

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 408 318**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 06846678 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1962830**

(54) Título: **Inhibidores de azaindol de las cinasas Aurora**

(30) Prioridad:

23.12.2005 US 753383 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2013

(73) Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US**

(72) Inventor/es:

**ADAMS, JERRY, LEROY;
ADAMS, NICHOLAS, D.;
AXTEN, JEFFREY, MICHAEL;
CHAUDHARI, AMITA, M.;
DHANAK, DASHYANT;
HAMAJIMA, TOSHIHIRO;
NEWLANDER, KENNETH, ALLEN;
PARRISH, CYNTHIA, A.;
SARPONG, MARTHA, A.;
SILVA, DOMINGOS, J. y
TANG, JUN**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 408 318 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de azaindol de las cinasas Aurora

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de azaindol, a composiciones y medicamentos del mismo, así como a los usos del mismo. Estos azaindoles inhiben la cinasa Aurora.

Las cinasas de proteínas catalizan la fosforilación de las cadenas laterales de los aminoácidos hidroxílicos en proteínas mediante la transferencia del γ-fosfato del ATP-Mg²⁺ para formar un éster monofosfato de serina, treonina o tirosina. Algunos estudios han demostrado que las cinasas de proteínas son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la regulación de la transcripción, la motilidad celular y la división celular. También se ha demostrado que varios oncogenes codifican para cinasas de proteínas, lo que sugiere que las cinasas pueden jugar un papel en la oncogénesis.

La familia de enzimas de cinasas de proteínas se clasifica típicamente en dos subfamilias principales: las tirosina cinasas de proteínas y las serina/treonina cinasas de proteínas, en base al residuo de aminoácido que fosforilan. La actividad aberrante de las serina/treonina cinasas de proteínas se ha implicado o es sospechosa en varias 15 patologías tales como artritis reumatoide, psoriasis, choque séptico, pérdida ósea, cánceres y otras enfermedades proliferativas. Las tirosina cinasas juegan un papel igualmente importante en la regulación celular. Estas cinasas incluyen varios receptores para moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor de insulina y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Algunos estudios han indicado que muchas tirosina cinasas son proteínas transmembranales con sus 20 dominios de receptor ubicados en el exterior de la célula y sus dominios de cinasa en el interior. Por consiguiente, ambas subfamilias de cinasas y sus vías de transducción de señales son objetivos importantes para el diseño de fármacos.

Desde su descubrimiento en 1997, la familia Aurora de cinasas de serina/treonina de mamíferos se ha relacionado estrechamente con la oncogénesis. Los tres miembros de la familia conocidos en mamíferos, Aurora-A ("2"), B ("1") 25 y C ("3"), son proteínas con una gran homología, responsables de la segregación cromosómica, de la función del huso mitótico y de la citocinesis. La expresión de Aurora es baja o indetectable en las células en reposo, con un pico de expresión y actividad durante las fases G2 y mitóticas en células en división. En las células de mamíferos, los sustratos propuestos para las cinasas Aurora A y B incluyen histona H3, CENP-A, cadena ligera reguladora de la 30 miosina II, fosfatasa de proteína 1, TPX2, INCENP, p53 y survivina, muchos de los cuales son necesarios para la división celular.

