (20 g, tipo SCX). Se lavó la columna con MeOH (150 ml) y se liberó el producto deseado mediante amoniaco 2 M en elución con MeOH (200 ml). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el sólido mediante HPLC autopreparativa. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo incoloro en MeOH (3 ml) y se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (2 g, tipo NH₂). Se lavó la columna con MeOH (20 ml) y se concentró la fracción para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (103 mg).

CL-EM tr = 2,43 min, MH⁺ = 367

15 Procedimiento B

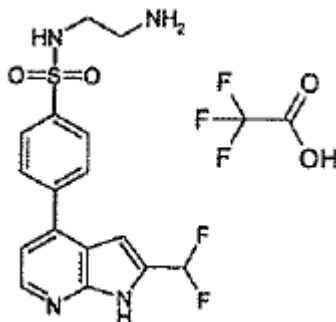
Se agitó una mezcla de {2-[(4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonyl]amino}etil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (342 mg, 0,735 mmol) y ácido trifluoroacético (283 µl, 3,674 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 horas. Se añadió ácido trifluoroacético (283 µl, 3,674 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 horas más. Se añadió ácido trifluoroacético (283 µl, 3,674 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas más. Se dividió la mezcla de reacción entre una disolución saturada de carbonato de sodio (30 ml) y diclorometano (300 ml), controlando el pH de la fase acuosa a 11. Se secó la fase orgánica (frita hidrófoba) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo seco mediante cromatografía sobre sílice (FlashMaster) usando un gradiente de metanol / diclorometano / trietilamina al 1% (0-15%). Tras la concentración de las fracciones deseadas a vacío, se purificó el residuo adicionalmente para proporcionar, tras la evaporación de los disolventes, un compuesto semipuro, se

purificó adicionalmente mediante HPLC autopreparativa para proporcionar, tras la concentración del disolvente, el compuesto del título (8,2 mg).

CL-EM tr = 2,47 min, MH+ = 367

Ejemplo 136b

5 Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo(2,3-b)piridin-4-il]bencenosulfonamida



Procedimiento A

10 A una disolución de {2-[[4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]sulfonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (160 mg, 0,34 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml) y se dejó reposar a la disolución durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta la sequedad y se trituró con éter (2 x 50 ml), se secó a vacío a 50°C durante 4 h para dar el compuesto del título como un sólido color crema (110 mg).

CL-EM tr = 2,36 min, MH+ = 367

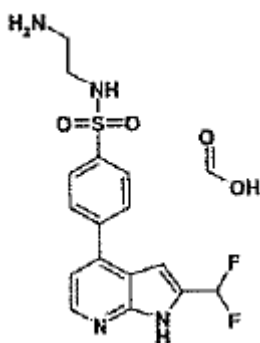
Procedimiento B

El ejemplo 136b se preparó de forma similar al ejemplo 147, procedimiento B a una temperatura* de 130°C.

15 CL-EM tr = 2,14 min, MH+ = 367

Ejemplo 136c

Ácido fórmico - N-(2-aminoetil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (1:1)



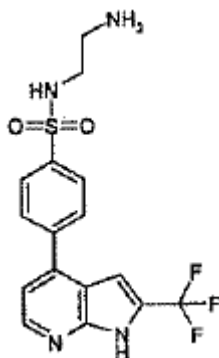
20 El ejemplo 136c se preparó de forma similar al ejemplo 154, pero antes de MDAP, se suspendió la muestra en 1:1 TFA:DCM (1 ml) para proporcionar el material desprotegido.

CL-EM tr = 2,19 min, MH+ 367

Ejemplo 137

Ejemplo 137a

N-(2-aminoetil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida

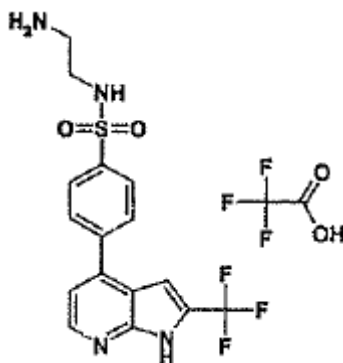


5 Se calentaron ácido [2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]borónico (500 mg, 2,183 mmol) y (2-[[4-bromofenil]sulfonil]amino)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (993 mg, 2,620 mmol), cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (178 mg, 0,218 mmol) y una disolución de hidrogenocarbonato de sodio 1 M (6,56 ml, 6,54 mmol) en isopropanol (13 ml) en el Biotage Initiator por mw a 120°C durante 30 min en un vial sellado. Se dividió la mezcla de reacción entre DCM (30 ml) y agua (30 ml). La suspensión que había aparecido se eliminó por filtración a vacío y el sólido blanco se lavó con agua (2 x 5 ml). Se secó el sólido y después se suspendió en DCM (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Se dejó la mezcla de reacción en disolución durante 16 h. Se dividió la mezcla de reacción entre DCM (30 ml) y una disolución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar pH = 7 en la fase acuosa. La suspensión se filtró a vacío y el sólido se lavó con agua (5 ml) y se secó a vacío. Se disolvió el compuesto en DCM:MeOH (1:1, 10 ml) y se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico (5 g, tipo NH₂). La columna se lavó con 2 volúmenes de MeOH:DCM (1:1) y la fracción se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (408 mg).

CL-EM tr = 2,53 min, MH+ = 385

15 Ejemplo 137b

Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida

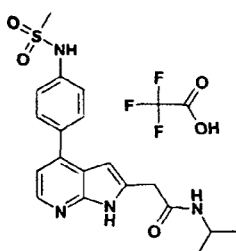


El ejemplo 137b se preparó de forma similar al ejemplo 147, procedimiento B a una temperatura* de 120°C.

CL-EM TR = 2,29, MH+ 385

20 Ejemplo 138

Trifluoroacetato de N-(1-metiletil)-2-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamida

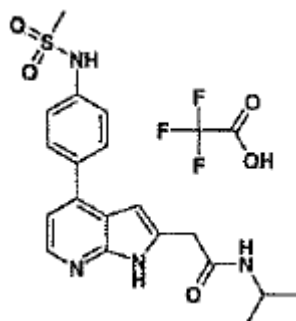


El ejemplo 138 se preparó de forma similar al ejemplo 16b.

CL-EM tr = 2,46 min, MH+ = 387

Ejemplo 139

Trifluoroacetato de N-({4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)-3-piridinamina



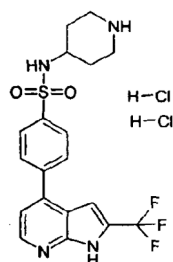
5 El ejemplo 139 se preparó de forma similar al ejemplo 28.

CL-EM tr = 2,38 min, MH+ = 434

Ejemplo 140

Ejemplo 140a

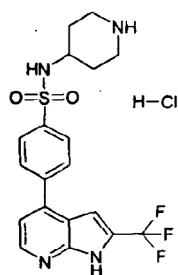
Diclorhidrato de N-4-piperidinil-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida



10 Se disolvió 4-[(4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)-sulfonil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (160 mg, 0,0003 mol) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad, se añadió tolueno (40 ml) y la mezcla se evaporó hasta la sequedad. Se repitió este procedimiento con acetato de etilo (2 x 40 ml) y la goma residual se llevó a metanol (20 ml) y se evaporó hasta la sequedad. La espuma / goma residual se trituró bajo éter anhidro (20 ml) durante 2 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para facilitar el compuesto del título (sal bisclorhidrato) como un sólido blanquecino (143 mg, 96%). CL-EM tr = 2,30 min, MH+ = 425. Pureza 94/95%.

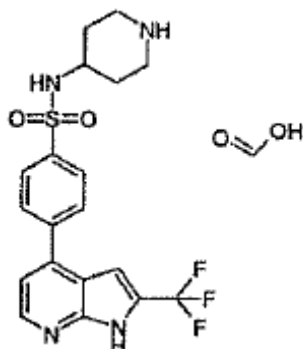
Ejemplo 140b

Clorhidrato de N-4-piperidinil-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida



20 Se purificó además una muestra de diclorhidrato de N-4-piperidinil-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (80 mg) mediante cristalización en metanol (5 ml). El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título (sal monoclóridato) como un sólido incoloro (30 mg).

CL-EM tr = 2,30 min, MH+ = 425

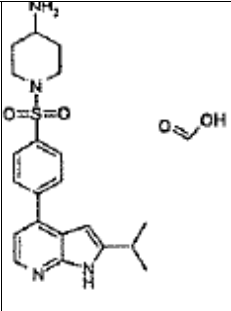
Ejemplo 140c**Ácido fórmico - N-4-piperidinil-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

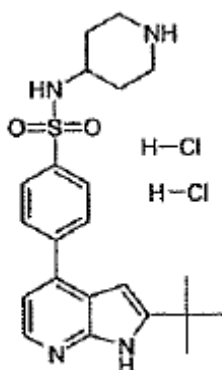
- 5 Se calentó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,1,3,2-dioxaboran-2-il)bencenosulfonato de pentafluorofenilo (340 mg, 0,75 mmol), trietilamina (128 μ l, 1 mmol), boc-1-aminopiperidina (200 mg, 1 mmol) y dioxano (1 ml) en un Biotage Initiator a 120°C durante quince minutos. La mezcla se trató con cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenil]paladio - (1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (38 mg, 0,0075 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (110 mg, 0,5 mmol), fosfato de potasio (160 mg, 0,75 mmol) y dioxano / agua 4:1 (4 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante treinta minutos en el microondas. La mezcla se sometió a reducción de presión bajo nitrógeno. La mezcla se trató con ácido trifluoroacético y DCM 1:1 (5 ml) durante una hora y después se evaporó. La goma se disolvió en metanol / DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones principales se evaporaron para dar un sólido color crema (64 mg).

CL-EM tr = 0,85 min, MH+ 425

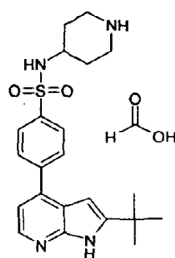
Los ejemplos 141 a 143 se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+
141		Ácido fórmico - 4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinilbencenosulfonamida	0,88	399
142		Ácido fórmico - 1 -({4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonil)-4-piperidinamina	0,87	425

143		Ácido fórmico -1-({4-[2-(1-metiletil)-1H-0,89 pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil} sulfonil)-4- piperidinamina	0,89	399
-----	---	---	------	-----

Ejemplo 144**Ejemplo 144a****Diclorhidrato de 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinilbencenosulfonamida**

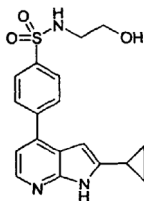
- 5 Se disolvió 4-[[4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil]sulfonil]amino]-1-piperidinecarboxilato de 1,1-dimetiletilo (292 mg, 0,00057 mol) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad, se añadió tolueno (40 ml) y la mezcla se evaporó hasta la sequedad. Se repitió este procedimiento con acetato de etilo (2 x 40 ml) y la goma residual se llevó a metanol (20 ml) y se evaporó hasta la sequedad. La espuma / goma residual se trituró bajo éter anhidro (20 ml) durante 2 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para facilitar el compuesto del título (sal bisclorhidrato) como un sólido amarillo (270 mg, 97%). CL-EM tr = 0,90 min, MH+ = m/z = 413. Pureza 96/97%,
- 10

Ejemplo 144b**Ácido fórmico - 4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinilbencenosulfonamida (1:1)**

- 15 Se purificó adicionalmente una muestra de clorhidrato de N-4-piperidinil-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (90 mg) mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para dar el compuesto del título (sal formiato) como un sólido incoloro (53 mg).

CL-EM tr = 0,90 min, MH+= 413

Ejemplo 145**Ejemplo 145a****4-(2-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida**



Procedimiento A

Se desgasificó una suspensión de 4-cloro-2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,25 g, 1,3 mmol), fosfato de potasio (0,272 g, 1,3 mmol), N-(2-hidroxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (0,509 g, 1,56 mmol) y complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) - dinorborilfosfina (0,068 g, aproximadamente el 10% en moles) en dioxano:agua 5:1 (18 ml) durante 10 min antes de calentarse hasta 120°C en un microondas durante 30 min (Biotage Initiator). Se diluyó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo:acetato de etilo 1:1 (3 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío hasta obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía (preabsorción en Florosil™ (60-100 de malla) seguido por 100 g de sílice, 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano - 50% de metanol / diclorometano 60 min) eliminó algunas impurezas. La cromatografía adicional (100 g de sílice, 0-20% de metanol en diclorometano 60 min) dio un sólido de color melocotón. La purificación adicional mediante MDAP dio el compuesto del título (30 mg).

CL-EM tr = 2,69 min, MH+ = 358. RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 11,7 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,94 (4H, m), 7,71 (1H, ba), 7,18 (1H, d), 6,34 (1H, s), 4,72 (1H, t), 3,41 (2H, q), 2,85 (2H, t), 2,07 (1 H, m), 1,00 (2H, m), 0,89 (2H, m).

Procedimiento B

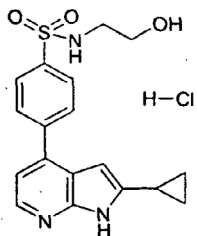
La reacción se llevó a cabo en dos lotes. En cada lote se calentaron 4-cloro-2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,5 g, 2,59 mmol), fosfato de potasio (0,504 g, 2,59 mmol), N-(2-hidroxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (1,0 g, 3,125 mmol) y complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) - dinorborilfosfina (0,136 g, 10% en moles) en dioxano:agua 5:1 (20 ml) hasta 120°C durante 30 min (Biotage Initiator, parámetro de absorción muy alto). Se diluyeron los lotes combinados con agua (80 ml) y se extrajeron con cloroformo / acetato de etilo 1:1 (2 x 200 ml). Se secaron los extractos combinados (frita hidrófoba) y se concentraron a vacío hasta obtener un sólido marrón. La preabsorción en Florosil™ (60-100 de malla) seguido por cromatografía (100 g de sílice, 0-25% de metanol en diclorometano 60 min) dio un sólido marrón. La trituración con dietil éter:diclorometano (1:1) dio el compuesto del título como un sólido beis, se recogió por filtración y se secó a vacío (1,033 g, 55,7%).