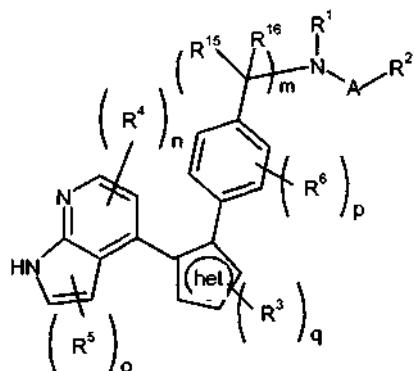
Se ha informado de que las cinasas Aurora se sobreexpresan en una amplia variedad de tumores humanos. Se ha detectado una elevada expresión de Aurora A en cáncer colorrectal, de ovario y pancreático, y en adenocarcinomas invasivos de los conductos mamarios. También se ha informado de unos elevados niveles de Aurora A en líneas celulares tumorales renales, cervicales, de neuroblastoma, de melanoma, de linfoma, pancreáticas y prostáticas. Se 35 observa una amplificación/sobreexpresión de Aurora A en cánceres de vejiga en seres humanos, y la amplificación de Aurora A está asociada con aneuploidía y un comportamiento clínico agresivo. Además, la amplificación del locus Aurora A (20q13) se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama negativo en los nódulos. Además, se informa de que una variante alélica, con isoleucina en la posición del aminoácido 31, es un gen con una 40 susceptibilidad tumoral de baja penetrancia y muestra un mayor potencial de transformación que la variante de fenilalanina-31, y está asociada con un aumento en el riesgo de enfermedad avanzada y metastásica. Al igual que la Aurora A, la Aurora B también es muy expresada en múltiples líneas celulares tumorales humanas, incluyendo células leucémicas. Los niveles de Aurora B aumentan en función de la etapa de Duke en cánceres colorrectales primarios. La Aurora C, que normalmente sólo se encuentra en células germinales, también se sobreexpresa en un 45 elevado porcentaje de cánceres colorrectales primarios y en varias líneas celulares tumorales, incluyendo adenocarcinoma cervical y células de carcinoma de mama.

Se ha sugerido que *in vitro*, un inhibidor de la actividad de la cinasa Aurora altera la mitosis causando defectos en el ciclo celular y una posible muerte celular. Por lo tanto, *in vivo*, un inhibidor de la cinasa Aurora debería ralentizar el crecimiento tumoral e inducir su regresión. Por ejemplo, Hauf y col. describen un inhibidor de la Aurora B, Hesperadina, que causa defectos en la segregación cromosómica y un bloqueo en la citocinesis, dando así como 50 resultado una poliploidía [Hauf, S y col. JCB 161 (2), 281 - 294 (2003)]. Ditchfield y col. han descrito un inhibidor equipotente de Aurora A y B (ZM447439) que causa defectos en la alineación cromosómica, en la segregación cromosómica y en la citocinesis [Ditchfield, C. y col., JCB 161 (2), 267 - 280 (2003)]. Adicionalmente, los autores muestran que las células en proliferación, pero no las células con el ciclo detenido, son sensibles al inhibidor. Recientemente se informó de la eficacia de un potente inhibidor de Aurora A y B en modelos de xenoinjerto de ratón 55 y de rata [Harrington, E. A. y col., Nature Medicine 10 (3), 262 - 267, (2004)]. Estos resultados demuestran que la inhibición de las cinasas Aurora puede proporcionar una ventana terapéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos tales como el cáncer (véase Nature, Cancer Reviews, Vol. 4, págs. 927 - 936, diciembre de 2004, para una revisión de N. Keen y S Taylor).

En vistas de las enseñanzas de la técnica, hay una necesidad del descubrimiento de inhibidores de la actividad cinasa, en particular, de compuestos que inhiban la actividad de las cinasas Aurora.

Resumen de la invención

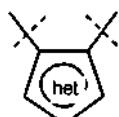
En un primer aspecto, la presente invención es un compuesto de fórmula (I):



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



representa un fragmento de un anillo heteroaromático de 5 miembros; A es $>\text{C}=\text{Y}$ o $>\text{S}(\text{O})_x$ en la que Y es O, S o N-R¹; en la que x es 1 ó 2;

10 R¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo;

R² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alcoximetilo C₁-C₆, hidroxi, -(CH₂)_y-Ar-(R')_z, o NR⁸R⁹, con la condición de que cuando A es S(O)_x, R² no sea H; en la que y es 0, 1 ó 2; y z es un número entero no negativo no mayor que el número de posiciones disponibles en el Ar para sustitución;

15 R³ es fenilo o heteroarilo;

R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_w-R¹⁰; en la que w es 1 ó 2;

R⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆ o Ar-(R')_z;

20 R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, Ar-(R')_z, -(CH₂)_aNR¹³R¹⁴, -Ar-(CH₂)_aNR¹³R¹⁴, -A'-NR¹-(CH₂)_b-A'', -CH₂CH₂C(O)-A'' o -Ar'-(C(O)(CH₂)_aNR¹³R¹⁴)_c;

en la que A' es C(O) o CH₂; A'' es H, NR¹³R¹⁴, tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -SO₂CH₃ u -OH; A''' es -OH, alcoxi C₁-C₆ o -NR¹³R¹⁴; y Ar' es un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

en la que a es independientemente 0, 1 ó 2; b es 1, 2 ó 3, con la condición de que cuando b es 1, A'' es H; y c es 0 ó 1;

25 R⁷ y cada R⁸ son cada uno independientemente halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, COOH, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino-C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, OH, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, heteroarilo o fenilo;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

30 R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_y-Ar-(R')_z; o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ u OH;

R¹⁰ es heterocicloalquilo, Ar-(R')_z, COOH o C(O)-NR¹¹R¹²

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₃;

35 R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, o hidroxialquilo C₁-C₃; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ o hidroxi;

R¹³ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆;

40 R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ o SO₂CH₃; o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ u OH; y

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o halo, o R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de carbono al

que están unidos forman ciclopropilo, C=O, C=S o C=NR¹; m es 0 ó 1; n, o y q son cada uno independientemente 0, 1 ó 2; y p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

5 En otro aspecto, la presente invención es una composición que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal del mismo, en una mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula I o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular.

10 En otro aspecto la presente invención es el uso de una composición que comprende (a) el compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal del mismo, y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al compuesto N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

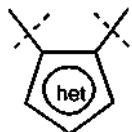
En otro aspecto, la presente invención se refiere a N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

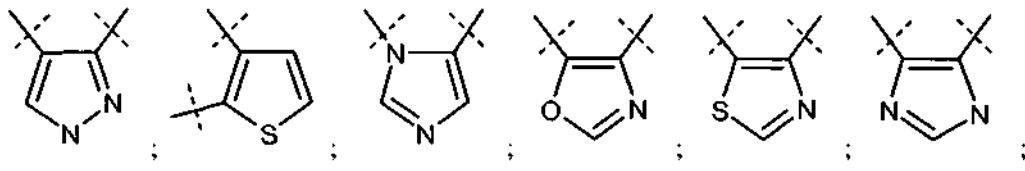
En otro aspecto, m es 0.

25 En otro aspecto, n es 0; p es 0, 1 ó 2, y cada R⁶ es independientemente halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, OH, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

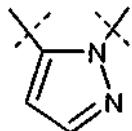
En otro aspecto p es 0 y



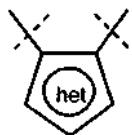
es



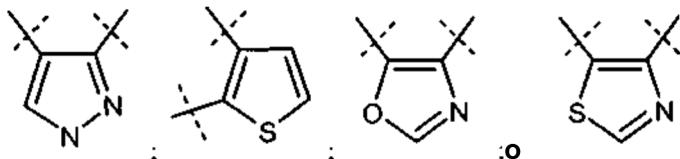
30 o



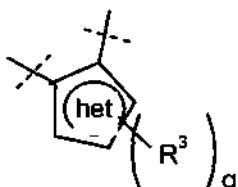
En otro aspecto, q es 0 ó 1, y R³ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_w-R¹⁰ en la que w es 1 ó 2, R¹⁰ es heterocicloalquilo, Ar-(R⁷)_z, COOH o C(O)-NR¹¹R¹² en la que R¹¹ es H o alquilo C₁-C₃; R¹² es H, C₁-C₆ alquilo, haloalquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ o hidroxi;



es

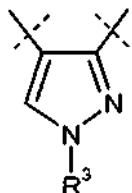


En otro aspecto,



5

es



10 En otro aspecto, R¹ es H, R² es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fenilo, tienilmetilo, cicloalquilo C₃-C₆, halofenilo, cianofenilo, trifluorometilfenilo, bencilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, N-metilpirrolilo o NR⁸R⁹, en la que R⁸ es H o alquilo C₁-C₆ y R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, cianofenilo, tolilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, bifenilo, bencilo, pirrolilo, piridinilo, tiazolilo o tienilo, o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino, tiomorfólico, tiomorfolinil-1,1-dióxido, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo o piperidinilo;