CL-EM tr = 2,69 min, MH+ = 358

Se recristalizó 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzenosulfonamida (194 mg) en isopropanol para dar el compuesto del título como cristales amarillo claro (150 mg, 77% de recuperación).

Ejemplo 145b

Sal de ácido clorhídrico de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzenosulfonamida

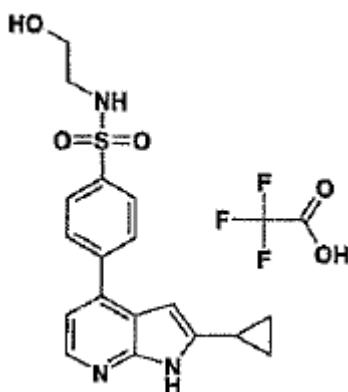


A una disolución de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzenosulfonamida (67 mg, 0,187 mmol) en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,25 ml). La disolución amarilla resultante se concentró (reducción de la presión de nitrógeno) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (75 mg, 100%).

CL-EM tr = 2,69 min, MH+ = 358.

Ejemplo 145c

Trifluoroacetato de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzenosulfonamida



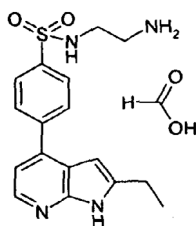
El ejemplo 145c se preparó de forma similar al ejemplo 107 a una temperatura de 120°C.

CL-EM tr = 2,66 min, MH+ = 358

Ejemplo 146

5 Ejemplo 146a

Sal formiato de la N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida

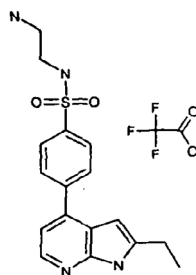


10 Se trató [2-({[4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo impuro (525 mg) con DCM / TFA 1:1 (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución marrón se evaporó y se purificó mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa. La fracción principal se evaporó para dar un sólido amarillo crema que se secó a vacío (127 mg).

CL-EM tr = 0,72 min, MH+ 345. RMN (400 MHz, δ_6 DMSO) δ : 11,7 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,99 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,19 (1H, d), 6,38 (1H, s), 3,70 (as), 2,97 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,77 (2H, q), 1,29 (3H, t).

Ejemplo 146b

15 Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida

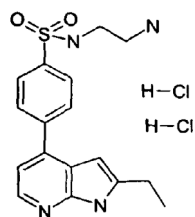


El ejemplo 146b se preparó de forma similar al ejemplo 147, procedimiento B a una temperatura de 130°C.

CL-EM tr = 2,13 min, MH+ = 345

Ejemplo 146c

20 Sal bisclorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida

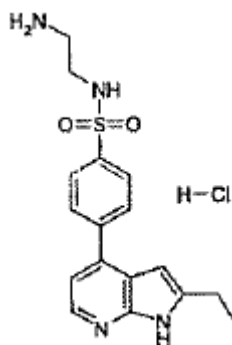


5 Se disolvió [2-((4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)sulfonyl)amino)etil]carbarmato de 1,1-dimetiletilo (7,2 g) en DCM / dioxano 1:1 (150 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (100 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Se redujo la reacción mediante evaporación y después se diluyó con etanol y se recogió el sólido amarillo claro (5,25 g).

CL-EM tr= 0,71 min, MH+ = 345

Ejemplo 146d

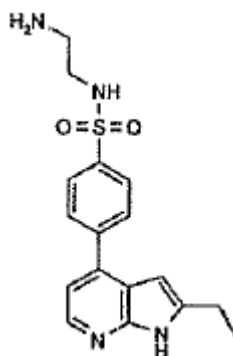
Clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida



10 A N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida (300 mg) se añadió IPA (20 ml). Se dejó la reacción con agitación a 60°C durante ~3 horas en un intento por disolver la base libre. Se añadió HCl (75 µl, 1,05 eq) a la suspensión. Se dejó la reacción con agitación a 60°C durante ~15 min antes del ciclo de temperatura de 0-40°C durante 2 días. Se había formado un sólido blanco. Se aisló el sólido blanco, se lavó con IPA (~ 1 ml) y se secó al aire durante ~ media hora antes de secarse a vacío durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento =
15 277,6 mg.

Ejemplo 146e

N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida



20 A una disolución de [2-((4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)sulfonyl)amino)etil]carbarmato de 1,1-dimetiletilo (52,73 g) en 1,4-dioxano (527 ml) y diclorometano (527 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (400 ml). La suspensión resultante se agitó entonces durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Se filtró entonces la suspensión y el sólido se secó a vacío a 35°C durante 2 h para dar un sólido amarillo (49,23 g). Entonces se disolvió el diclorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida (47,84 g) en metanol (310 ml) y agua (96 ml) y se trató la disolución con NaOH 2 M (115 ml). La suspensión
25 resultante se agitó durante 2 h más. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó bien con agua. Entonces se

- secó a vacío a 35°C durante la noche para dar un sólido color crema (25,88 g). Se aisló otra recogida de sólido a partir del filtrado. Se recogió mediante filtración y se lavó bien con agua. Se secó a vacío durante la noche a 35°C para dar un sólido color crema (7,56 g). Entonces se suspendió una porción de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida impura (25,5 g) en metanol (250 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min, entonces se trató con una simiente cristalina (véase más adelante) y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. Se recogió entonces el sólido mediante filtración y se lavó moderadamente con metanol helado. Entonces se secó a vacío a 35°C durante el fin de semana para dar un sólido color crema (19,19 g). Se disolvió una porción de este material (14,4 g) en DMSO (70 ml) y después se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (14 g) y la mezcla resultante se calentó hasta 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche con agitación elevada. Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y la sílice se lavó bien con DMSO (50 ml). Entonces se trató la disolución con agua fría (240 ml) en pequeñas porciones. La suspensión resultante se agitó durante 1 h con enfriamiento, después se recogió el sólido mediante filtración y se lavó bien con agua. Entonces se secó a vacío durante la noche a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido color crema (13,46 g).
- 15 CL-EM tr = 2,36 min, MH+ 345.

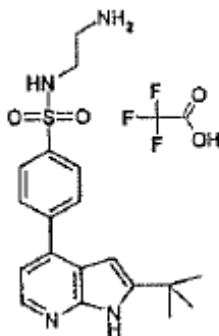
RMN (400 MHz, δ_4 -MeOH) δ : 8,17 (1H, d), 8,00 (2H, d), 7,94 (2H, d), 7,19 (1H, d), 6,39 (1H, d), 2,97 (2H, t), 2,84 (2H, q), 2,70 (2H, t), 1,34 (3H, t).

Preparación de N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida cristalina para su uso como simiente:

- 20 Se suspendió N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida impura (2 g) en metanol (60 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo. Entonces se enfrió la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Entonces se filtró la suspensión y el sólido se lavó moderadamente con metanol. Entonces se secó a vacío a 35°C durante la noche para dar la muestra de simiente pura del compuesto del título.

Ejemplo 147

- 25 **Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-[2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**



Procedimiento A

- El ejemplo 147 se preparó de forma similar al ejemplo 107 pero antes de la purificación mediante MDAP se trató con una disolución de DCM:TFA, 1:1 y volvió a concentrarse mediante reducción de la presión para proporcionar el producto bruto.

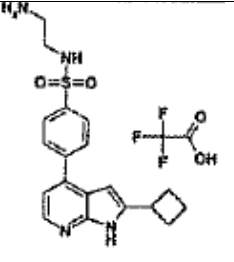
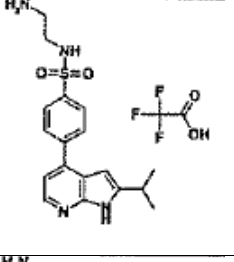
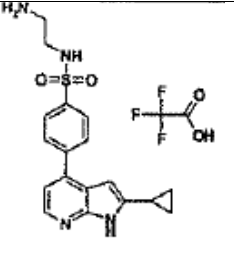
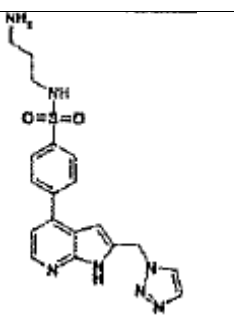
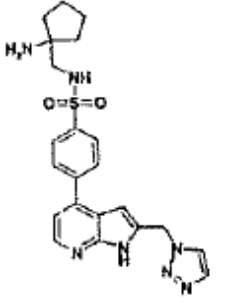
CL-EM tr = 2,36 min, m/z MH+ = 373

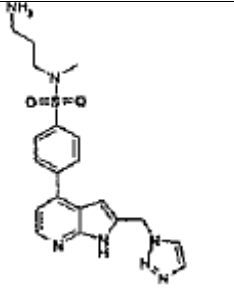
Procedimiento B

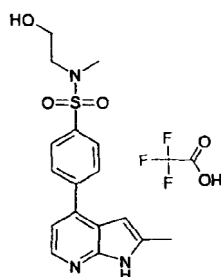
- Se añadió una disolución de 4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (21 mg, 0,1 mmol) en dioxano (0,5 ml) a un recipiente de microondas que contenía complejo de cloruro de 2'(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbnilfosfina (0,25 mg, 0,5% en moles). Se añadió una disolución de [2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (60 mg, 0,15 mmol) en dioxano (0,5 ml) seguido por una disolución de fosfato de potasio (64 mg, 0,3 mmol) en agua (200 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 130°C* en el microondas durante 30 minutos. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión seguido por tratamiento con TFA:DCM 1:1 (1 ml) dio el material desprotegido. La concentración mediante reducción de la presión seguido por purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

CL-EM tr = 2,36 min, MH+ = 373

Se prepararon de forma similar los compuestos de la siguiente tabla a las temperaturas* indicadas:

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+	Temp* °C
148		Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-(2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	2,34	371	130
149		Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-[2-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	2,24	359	130
150		Trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	2,17	357	120
151		N-(3-aminopropil)-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	2,2	412	120
152		N-[(1-aminociclopentil)metil]-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	2,18	452	120

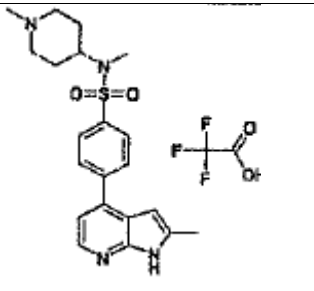
153		N-(3-aminopropil)-N-metil-4-[2-(1H-2,1,4-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	426	120
-----	---	--	-----	-----

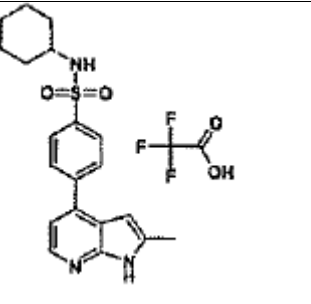
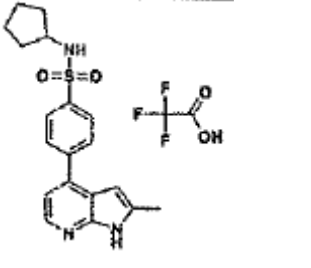
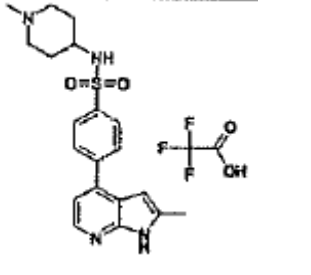
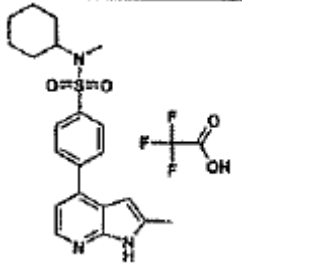
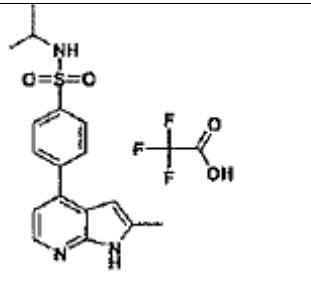
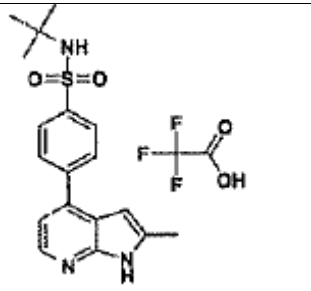
Ejemplo 154**Trifluoroacetato de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida**