15 R³ es alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoretilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo, metoxibencilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, ácido acético, acetamida, morfoliniloxoetilo, metoxifenilacetamida, hidroxietilacetamida o dihidroxipropilo;

R⁴ es alquilo C₁-C₆, halo o dimetilaminometilfenilo; n es 0 ó 1; y

20 R⁵ es acetanilido, dimetilaminometilfenilo, metilaminometilfenilo, morfolinometilfenilo, pirrolidinilmetilfenilo, etil(2-hidroxietil) aminometilfenilo, 2-hidroxietil-1-piperacincilmefileno, hidroxilmefileno, 4-metil-1-piperacincilmefimidinilo, morfolinoetilaminometileno, hidroxietilaminometileno, dimetilaminometileno, dimetilaminoetilaminometileno, dimetilaminometilcarboniltetrahidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinpiridinilo, morfolinocarboniltetrahidropiridinilo, metilsulfoniletaminometileno, 4-metilpiperacincilmefilaminometileno, -CH₂CH₂C(O)-A'', en la que A'' es alcoxi C₁-C₂, OH o 4-metilpiperacincilmefileno; o -C(O)NH(CH₂)NR¹³R¹⁴, en la que R¹³ y R¹⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman N-morfolino, N-tiomorfólico, piperacincilmefileno o -SCH₃; en la que r es 2 ó 3.

25 En otro aspecto, la presente invención es un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:

N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;

N-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea;

N-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-etylurea;

N'-[4-(1-etyl-4-{2-[3-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea;

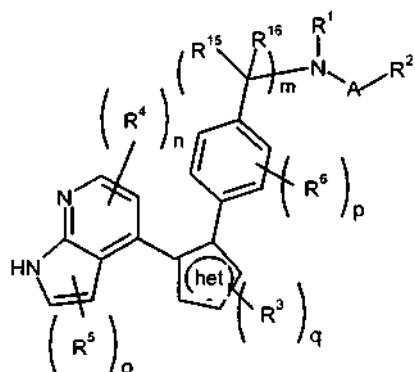
30 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;

N-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-etilurea;
 N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilurea;
 N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea;
 N'-[4-(4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilurea;
 5 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-methyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;
 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-methylethyl)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;
 N,N-dimetil-N'-[4-(1-methyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil]urea;
 10 N'-(4-{2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-methyl-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea;
 N'-(4-{4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dietilurea;
 N,N-dietil-N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]urea;
 N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea;
 15 N'-{4-[4-{2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-(1-methylethyl)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;
 N,N-dietil-N'-{4-[4-{2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-methyl-1H-pirazol-3-il]fenil}urea;
 N'-{4-[1-ethyl-4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dimetilurea;
 20 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-methylethyl)-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dietilurea;
 N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(dimetilamino)ethyl]-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dimetilurea;
 25 N'-{4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)ethyl]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea;
 N'-{4-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; y
 30 N,N-dimetil-N'-[4-(1-methyl-4-{2-[4-methyl-1-piperacinal]-5-pirimidinil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención aborda una necesidad en la técnica proporcionando una clase de azaindoles que inhiben la actividad cinasa Aurora. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de alteraciones asociadas con una actividad inapropiada de la familia de cinasas Aurora, por ejemplo, cánceres de tumores sólidos, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, melanoma y cáncer de páncreas, así como cánceres hematológicos incluyendo leucemia y linfomas de linfocitos B, AML y CML. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención es un compuesto de Fórmula I, incluyendo cualquiera de los compuestos mencionados específicamente en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de un cáncer, incluyendo cualquiera o todos de los cánceres descritos anteriormente.