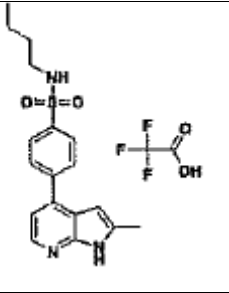
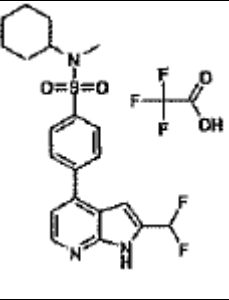
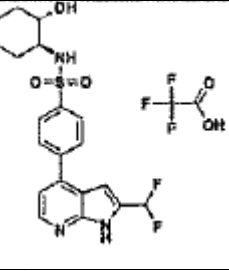
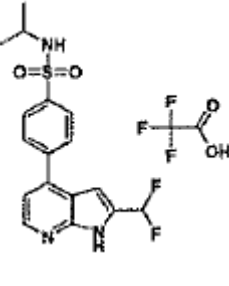
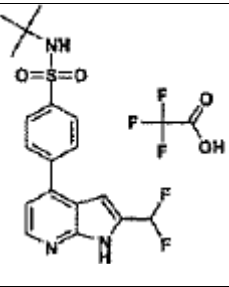
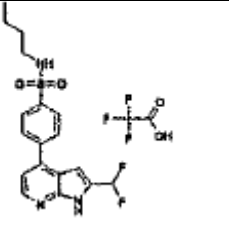
- 5 Se trató una disolución de 2-(metilamino)etanol (45 mg, 0,6 mmol) en DMF seco (0,5 ml) con trietilamina (200 μ l) y una disolución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-[[pentafluorofenil]metil]sulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (67,5 mg, 0,15 mmol) en DMF seco (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C en el microondas durante 10 minutos antes de su concentración a vacío. Se resuspendió la mezcla de reacción en CH₃Cl:MeOH 1:1 (1 ml) y se aplicó a un cartucho SCX (1 g, equilibrado previamente con CH₃Cl:MeOH 1:1) y el compuesto N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida se eluyó con CH₃Cl:MeOH 1:1. El material resultante se suspendió en dioxano:agua 5:1 (2 ml). Se dispensó 1 ml de esta disolución en un recipiente de microondas y se trató con una disolución de fosfato de potasio (21 mg, 0,1 mmol) en agua (100 μ l), complejo de cloruro de 2'(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorborniolfosfina (0,25 mg, 0,5% en moles) y una disolución de 4-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (19 mg, 0,09 mmol) en dioxano (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 130°C en el microondas durante 30 minutos. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión seguido por purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.
- 10
- 15

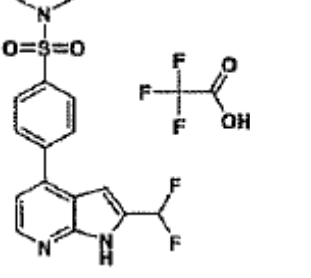
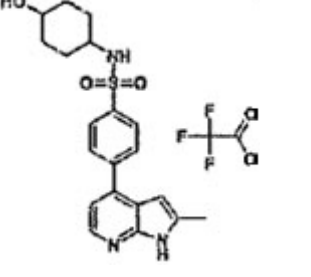
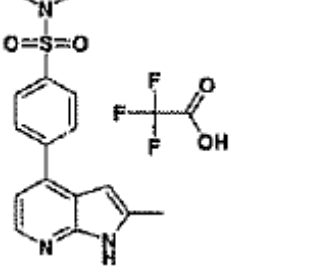
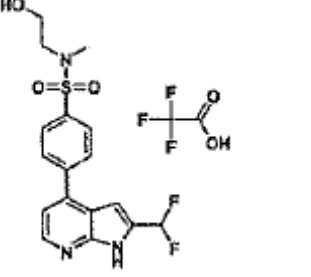
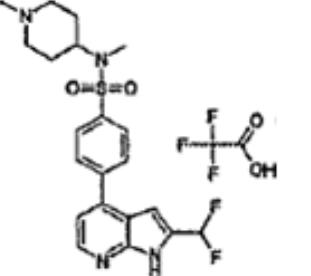
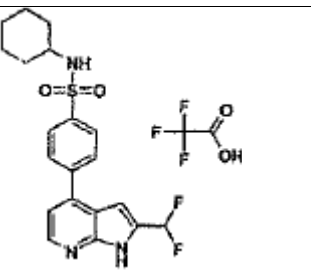
CL-EM tr = 2,63 min, MH+ = 346

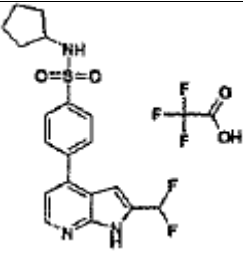
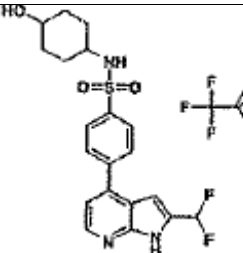
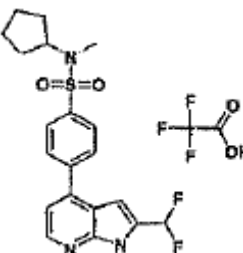
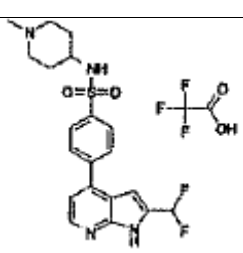
Los ejemplos 155 a 177 se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+
155		Trifluoroacetato de N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	2,39	399

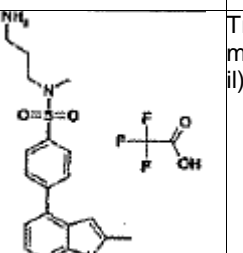
156		Trifluoroacetato de N-ciclohexil-4-(2-3,33 metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)benzenosulfonamida	370
157		Trifluoroacetato de N-ciclopentil-4-(2-3,21 metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)benzenosulfonamida	356
158		Trifluoroacetato de N-(1-metil-4,2,28 piperidinil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	385
159		Trifluoroacetato de N-ciclohexil-N-metil-3,57 4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)benzenosulfonamida	384
160		Trifluoroacetato de N-(1-metiletil)-4-(2-1,31 metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)benzenosulfonamida	329
161		Trifluoroacetato de N-(1,1-dimetiletil)-4-3,11 (2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)benzenosulfonamida	344

162		Trifluoroacetato de N-butil-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	3,22	344
163		Trifluoroacetato de N-ciclohexil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-metilbenzenosulfonamida	3,57	420
164		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzenosulfonamida	2,74	422
165		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1-metiletil)benzenosulfonamida	3,09	366
166		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1,1-dimetiletil)benzenosulfonamida	3,2	380
167		Trifluoroacetato de N-butil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida	3,52	380

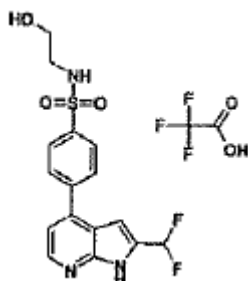
168		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida	-4,43	352
169		Trifluoroacetato de hidroxiciclohexil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	N-(4-2,63	386
170		Trifluoroacetato de N,N-dimetil-4-(2-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	-2,3	315
171		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida	-2,82	381
172		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)bencenosulfonamida	-2,39	435
173		Trifluoroacetato de N-ciclohexil-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	-3,41	406

174		Trifluoroacetato de N-ciclopentil-4-[2,3,31 (difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il]bencenosulfonamida	392
175		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-2,79 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(4- hidroxiciclohexil) bencenosulfonamida	422
176		Trifluoroacetato de N-ciclopentil-4-[2-3,49 (difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il]-N- metilbencenosulfonamida	405
177		Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-2,25 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(1-metil-4- piperidinil)bencenosulfonamida	421

Los compuestos siguientes se prepararon como anteriormente pero antes del MDAP se suspendieron las muestras en TFA:DCM 1:1 (1 ml) para proporcionar el material desprotegido:

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+
178		Trifluoroacetato de N-(3-aminopropil)-N-3,3 metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)bencenosulfonamida	359	

179		Trifluoroacetato de N-(3-aminopropil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida	3,35	394
180		Ácido fórmico - N-(3-aminopropil)-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (1:1)	2,24	381
181		Ácido fórmico - 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-4-piperidinilbencenosulfonamida (1:1)	2,26	407
182		Ácido fórmico - N-[(1-aminociclopentil)metil]-4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (1:1)	2,32	421

Ejemplo 183**Trifluoroacetato de 4-[2-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida****Procedimiento A**

- 5 El ejemplo 183 se preparó de forma similar al ejemplo 107 a una temperatura de 130°C.

CL-EM tr = 2,7 min, MH+ = 368

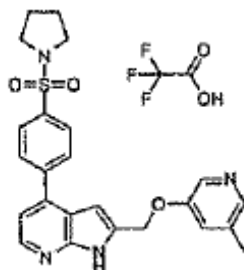
Procedimiento B

El ejemplo 183 se preparó de forma similar al ejemplo 154.

CL-EM tr = 2,67 min, MH+ = 367

Ejemplo 184

Trifluoroacetato de 2-[(5-metil-3-piridinil)oxi]metil}-4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



5

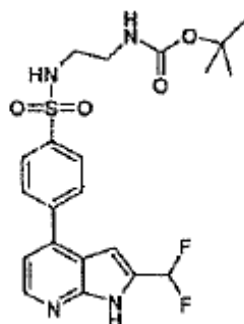
Se trató una disolución de 5-metil-3-piridinol (22 mg, 0,2 mmol) en THF seco (300 μ l) con una disolución de t-butóxido de potasio (1 M en THF, 200 μ l). Se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 5 min antes de la adición de una disolución de metanosulfonato de {4-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metilo (36 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 14 h antes de su extinción con TFA y su concentración mediante reducción de la presión. La purificación mediante HPLC dirigida por masa dio el compuesto del título.

10

CL-EM tr = 2,91 min, MH+ = 449

Ejemplo 185

{2-[(4-(2-Difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonyl]amino}etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



15

Procedimiento A

Se agitó una mezcla de {2-[(4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonyl]amino}etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (221 mg, 0,365 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (474 μ l, 0,474 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h 30 minutos. Se dividió la mezcla de reacción entre DCM (60 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (frita hidrófoba) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (266 mg).

20

CL-EM tr = 3,14 min, MH+ = 467

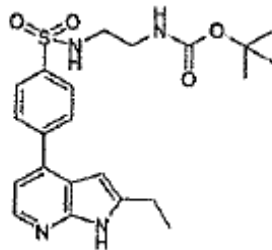
Procedimiento B

A una disolución de {2-[(4-[2-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]fenil)sulfonyl]amino}etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (250 mg, 0,41 mmol) en THF (4 ml) se añadió TBAF (0,6 ml, disolución 1 M en THF, 0,6 mmol) gota a gota. Se dejó reposar la disolución durante 2 h, entonces se vertió en una columna SCX (20 g) preacondicionada con 50 ml de metanol. Se eluyó la columna con metanol (100 ml), después con amoniaco 2 M en metanol para eluir el producto. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido color crema (160 mg, 83%).

25

30 CL-EM tr = 3,14 min, MH+ = 467

Ejemplo 186

[2-({[4-(2-Etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)]fenil}sulfonyl)-amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**Procedimiento A**

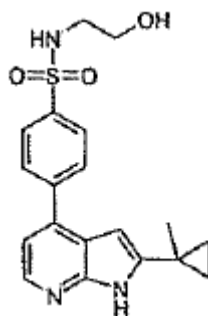
5 Se añadió 4-cloro-2-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (180 mg, 1 mmol) a un recipiente de microondas que contenía complejo de cloruro de 2'(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (56 mg, 0,5 mol), fosfato de potasio (212 mg, 0,3 mmol), [2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil}sulfonyl)amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (640 mg, 1,5 mmol) y dioxano-agua 5:1 (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C en el microondas (Biotage Initiator) durante 30 minutos. Se aplicó la mezcla de reacción preabsorbida sobre sílice y entonces se añadió a una columna de sílice SPE y se eluyó con DCM hasta acetato de etilo al 30%/DCM y entonces con DCM-metanol 9:1. Se evaporó la fracción principal para dar un aceite marrón bruto: 542 mg.

10 CL-EM tr = 1,08 min, MH+ 445

Procedimiento B

15 Se agitó acetato de paladio (63 mg, 0,28 mmol), n-butil-di-1-adamantilfosfina (197 mg, 0,55 mmol), 4-cloro-2-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,00 g, 5,554 mmol), [2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil}sulfonyl)amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,63 g, 6,16 mmol), carbonato de potasio (1,07 g, 7,76 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml) a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 h. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se concentraron a vacío los filtrados combinados y se purificaron mediante cromatografía (40 g de sílice, del 25% al 67% de acetato de etilo en heptano). La trituración con acetato de etilo / heptano y el secado a vacío dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,56 g 70%).

20

Ejemplo 187**N-(2-Hidroxietil)-4-[2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida**

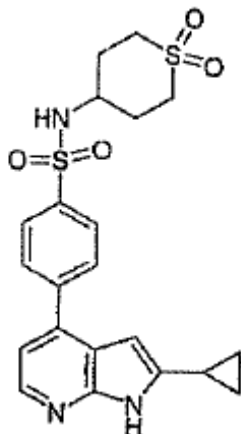
25

A una disolución de 4-cloro-2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (248 mg, 0,0012 mol, ~75% puro) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) se añadió carbonato de sodio al 10% (0,25 ml), N-(2-hidroxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (392 mg, 0,0012 mol) y cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio II (15 mg) y se calentó la mezcla hasta 160°C en un microondas durante 1 h. Se vertió la mezcla en diclorometano (100 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se evaporó hasta la sequedad. La goma residual se purificó mediante MDAP y se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (52 mg, 11%),

30

CL-EM tr = 0,91 minutos, MH+ 372

Ejemplo 188**Ejemplo 188a****4-(2-Ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida**

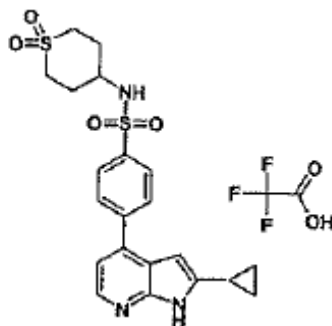


5 A una disolución de 4-cloro-2-ciclopropil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (193 mg, 0,001 mol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se añadió carbonato de sodio al 10% (0,2 ml), N-(1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (415 mg, 0,001 mol) y cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio II (20 mg) y la mezcla resultante se calentó hasta 160°C en un microondas durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en diclorometano (100ml) y agua (20 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Entonces se hizo pasar la mezcla a través de una frita hidrófoba y se evaporó hasta la sequedad. La goma residual se purificó mediante cromatografía (50 g, elución y unión) eluyendo con ciclohexano : acetato de etilo 20:1. 10:1, 4:1, 2:1, 1:1 (200 ml de cada uno) y acetato de etilo. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para dar un sólido. El sólido se trituró bajo dietil éter (agitación de 2 h) se filtró, se lavó bien con dietil éter y se secó al aire para facilitar el compuesto del título como un sólido amarillo (205 mg, 46%).

10 CL-EM tr = 0,93 minutos, MH+ 446

Ejemplo 188b

15 Trifluoroacetato de 4-(2-ciclopropil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)benzenosulfonamida

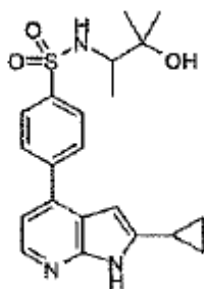


El ejemplo 188b se preparó de forma similar a los ejemplos 111-135 a una temperatura de 120°C.

CL-EM tr = 2,83 min, MH+ 446

20 Ejemplo 189

4-(2-Ciclopropil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)benzenosulfonamida



5 A una suspensión desgasificada de ácido (2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico (150 mg, 0,743 mmol), 4-bromo-N-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)bencenosulfonamida (263 mg, 0,817 mmol) y fosfato de potasio (Tribasic) (158 mg, 0,743 mmol) en dioxano:agua 5:1 (4,5 ml) se añadió cloro [2'-(dimetilamino)-2-bifenil]paladio - (1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano sólido (1:1) (41,6 mg, 0,074 mmol). El vaso de reacción se selló y se calentó en Biotage Initiator usando un parámetro de absorción inicial muy alto de hasta 120°C durante 30 min. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo:cloroformo (1:1) 25 ml y agua 10 ml. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo:cloroformo (1:1) 25 ml. Se secaron los extractos orgánicos combinados usando una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para dar un aceite marrón (390 mg). La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 20 g de sílice (Si) usando un 0-25% de metanol-diclorometano durante 60 min. Se combinó el producto apropiado que contenía las fracciones y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo (167 mg).

10 La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 50 g de sílice (Si) usando un 0-50% de metanol-diclorometano durante 15 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar un sólido amarillo (120 mg).

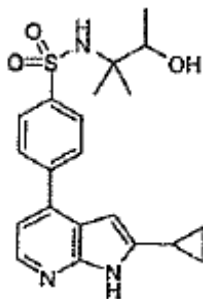
15 La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 50 g de sílice (Si) usando un 0-25% de metanol-diclorometano durante 60 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío y se trataron con azeótropo con dietil éter para dar el compuesto del título, como un sólido amarillo muy claro (30 mg).

20 El producto restante que contenía fracciones se concentró a vacío para dar un sólido amarillo. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 20 g de sílice (Si) usando un 0-25% de metanol-diclorometano durante 40 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título bruto como una goma amarilla (30 mg). Se combinaron los dos lotes del compuesto y la muestra se cargó en cloroformo y se purificó mediante cromatografía sobre 50 g de sílice (Si) usando un 0-10% de metanol-diclorometano durante 60 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título, (30 mg) como un sólido amarillo.

25 CL-EM: tr = 2,89 min, MH+ = 400

Ejemplo 190

4-(2-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida



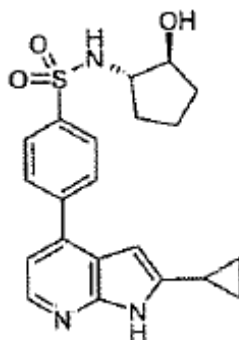
30 A una suspensión desgasificada de ácido (2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico (150 mg, 0,743 mmol), 4-bromo-N-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida (215 mg, 0,668 mmol) y fosfato de potasio (Tribasic) (155 mg, 0,730 mmol) en dioxano:agua 5:1 (4,5 ml) se añadió cloro [2'-(dimetilamino)-2-bifenil]paladio - (1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano sólido (1:1) (42 mg, 0,075 mmol). El vaso de reacción se selló y se calentó en un Biotage Initiator usando un parámetro de absorción muy alto hasta 120°C durante 30 min. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo:cloroformo (1:1) (25 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo:cloroformo (1:1) (25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados usando una frita hidrófoba y se concentraron a vacío

para dar una goma amarilla (330 mg). La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 50 g de sílice (Si) usando un 0-100% acetato de etilo-diclorometano durante 60 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar un sólido amarillo claro (117 mg). La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 70 g de sílice (Si) usando un 0-100% de acetato de etilo-diclorometano durante 60 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con dietil éter (5 ml). El sólido resultante se filtró a través de un embudo de vidrio con frita media, se recogió y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo muy claro (75 mg).

CL-EM; tr = 2,95 min, MH+ = 400

Ejemplo 191

10 4-(2-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]-bencenosulfonamida

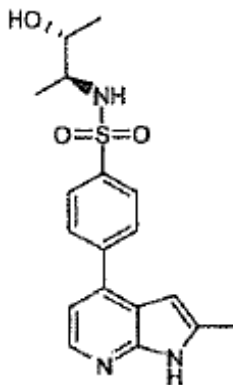


A una suspensión desgasificada de ácido (2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico (63 mg, 0,312 mmol), 4-bromo-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]bencenosulfonamida (95 mg, 0,297 mmol) y fosfato de potasio (Tribasic) (63 mg, 0,297 mmol) en dioxano:agua 5:1 (3 ml) se añadió cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio - (1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano sólido (1:1) (17 mg, 0,030 mmol). El vaso de reacción se selló y se calentó en un Biotage Initiator usando un parámetro de absorción muy alto hasta 120°C durante 30 min. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo:cloroformo (1:1) (15 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo:cloroformo (1:1) (15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas usando una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para dar una goma amarilla. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre 20 g de sílice (Si) usando un 0-100% de acetato de etilo:diclorometano durante 60 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (50 mg) como un sólido amarillo.

CL-EM: tr = 2,83 min, MH+ = 398

25 Ejemplo 192

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida



Una mezcla de ácido (2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico (35 mg, 0,199 mmol), 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]bencenosulfonamida (61 mg, 0,198 mmol), cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio - (1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (1,1) (11,2 mg, 0,020 mmol) y fosfato de potasio (129 mg, 0,608 mmol) en 1,4-dioxano (1.8 ml) y agua (0,45 ml) se calentó en un tubo sellado en un Biotage Initiator por microondas usando un parámetro de nivel de absorción inicial muy alto hasta 120°C durante 30 min. Tras enfriar, la

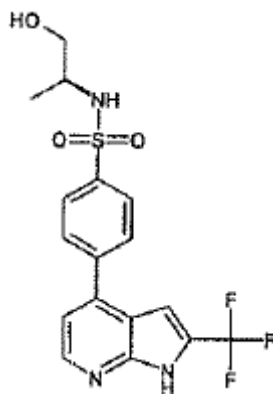
reacción se purificó mediante SPE en fase inversa (C18, 5 g) se eluyó con agua, TFA al 10% / acetonitrilo. Las fracciones en TFA / acetonitrilo se evaporaron a vacío. La muestra se disolvió en DMSO 2 x 1 ml y se purificó mediante MDAP. El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como una goma amarilla (22 mg).

CL-EM tr = 2,70 min, MH+ = 360

5 **Ejemplo 193**

Ejemplo 193a

N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[trifluorometil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida

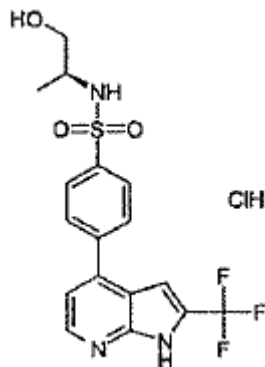


10 Se suspendieron 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida (300 mg, 1,3 mmol), ácido [2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]borónico (385 mg, 1,3 mmol), cloro (di-2-norbornilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il) paladio (II) (75 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (275 mg, 1,3 mmol) en dioxano:agua (5:1) (5 ml) y se desgasificaron durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 30 min en un microondas. Se trató la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se formó un precipitado. Se filtró el sólido. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo:cloroformo (1:1) (2 x 20 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para proporcionar una espuma marrón. La espuma y el sólido se llevaron a DCM, se combinaron y se concentraron a vacío. El sólido resultante se preabsorbió en Florisil (60-100 de malla) y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida (50 g de sílice, 0-100% de acetato de etilo:DCM, 60 min). Se combinaron las fracciones relevantes y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (230 mg, 44%).

20 CL-EM tr = 2,87 min, MH+ = 400,

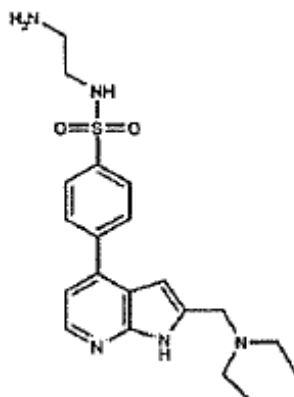
Ejemplo 193b

Clorhidrato de N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida



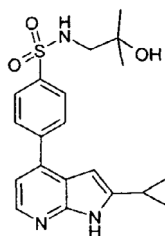
25 Se disolvió N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida (30 mg, 0,08 mmol) en metanol (1,5 ml) y se añadió HCl 1 M en dietil éter (90 µl, 0,09 mmol) y se disminuyó la presión de la mezcla de reacción bajo nitrógeno para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (32 mg, 91%).

CL-EM tr = 2,93 min, MH+ = 400

Ejemplo 194**N-(2-aminoetil)-4-(2-[(diethylamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida**

5 Se añadió una disolución de [2-([4-(2-formil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil]sulfonyl)amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (35 mg, 0,1 mmol) en THF anhidro (1 ml) a dietilamina (0,1 mmol). Se sonicó la mezcla de reacción durante 10 segundos antes de dejarla reposar durante 4 h, antes de la adición de una suspensión de triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (1 ml). Se sonicó la mezcla de reacción durante 10 segundos antes de dejarla reposar durante 16 h. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 2 N en MeOH y se concentró a vacío. Se resuspendió la mezcla de reacción en CH₃Cl:MeOH 1:1 y se aplicó a un cartucho de aminopropilo, equilibrado previamente con CH₃Cl:MeOH 1:1. La muestra se eluyó con CH₃Cl:MeOH 1:1. La muestra se sometió a reducción de presión y se trató con DCM:TFA 1:1 y se agitó brevemente. La concentración mediante reducción de la presión y purificación mediante HPLC dirigida por masa a alto pH dio el compuesto del título.

CL-EM tr= 1,92 min, MH+ 403

Ejemplo 195**15 4-(2-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida**

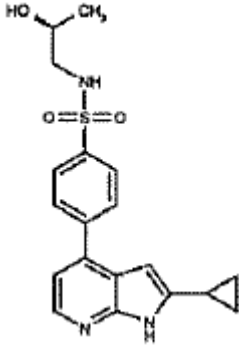
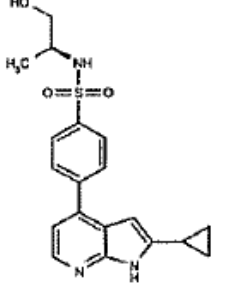
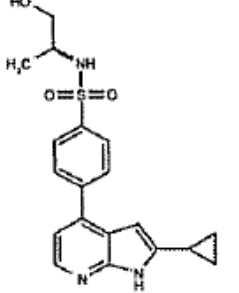
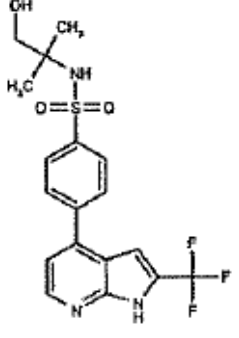
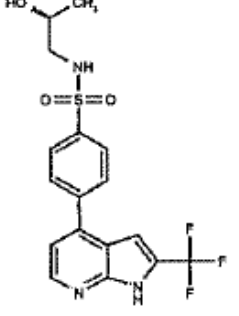
20 Se añadió una disolución de ácido (2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico (20 mg, 0,1 mmol) en dioxano (0,4 ml) a un recipiente de microondas que contenía fosfato de potasio (22 mg, 0,1 mmol) y complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (0,04 mg). Se añadió una disolución de 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida (46,2 mg, 0,15 mmol) en dioxano (0,4 ml) Se calentó la mezcla de reacción a 110°C en el microondas durante 30 minutos antes del enfriamiento. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg, equilibrado previamente con TFA al 0,1% en acetonitrilo) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión y la purificación de la concentración mediante HPLC dirigida por masa a alto pH dio el compuesto del título.

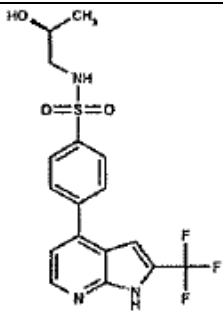
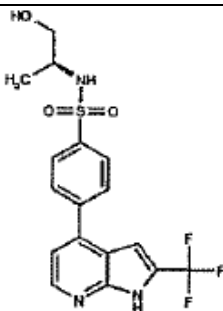
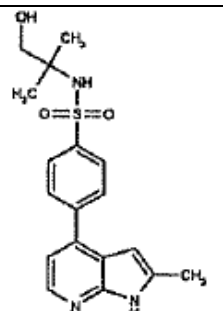
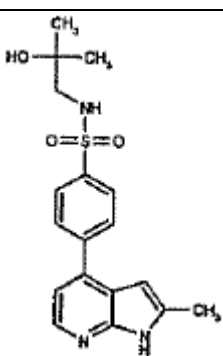
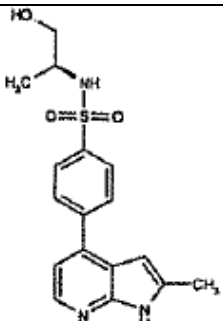
25 CL-EM tr = 2,82 min MH+ 386

Las muestras purificadas de nuevo se purificaron usando HPLC dirigida por masa a pH bajo.