40 Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención es un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



representa un fragmento de anillo heteroaromático de 5 miembros;

5 A es $>C=Y$ o $>S(O)_x$ en el que Y es O, S o N-R¹; en el que x es 1 ó 2;
R¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo;

R² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alcoximetilo C₁-C₆, hidroxi, -(CH₂)_y-Ar-(R⁷)_z, o NR⁸R⁹, con la condición de que cuando A es S(O)_x, R² no sea H; en el que y es 0, 1 ó 2; y z es un número entero no negativo no mayor que el número de posiciones disponibles en el Ar para sustitución;

Ar es fenilo o heteroarilo;

R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_w-R¹⁰; en el que w es 1 ó 2;

R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆ o Ar-(R⁷)_z;

15 R⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆-, Ar-(R⁷)_z, -(CH₂)_aNR¹³R¹⁴, -Ar-(CH₂)_aNR¹³R¹⁴, -A'-NR¹-(CH₂)_b-A'', -CH₂CH₂C(O)-A''' o -Ar'-(C(O)(CH₂)_aNR¹³R¹⁴)_c;

en el que A' es C(O) o CH₂; A'' es H, NR¹³R¹⁴, tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -SO₂CH₃ u -OH; A''' es -OH, alcoxi C₁-C₆ o -NR¹³R¹⁴; y Ar' es un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

en el que a es independientemente 0, 1 ó 2; b es 1, 2 ó 3, con la condición de que cuando b es 1, A'' es H; y c es 0 ó 1;

20 R⁶ y cada R⁷ son cada uno independientemente halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, COOH, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino-C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, OH, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, heteroarilo o fenilo;

25 R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_y-Ar-(R⁷)_z; o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ u OH;

30 R¹⁰ es heterocicloalquilo, Ar-(R⁷)_z, COOH o C(O)-NR¹¹R¹²

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₃;

35 R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, o hidroxialquilo C₁-C₃; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ o hidroxi;

R¹³ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆;

40 R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ o SO₂CH₃; o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ u OH; y

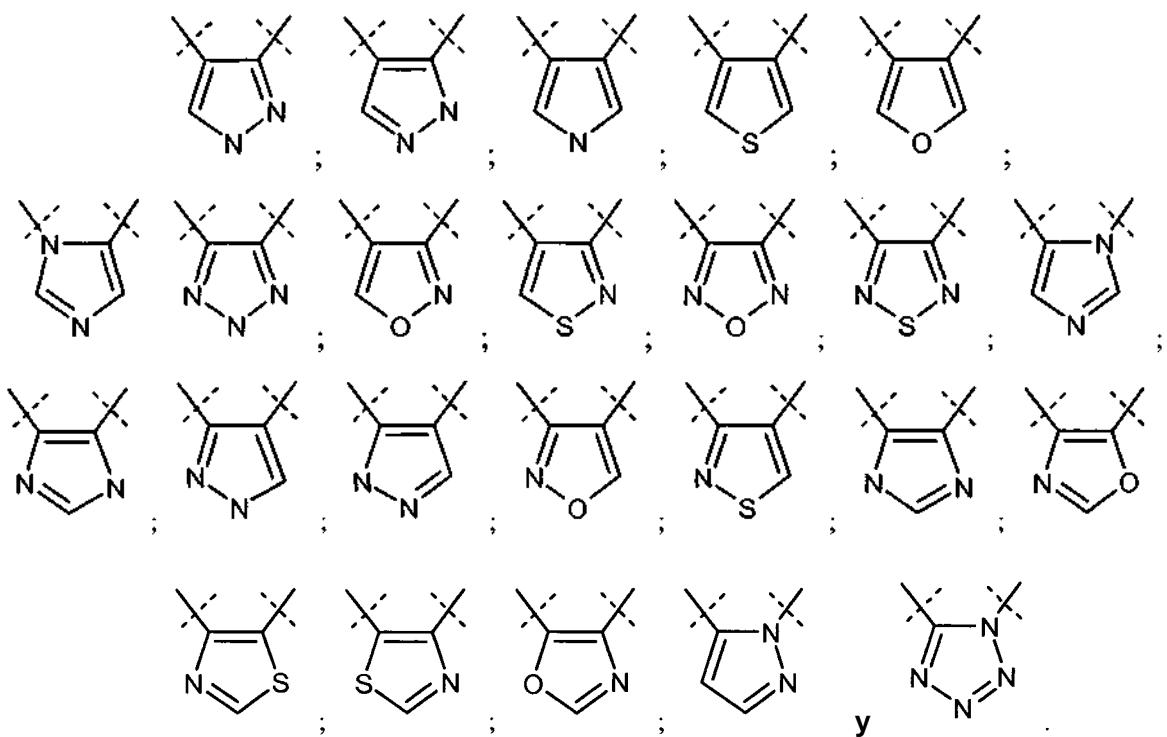
R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o halo, o R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, C=O, C=S o C=NR¹;