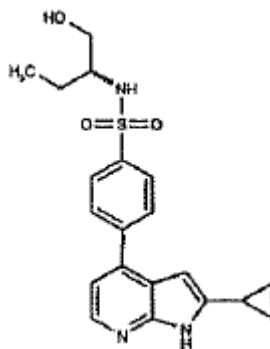
Los ejemplos 196 a 208 se prepararon de forma similar:

30

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+
196		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(2R)-2-hidroxi-1-propil]bencenosulfonamida	2,74	372
197		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida	2,72	372
198		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida	2,72	372
199		N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,99	414
200		N-[(2R)-2-hidroxi-1-propil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,88	400

201		N-[(2S)-2-hidroxi-3-propil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,88	400
202		N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	2,87	400
203		N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	2,65	360
204		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	2,61	360
205		N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	2,5	346

206		N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	2,51	346
207		trifluoroacetato de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bencenosulfonamida (sal)	0,9	501
208		trifluoroacetato de 4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida (sal)	0,86	486

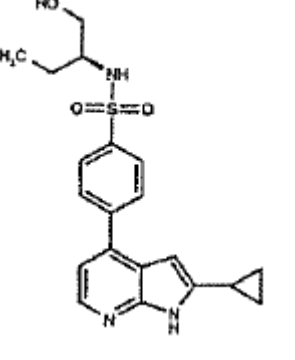
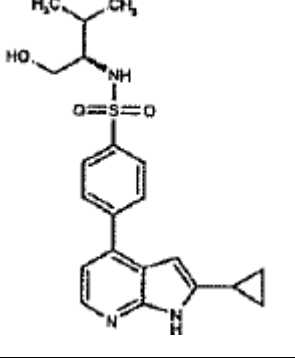
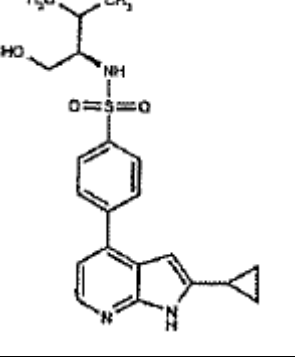
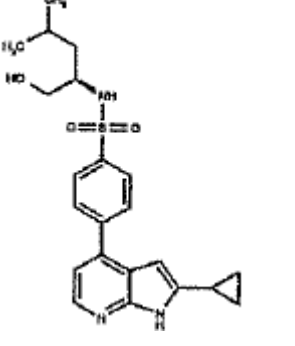
Ejemplo 209**4-(2-Ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]-bencenosulfonamida**

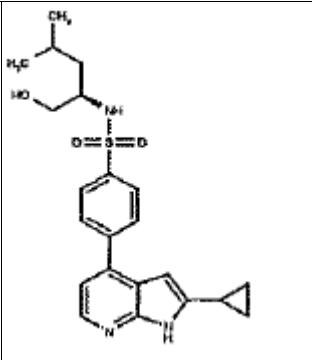
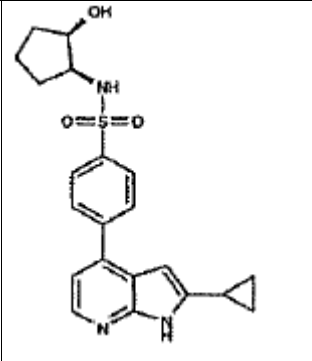
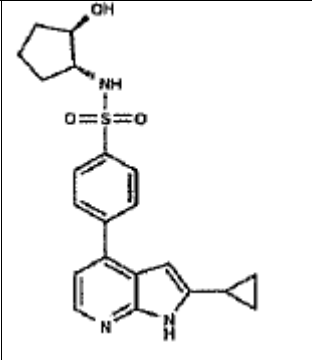
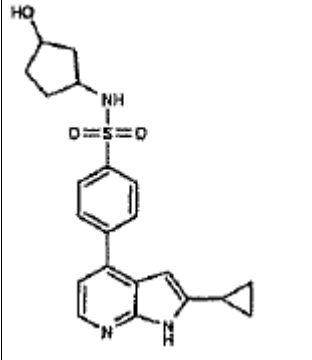
- 5 Se añadió una disolución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (51 mg, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) a una disolución de (2R)-2-amino-1-butanol (0,3 mmol), en DMF seco (1 ml). Se añadió DIPEA (200 μ l) y se sonicó la mezcla de reacción durante 15 segundos antes de dejarla reposar durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se resuspendió en dioxano (0,5 ml) para dar una disolución bruta de 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida.
- 10 Se añadió una disolución de ácido (2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)borónico (20 mg, 0,1 mmol) en dioxano (0,3 ml) a un recipiente de microondas que contenía complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (0,25 mg, 0,5% en moles) y la disolución bruta de 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida. Se añadió una disolución de fosfato de potasio (22 mg, 0,1 mmol) en agua (200 μ l) y se calentó la mezcla de reacción a 110°C en el microondas durante 30 minutos. Se aplicó directamente la mezcla reacción a un cartucho C18 (500 mg equilibrado previamente con acetonitrilo) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (2 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión dio el producto bruto. La purificación mediante HPLC dirigida por masa a pH alto dio el compuesto del título.

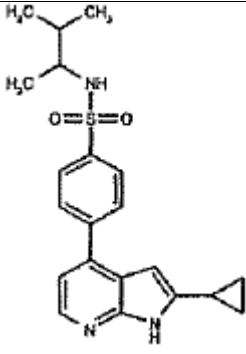
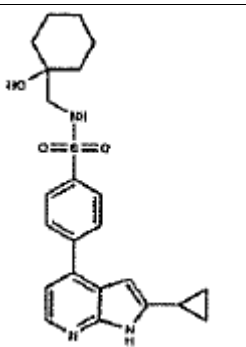
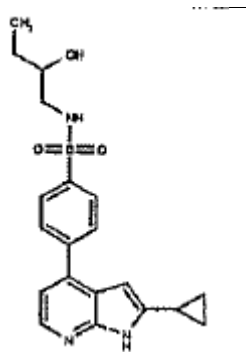
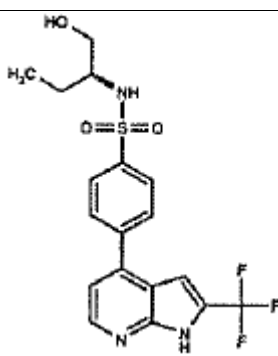
CL-EM tr = 0,91 min, MH+ = 386

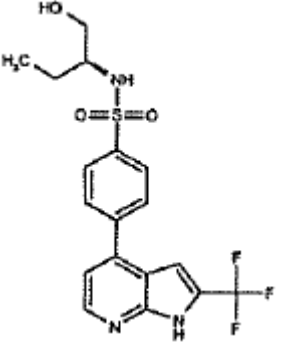
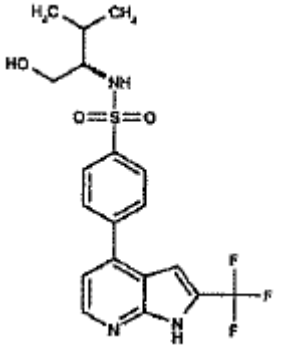
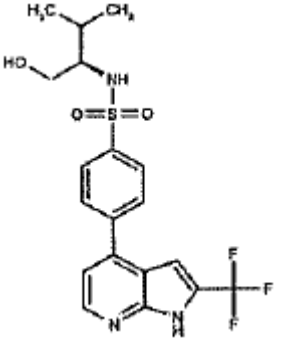
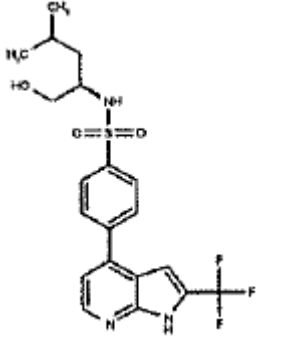
Se trataron las muestras desprotegidas con una disolución de DCM:TFA, 1:1 y se volvieron a concentrar mediante reducción de la presión antes de la purificación mediante HPLC dirigida por masa a pH alto.

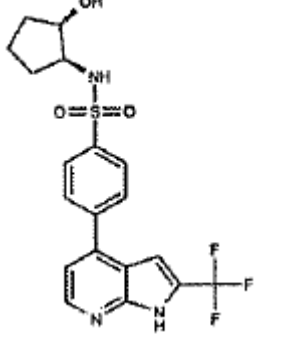
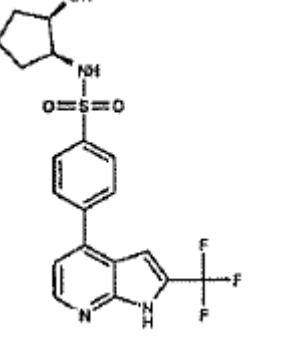
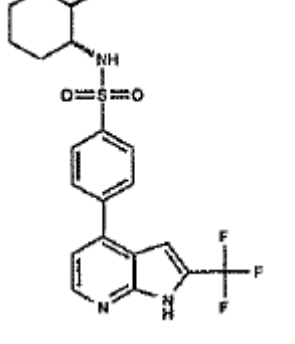
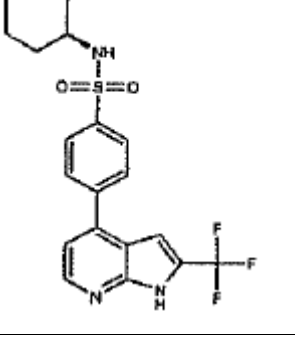
Los ejemplos 210 a 252 se prepararon de forma similar:

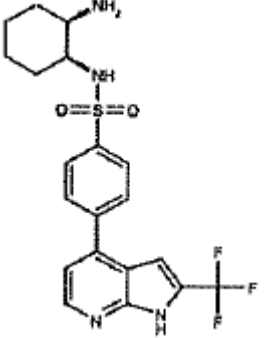
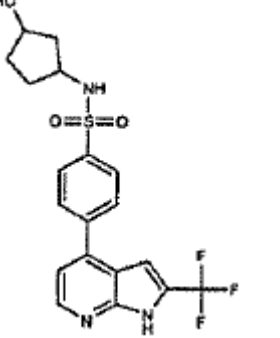
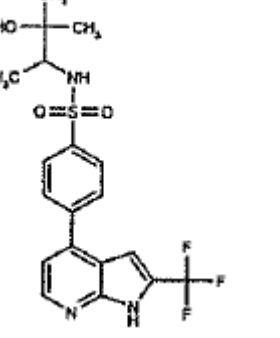
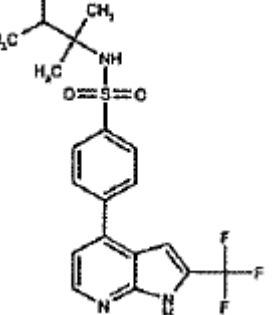
Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, MH+ min	
210		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bencenosulfonamida	0,91	386
211		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida	0,97	401
212		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida	0,97	401
213		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida	1,01	415

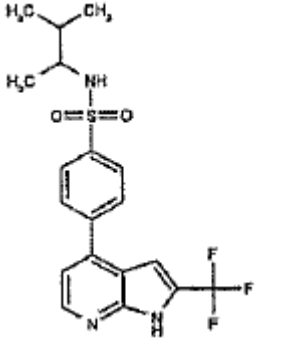
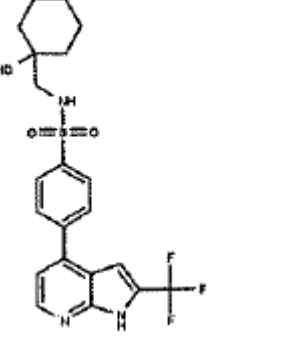
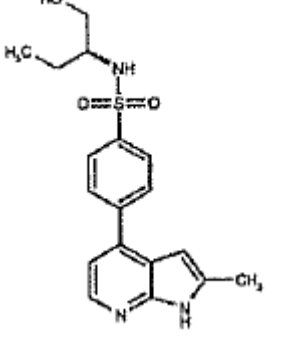
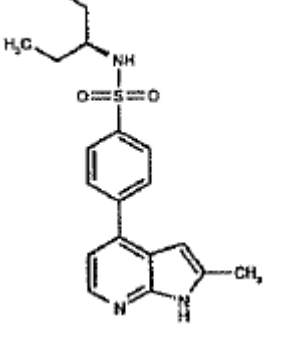
214		4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida	1,01	415
215		4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil] bencenosulfonamida	0,91	399
216		4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil] bencenosulfonamida	0,91	399
217		4-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-N-(3-hidroxiciclopentil) bencenosulfonamida	0,91	399

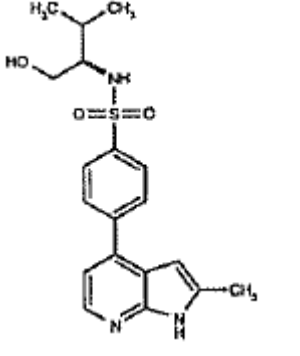
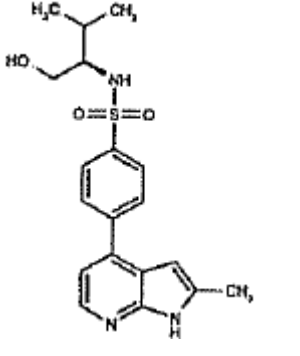
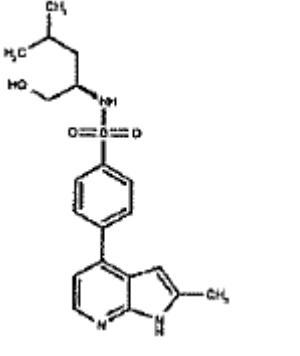
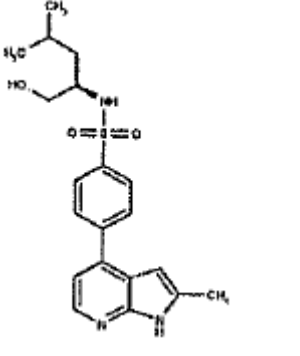
218		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,2-dimetilpropil) bencenosulfonamida	1,17	385
219		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil] bencenosulfonamida	3,23	427
220		4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxibutil) bencenosulfonamida	0,94	386
221		N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il] bencenosulfonamida	0,97	414

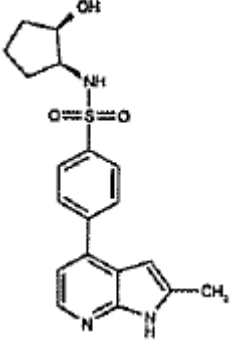
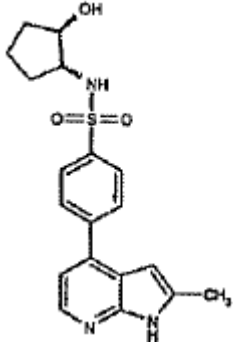
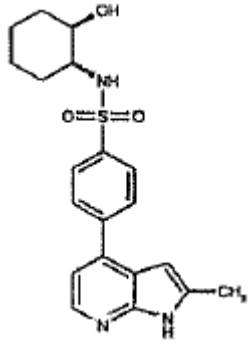
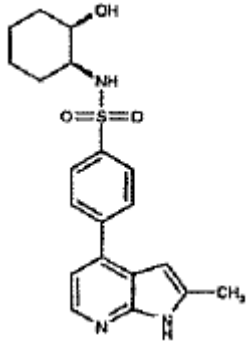
222		N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,97	414
223		N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,02	428
224		N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,02	428
225		N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,06	442

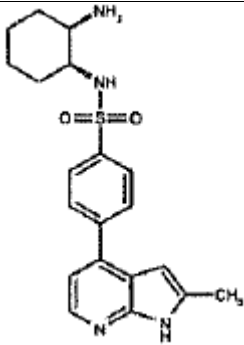
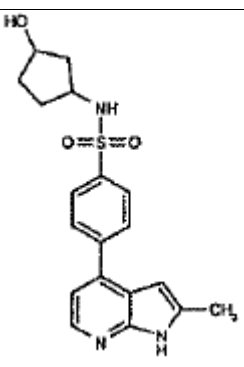
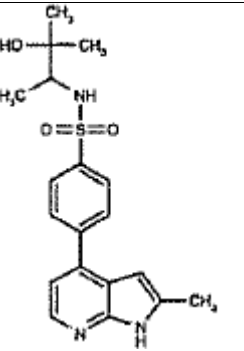
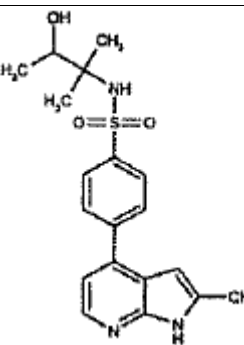
226		N-[(1S, 2S)-2-hidroxiciclopentil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,96	426
227		N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,96	426
228		N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohxil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,02	440
229		rel-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohxil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,05	440

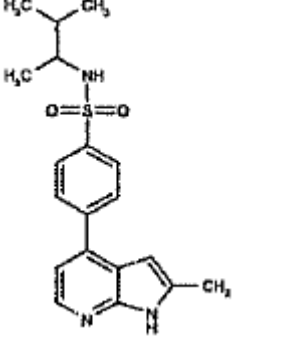
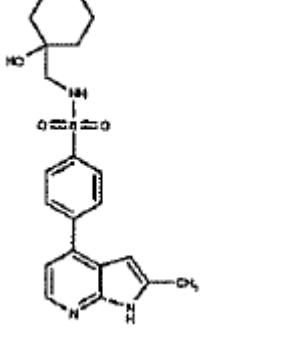
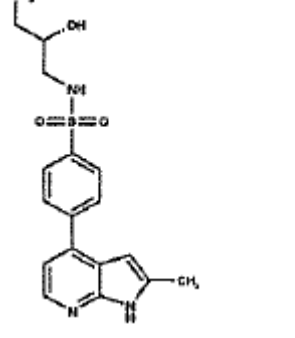
230		rel-N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,79	439
231		N-(3-hidroxiciclopentil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,96	426
232		N-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,99	428
233		N-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,02	428

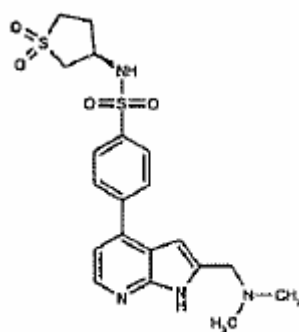
234		N-(1,2-dimetilpropil)-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,2	412
235		N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	1,11	454
236		N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,84	360
237		N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida	0,83	360

238		N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,9	374
239		N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,9	374
240		N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,95	389
241		N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,95	389

242		N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	0,83	372
243		N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	0,83	372
244		N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohxil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	0,9	386
245		rel-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohxil]-4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	0,94	386

246		rel-N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,67	386
247		N-(3-hidroxiciclopentil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,67	372
248		N-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,83	374
249		N-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo(2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida	0,86	374

250		N-(1,2-dimetilpropil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	1,1	358
251		N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	1	401
252		N-(2-hidroxibutil)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	0,86	360

Ejemplo 253**4-(2-[(Dimetilamino)metil]-1N-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]benzenosulfonamida**

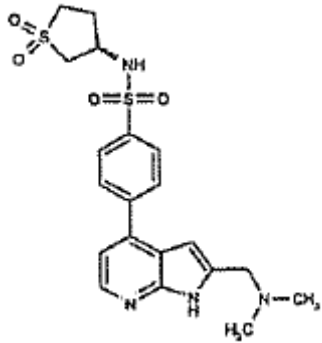
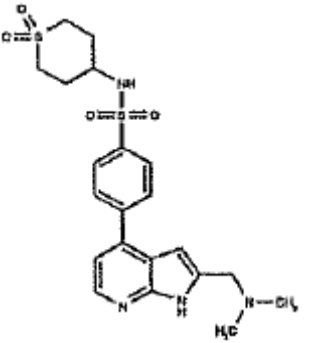
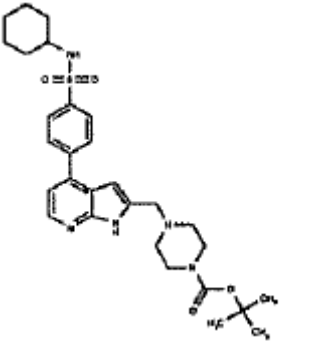
5

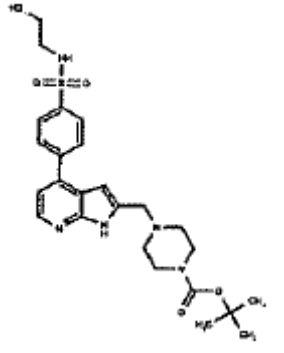
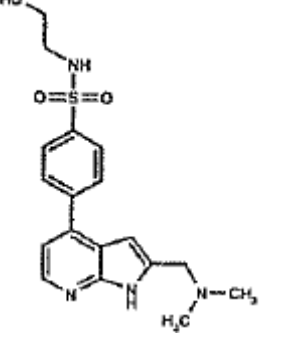
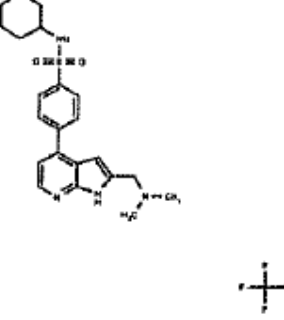
Se añadió una disolución de ácido [4-({[(3R)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]amino)sulfonyl}fenil]-borónico (0,15 mmol) en dioxano (0,4 ml) a un recipiente de microondas que contenía fosfato de potasio (22 mg, 0,1 mmol) y complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio II - dinorbornilfosfina (0,04 mg). Se añadió una disolución de [(4-bromo-

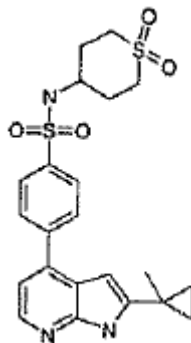
5 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil]dimetilamino (0,1 mmol) en dioxano (0,4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C en el microondas durante 30 minutos antes del enfriamiento. Se aplicó la mezcla de reacción directamente a un cartucho C18 (500 mg, equilibrado previamente con acetonitrilo) y se eluyó con TFA al 0,1% en acetonitrilo (3 x 1 ml). La concentración mediante reducción de la presión y la purificación de la concentración mediante HPLC dirigida por masa a pH alto dio el compuesto del título.

CL-EM tr = 0,81 min, MH+ = 450

Los ejemplos 254 a 259 se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	CL-EM tr, min	MH+
254		4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]bencenosulfonamida	0,67	450
255		4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida	0,62	464
256		4-[(4-{4-[(ciclohexilamino)sulfonyl]fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	1,07	555

257		4-([4-(4-((2-hidroxietyl)amino]sulfonyl)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	0,78	517
258		4-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietyl)benzenosulfonamida	0,6	375
259		trifluoroacetato de N-ciclohexil-4-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzenosulfonamida	0,87	528

Ejemplo 260**N-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida**

5

A una disolución de N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-[2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]benzenosulfonamida (~70% puro, 248 mg, 0,0012 mol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se añadió carbonato de sodio al 10% (0,5 ml), N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (451 mg, 0,0012 mol) y cloruro de 1,1-bis(difenilfosino)ferrocenopaladio II (25 mg) y la mezcla se calentó hasta 160°C en un microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y diclorometano (150 ml). Se separó la fase orgánica mediante filtración a través de una frita hidrófoba y se evaporó

10

hasta la sequedad para dejar una goma negra / roja. La goma se purificó mediante MDAP (4 series de 90 mg cada una) y se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo / marrón (15 mg).

CL-EM tr = 2,96 minutos, MH+ 460

5 Parte experimental con polimorfos

Ejemplo 145a, procedimiento B

Calorimetría diferencial de barrido(DSC)

10 Se obtuvo el termograma de DSC del producto utilizando un calorímetro TR Q1000, número de serie 1000-0126. Se pesó la muestra en un recipiente de aluminio, se colocó la tapa del recipiente en la parte superior y se levantó el borde ligeramente sin sellar el recipiente. El experimento se llevó a cabo utilizando una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Los datos se ilustran en la figura 1. Se observó una temperatura de comienzo de la fusión de $\sim 191,5^{\circ}\text{C}$.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

15 Los datos se obtuvieron en un difractómetro de polvo X'Pert Pro de PANalytical, modelo PW3040/60, número de serie DY1850 usando un detector X'Celerator. Las condiciones de obtención de los datos fueron: radiación: $\text{Cu K}\alpha$, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de partida: $2,0^{\circ}2\theta$, ángulo de extremo: $40,0^{\circ}2\theta$, tamaño del paso: $0,0967^{\circ}2\theta$, tiempo por paso: 31,75 segundos. La muestra se prepararon montando algunos miligramos de muestra en placas de oblea de Si (ruido de fondo cero), dando como resultado una fina capa de polvo.

20 Los datos de la difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la figura 2.

Los picos característicos para la forma de estado sólido se resumen en la tabla 1 con separaciones de la red calculadas. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software Highscore.

Tabla 1

$2\theta / ^{\circ}$	Separación d / Å
9,5	9,4
10,5	8,4
11,1	7,9
12,0	7,4
13,8	6,4
14,4	6,2
15,3	5,8
16,1	5,5
16,7	5,3
17,8	5,0
18,1	4,9
18,9	4,7
21,0	4,2

21,6	4,1
22,4	4,0
22,6	3,9
23,7	3,7
24,0	3,7
24,8	3,6
31,5	2,8

Ejemplo 146d**Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

Se obtuvo el termograma de DSC del producto utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Los datos se ilustran en la figura 3. Se observó una temperatura de comienzo de la fusión de 287,0°C.

5 **Difracción de rayos X en polvo (XRPD)**

Se obtuvieron los datos utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Los datos de la difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la figura 4.

Los picos característicos para la forma de estado sólido se resumen en la tabla 2 con separaciones de la red calculadas. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software Highscore.

10

Tabla 2

2θ / °	Separación d / Å
6,5	13,6
7,2	12,3
10,1	8,8
12,9	6,9
14,1	6,3
14,4	6,2
15,2	5,8
16,9	5,3
18,3	4,8
21,2	4,2
22,0	4,0

23,3	3,8
25,0	3,6
25,9	3,4
27,5	3,2
28,4	3,1
28,4	3,1
30,4	2,9
31,1	2,9
31,9	2,8

Ejemplo 146e**Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

Se obtuvo el termograma de DSC del producto utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Los datos se ilustran en la figura 5. Se observó una temperatura de comienzo de la fusión de 195,6°.

5 **Difracción de rayos X en polvo (XRPD)**

Se obtuvieron los datos utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Los datos de la difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la figura 6.

Los picos característicos para la forma de estado sólido se resumen en la tabla 3 con separaciones de la red calculadas. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software Highscore.

10

Tabla 3

$2\theta / ^\circ$	Separación d / Å
8,8	10,0
9,0	9,8
11,2	7,9
13,8	6,4
15,4	5,8
17,4	5,1
17,6	5,0
18,0	4,9
18,3	4,8
20,9	4,3

21,2	4,2
21,4	4,2
21,6	4,1
23,0	3,9
24,0	3,7
24,8	3,6
26,7	3,3
29,1	3,1
29,8	3,0
32,1	2,8

Datos biológicos

1. Datos in vitro

Ensayo IKK2

5 Se expresó IKK β humana recombinante (residuos 5-756) en baculovirus como una proteína de fusión de la GST-marcada del extremo C-terminal y se evaluó su actividad utilizando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal (TR-FRET). En resumen, se añadió IKK β (concentración final de 0,5 - 4 nM) diluida en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, CHAPS 1 mM pH 7,4 con DTT 1 mM y BSA al 0,01% p/v) a pocillos que contenían diversas concentraciones del compuesto o vehículo de DMSO (1,7% v/v final). La reacción se inició mediante la adición de sustrato GST-IkappaBalfa (concentración final de 25 nM) / ATP (concentración final de 1 μ M), en un volumen total de 6 μ l. La reacción se incubó durante 15 min a temperatura ambiente, después se terminó mediante la adición de 3 μ l de EDTA 50 mM en tampón (HEPES 100 mM pH 7,4, NaCl 150 mM y BSA al 0,1% p/v) que contenía el clon de anticuerpo monoclonal anti-fosfoerina-IkappaBalfa-32/36 12C2 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, EE.UU.) marcado con quelato de europio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlandia) y un anticuerpo anti-GST marcado en APC (Prozyme, San Leandro, California, EE.UU.). La reacción se incubó además durante 60 min a temperatura ambiente y se midió el grado de fosforilación de GST-IkappaBalfa utilizando un lector de placa Rubystar (BMG Instruments, Ailesbury, RU) como una razón de la señal de transferencia de energía a 665 nm con respecto a la señal a 620 nm de referencia del europio.

Ensayo de células mononucleares en sangre periférica humana y ensayo de sangre completa humana

Ensayo de células mononucleares en sangre periférica humana

20 Se evaluó la potencia celular de los compuestos en células mononucleares en sangre periférica humana (PBMC) midiendo su efecto en la producción de TNF α estimulada por lipopolisacáridos (LPS). Las PBMC se prepararon a partir de sangre humana heparinizada de 10 voluntarios normales mediante centrifugación en tubos Accuspin en Hystopaque a 800 g durante 20 minutos. Las células se recogieron de la interfase, se lavaron mediante centrifugación (1300 g, 10 minutos) y se resuspendieron en tampón de ensayo (RPMI1640 que contenía un 10% de suero bovino fetal, un 1% de L-glutamina y un 1% de penicilina / estreptomycin) a 1 x 10⁶ células/ml. Se añadieron 50 μ l de células a pocillos de microtitulación que contenían 1,0 μ l de una disolución de compuesto diluida apropiadamente que se había solvatado y diluido en DMSO. Se añadieron 75 μ l de LPS (*S. typhosa*, Sigma, número de catálogo 1-6386, concentración final de 1 ng/ml) y la muestras se incubaron a 37°C, en CO₂ al 5% durante 20 horas. Se eliminó el sobrenadante y se determinaron las concentraciones de TNF mediante ensayo de electroquimioluminiscencia utilizando tecnología de MSD.

Ensayo de sangre completa humana

35 Se dispensó sangre heparinizada extraída de voluntarios normales (100 μ l) en pocillos de placas de microtitulación que contenían 1,0 μ l de disolución de compuesto diluida apropiadamente en DMSO. Tras la incubación de 1 h a 37°C, CO₂ al 5%, se añadieron 25 μ l de disolución de LPS (*S. typhosa*) en RPMI 1640 (que contenía un 1 % de L-glutamina y un 1 % de penicilina / estreptomycin) (concentración final de 50 ng/ml). Se incubaron las muestras 37°C, CO₂ al 5% durante 20 horas, se añadieron 50 μ l de solución salina fisiológica (NaCl al 0,138%) y se recogió el plasma diluido usando un robot de manipulación de líquidos Blomek FX tras la centrifugación a 1300 g durante 10 min. Se determinó el contenido de TNF α en el plasma mediante ensayo de electroquimioluminiscencia utilizando la tecnología de Mesoescala (MSD).

Ensayo de TNF α asociado con PBMC y ensayos de sangre completa

Se transfirieron 20 μ l de sobrenadante desde placas de PBMC o 40 μ l desde placas de sangre completa utilizando el Blomek FX a una placa de ensayo de MSD, High-Bind, de 96 pocillos revestida previamente con anticuerpo de captura anti-TNF α y que contenía 25 μ l de diluyente de ensayo de citoquina sérica humana de MSD. Cada placa contenía también una curva patrón de TNF α (0-5000 pg/ml: R+D Systems, 210-TA). Para el ensayo de sangre completa, las placas se sellaron y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente tras lo cual se lavaron y se añadieron 40 μ l de anticuerpo de detección de MSD. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de lavarlas de nuevo y de añadir 150 μ l de tampón de lectura de MSD T (2X). Las placas se leyeron entonces en el lector de placas Sector 6000 de MSD. Para el ensayo de las PBMC, a la adición del sobrenadante a las placas de MSD le siguió inmediatamente la de 20 μ l de anticuerpo de detección de MSD, entonces las placas se sellaron y se agitaron durante 2 horas antes de la adición de 90 μ l de tampón de lectura de MSD P (2,5X). Las placas se leyeron en el Sector 6000 de MSD.

Las concentraciones de TNF se dedujeron a partir de la curva patrón obtenidas en la misma placa y los valores de pCl₅₀ para la inhibición de la producción de TNF se dedujeron a partir de las curvas de respuesta a la dosis de compuesto con ajuste de la curva por mínimos cuadrados no lineales utilizando el software Activity base.

Ensayo de indicador de NF κ B

Se recogieron células A549 SPAP de un matraz T225 confluentes al 70% por centrifugación durante 5 min a 200 g, se resuspendieron en tampón de ensayo, (DMEM complementado con el 10% de FCS 2xHI, L-glutamina 2 mM, el 1% de penicilina / estreptomina y aminoácidos no esenciales) y se diluyeron hasta 0,16 x 10⁶/ml. Se dispensaron 60 μ l de disolución celular en cada pocillo de placas Nunc transparentes de 384 pocillos, que contenían 0,5 μ l de compuesto en DMSO puro a 140x la concentración del ensayo final requerida. Las placas se incubaron durante 1 h a 37°C, humedad del 95%, CO₂ al 5%, antes de que se añadieran 10 ml de disolución de TNF en tampón de ensayo para dar una concentración final de 3,2 ng/ml y después se devolvieron a la incubadora celular durante 15 h. Se equilibraron las placas a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de 25 μ l de tampón pNPP (dietanolamina 1 M pH 9,8, MgCl₂ 0,5 mM, CaCl 0,28 M, pNPP 2 mg/ml) a cada pocillo de las placas de ensayo. Se cubrieron las placas para proteger los reactivos de la luz y después se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, antes de su lectura en un dispositivo Ascent utilizando un único filtro a 405 nm.

Todos los datos se normalizaron para la media de 16 pocillos control de alta lectura y 16 de baja lectura en cada placa. Se aplicó entonces un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma.

2. Datos *in vivo***LPS administrado por vía intranasal indujo neutrófilos en la rata CD macho****Pretratamiento con compuesto / vehículo**

Se anestesiaron ratas CD macho (150 g - 250 g) con isoflurano (al 5%, 2 l/min de O₂, 1 l/min de NO) y se mantuvieron verticalmente mientras se les administraba el vehículo o compuesto de prueba (Tween 80 al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato o en un vehículo que comprende una disolución acuosa de dextrosa al 5%, Avicel RC591 al 1,5%, EDTA al 0,15%, polisorbato 80 al 0,025%, cloruro de benzalconio al 0,015%) a un volumen de dosis de 25 μ l por fosa nasal, utilizando una pipeta Gilson de 100 μ l. La punta de la pipeta se insertó aproximadamente 3 mm dentro de la fosa nasal y se instiló la sustancia de dosificación. Tras la dosificación, los animales se colocaron en posición de decúbito supino durante la recuperación de la anestesia.

Protocolo de exposición a LPS

Aproximadamente treinta minutos tras la administración del compuesto o el vehículo, las ratas se anestesiaron de nuevo como anteriormente y después se les administraron de la misma manera 25 μ l/fosa nasal de vehículo de solución salina tamponada con fosfato (PBS) o 10 mg/ml de lipopolisacárido (LPS).

Protocolo de lavado nasal

Cuatro horas tras la exposición a PBS/LPS, los animales se sacrificaron con una sobredosis de fenobarbital sódico administrado por vía intraperitoneal. Se expuso la tráquea y se practicó una pequeña incisión, en la que se insertó un tubo ortógrado hacia la cavidad nasal. La nariz se lavó entonces con 15 ml de PBS heparinizado (10 U/ ml).

Recuento de células

Las muestras de NALF se centrifugaron a 1300 rpm durante 7 minutos. El sobrenadante se eliminó y el sedimento de células resultante se resuspendió en 0,5 ml de PBS. Se preparó un portaobjetos de células del fluido de resuspensión colocando 75 μ l de fluido NAL resuspendido en soportes Cytospin y después se centrifugó a 500 rpm durante 5 minutos. Se dejó que los portaobjetos se secaran al aire y después se tiñeron con tinción de Leishmans (20 minutos) para permitir el recuento de células diferencial. También se contaron las células totales a partir de la

resuspensión utilizando un contador Sysmex. A partir de estos dos recuentos, se determinó el número total de neutrófilos en el NALF.

Producción de TNF α inducida por LPS en ratas

5 Se pretrataron por vía oral ratas Lewis macho (180 g -200 g) de los Charles River Breeding Laboratories (Portage), ACUC Protocolo número 05051 con compuesto o vehículo. Tras un tiempo de pretratamiento determinado, se administró a las ratas LPS (lipopolisacárido de *Escherichia coli*, serotipo 055-B5, Sigma Chemical Co., St Louis, MG), 30 μ g/rata en 0,5 ml de solución salina por vía intraperitoneal. Las ratas se sacrificaron mediante inhalación de CO₂ 90 minutos tras la inyección de LPS y se recogieron muestras de sangre mediante punción cardiaca y se transfirieron a tubos heparinizados y se almacenaron en hielo. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2000 rpm
10 durante 10 minutos y se recogió el plasma para su análisis mediante ELISA específico para determinar los niveles de TNF α .

Las muestras de plasma se sometieron a ensayo para determinar el nivel de TNF α según las especificaciones de los fabricantes. Los niveles de TNF α se expresaron como pg/ml. Los kits de ELISA se adquirieron de R&D Systems Inc. (kit Quantikine de TNF α de rata con número de catálogo RTA00),

Resultados

Los compuestos de los ejemplos 1-260 se sometieron a prueba para determinar su actividad frente a IKK2 en el ensayo de IKK2 y se encontró que eran inhibidores de IKK2 con una potencia de pCl₅₀ de 5,0 o mayor.

Los compuestos preferidos tienen pCl₅₀ >6 en el ensayo de células mononucleares en sangre periférica humana.

Los compuestos preferidos tienen pCl₅₀ >5 en el ensayo de sangre completa humana.

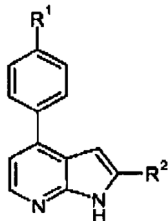
20 Los compuestos preferidos tienen pCl₅₀ >6 en el ensayo del indicador de NF κ B.

Los compuestos de los ejemplos 82, 84, 137b, 146b, 146c, 114, 118, 150 y 177 se sometieron a prueba en el modelo *in vivo* con relación a los neutrófilos inducidos por LPS administrados por vía intranasal en la rata CD macho. Los compuestos de los ejemplos 82, 146b, 146c, 118 y 177 mostraron una inhibición de > 50 a 5 μ g/kg.

25 El compuesto del ejemplo 145a se sometió a prueba en el modelo *in vivo* con relación a la producción de TNF α inducida por LPS en ratas y mostró una DE₅₀ de < 20 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



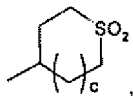
(I)

5 en la que

R^1 es $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{CH}_3$;

R^2 es $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

R^3 es hidrógeno o metilo y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con hidroxilo, $-(\text{CH}_2)_a$ cicloalquilo C_{3-5} , en el que el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo o $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}^8\text{R}^9$, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , o



o

R^3 y R^4 están unidos para formar pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido opcionalmente con $-\text{NH}_2$;

R^5 es hidrógeno o metilo;

15 R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fenilo, o heteroarilo de 5 miembros que contiene desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , $-\text{CO}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_e$ fenilo y tienilo,

R^6 y R^7 son cada uno flúor,

20 R^6 es metilo y R^7 es metilo o hidroxilo, o

R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con metilo;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} ;

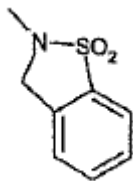
25 R^{10} es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con $-(\text{CH}_2)_f\text{CO}_2\text{R}^{16}$, o piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro y alquilo C_{1-6} ;

R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_g\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_h\text{NCO}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_i$ cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_j$ fenilo, $-(\text{CH}_2)_k$ piridilo, o $-(\text{CH}_2)_m$ heterociclilo, en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} ,

R^{11} es alquilo C_{1-6} y R^{12} es alquilo C_{1-6} o $-\text{SO}_2$ fenilo,

30 R^{11} y R^{12} están unidos para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente otro nitrógeno, en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-6} o piperidinilo, o

R^{11} y R^{12} están unidos para formar



R^{13} es hidrógeno y R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_nOR^{18}$, $-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$, $-(CH_2)_qCO_2R^{21}$, $-(CH_2)_rSO_2NH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , o fenilo sustituido opcionalmente con cloro o $-O$ -alquilo C_{1-6} ,

R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , o

5 R^{13} y R^{14} están unidos para formar pirrolidinilo;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

a, d, e, f, i, j, k y m son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 0 hasta 4;

b, g, h, n, p, q y r son cada uno independientemente un número entero seleccionado desde 1 hasta 4; y

c es 0 ó 1;

10 o una sal del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es $-SO_2NR^3R^4$.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es $-CHR^6R^7$.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R^3 es hidrógeno y R^4 es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo.

15 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es hidrógeno y R^4 es $-(CH_2)_bNR^8R^9$.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^6 es hidrógeno y R^7 es metilo.

20 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} .

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que es sustancialmente como se describió en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 260, o una sal del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida;

25 N-(2-aminoetil)-4-(2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)bencenosulfonamida;

(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;

N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[2-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]bencenosulfonamida;

4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida;

4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida;

30 4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]bencenosulfonamida; o una sal del mismo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo para su uso en terapia médica.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de IKK2.

5 14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno **caracterizado por** actividad de IKK2 inapropiada.

DSC

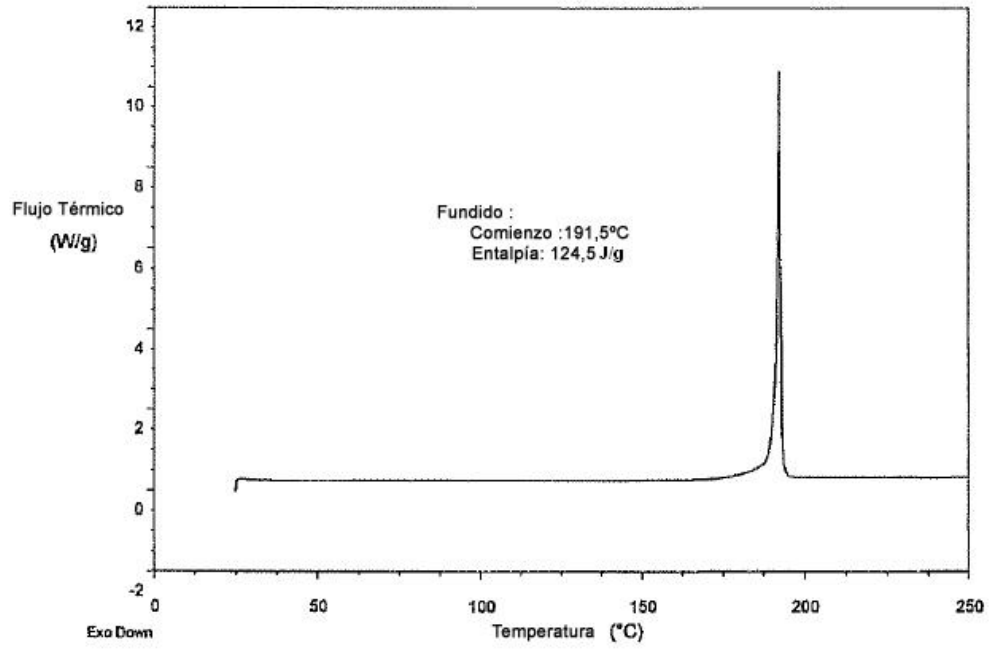


Figura 1

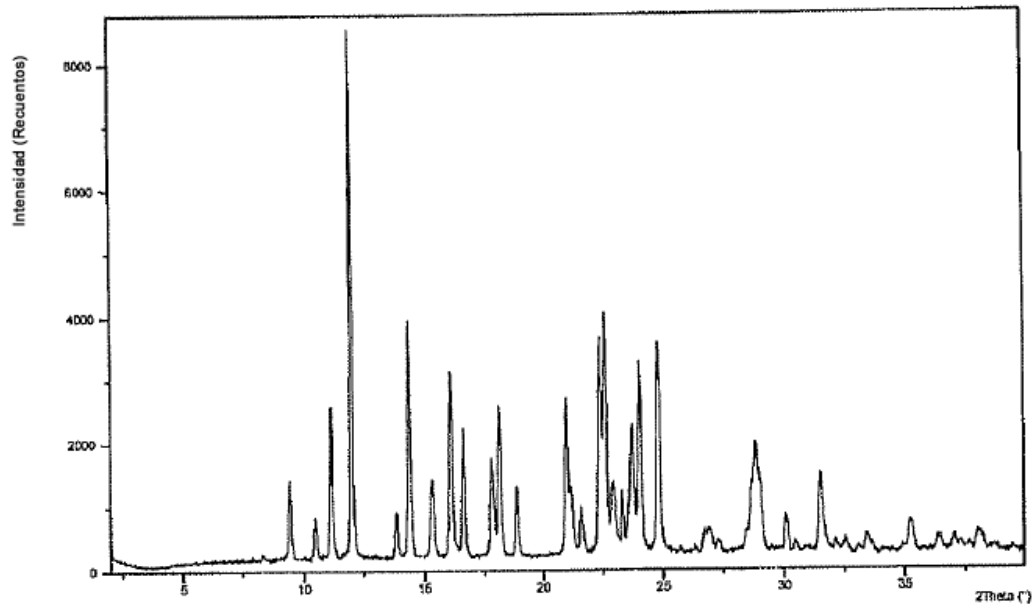


Figura 2

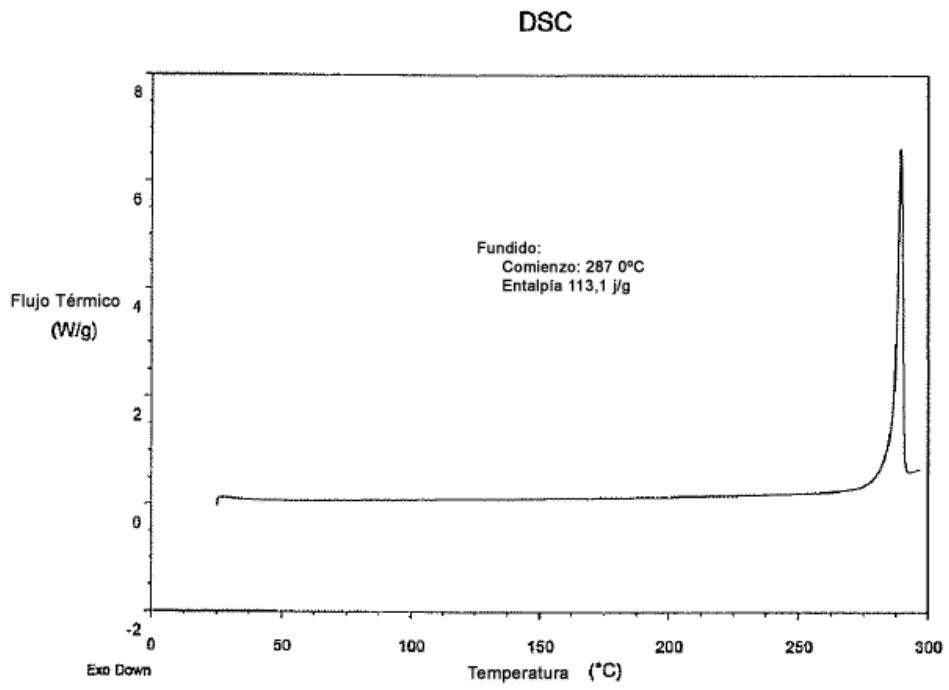


Figura 3

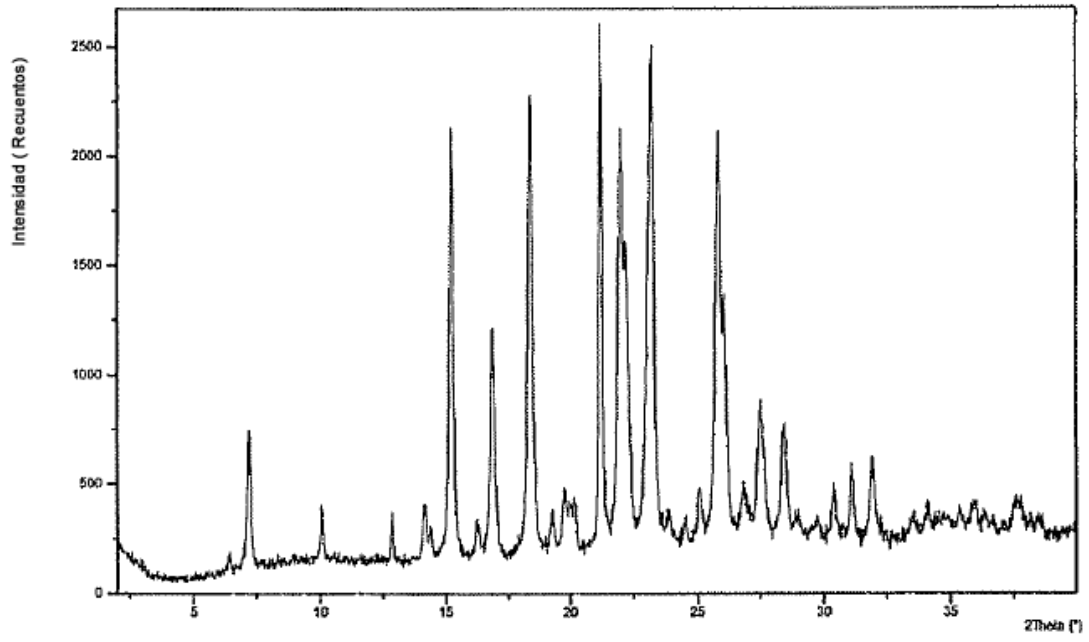


Figura 4

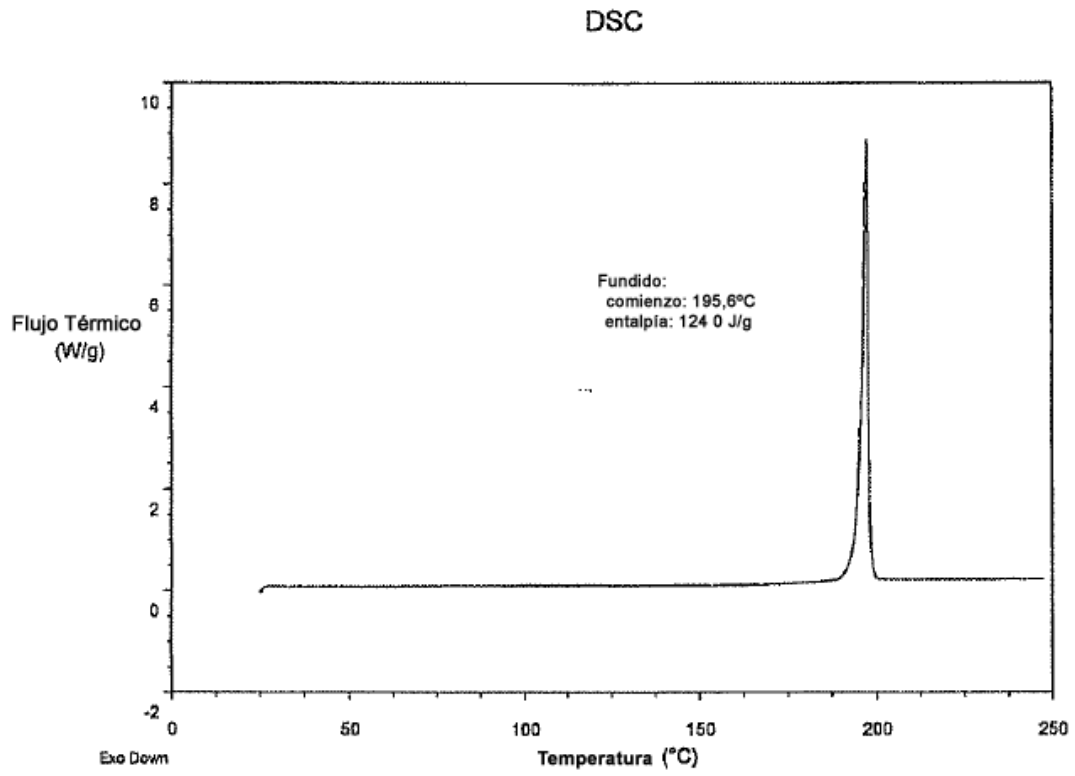


Figura 5

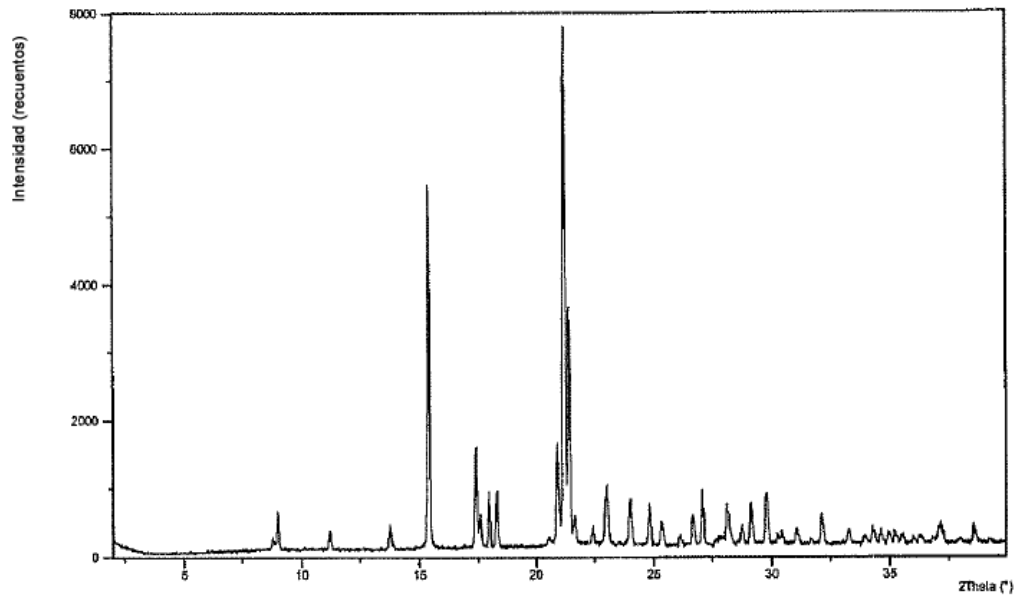


Figura 6