45 m es 0 ó 1;

n, o y q son cada uno independientemente 0, 1 ó 2; y
p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Definiciones

Según se usa en la presente memoria, un fragmento de anillo heteroaromático de 5 miembros se refiere a un anillo heteroaromático de 5 miembros que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de entre O, S, y N. Algunos ejemplos de fragmentos de anillos heteroaromáticos de 5 miembros incluyen los siguientes:



- 5 Ar puede ser fenilo o heteroarilo. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O, y S. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos piridinilo, oxidopiridinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo y benzotiadiazolilo. El grupo Ar puede estar sustituido con hasta el número de posiciones disponibles para sustitución. Por ejemplo, si Ar es fenilo, son posibles hasta cinco sustituciones ($z = 0 - 5$); si Ar es tienilo o furilo, son posibles hasta tres sustituciones ($z = 0 - 3$); y si Ar es oxazolilo o tiazolilo, son posibles hasta dos sustituciones ($z = 0 - 2$).

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y *n*-hexilo e isómeros de los mismos.

- 15 "Alquenilo C₁-C₆" se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono y un grado de insaturación. Algunos ejemplos incluyen grupos vinilo y alilo.

Algunos ejemplos de grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ adecuados incluyen CH₃C(O)-(acetilo) y CH₃CH₂C(O)-(etilcarbonilo); algunos ejemplos de grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ incluyen CH₃C(O)CH₂-, CH₃CH₂C(O)CH₂- y CH₃CH₂C(O)CH₂CH₂-; algunos ejemplos de grupos alquilamino C₁-C₆ incluyen CH₃NH- (metilamino) y CH₃CH₂NH- (etilamino); algunos ejemplos de grupos dialquilamino C₁-C₆ incluyen dimetilamino, dietilamino y metiletilamino; algunos ejemplos de grupos aminoalquilo C₁-C₆ incluyen -CH₂NH₂ (aminometilo) y -CH₂CH₂NH₂ (aminoetilo); algunos ejemplos de grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ incluyen metilaminometilo (CH₃NHCH₂-), etilaminometilo (CH₃CH₂NHCH₂-) y etilaminoetilo (CH₃CH₂NHCH₂CH₂-); algunos ejemplos de grupos dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ incluyen dimetilaminometilo ((CH₃)₂NCH₂-) y dimetilaminoetilo ((CH₃)₂NCH₂CH₂-).

- 25 Algunos grupos halo representativos incluyen grupos flúor, cloro y bromo. Algunos ejemplos de haloalquilo C₁-C₆ (incluyendo haloalquilo C₁-C₃) incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo; algunos ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi; algunos ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ incluyen metiloximetilo (es decir, CH₃OCH₂-) y metiloxietilo (es decir, CH₃OCH₂CH₂-).

- 30 El término "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O, y S. Algunos ejemplos incluyen grupos piperidinilo, pirrolidinilo, piperacínilo, 4-metilpiperacínilo, morfolino, tiomorfólico, tetrahidrofuranoilo, 1,3-dioxolan-2-il, tetrahidropiridinilo y tetrahidropiranilo. Los grupos R⁸ y R⁹ (así como los grupos R¹¹ y R¹² así como R¹³ y R¹⁴) pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros incluyendo grupos piperidinilo, pirrolidinilo, piperacínilo, 4-metilpiperacínilo, morfolino, tiomorfólico-1,1-dióxido y tiomorfólico.

Según se usa en la presente memoria, farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico razonable, adecuados para

su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación u otros problemas o complicaciones excesivos, acordes con una proporción riesgo/beneficio razonable. El artesano experto apreciará que pueden prepararse las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

En ciertas formas de realización, los compuestos según la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y son, por lo tanto, capaces de formar sales de adición básica farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con una base adecuada. Algunos ejemplos de dichas bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; y b) aminas primarias, secundarias y terciarias incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En ciertas formas de realización, los compuestos según la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y son por lo tanto capaces de formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con un ácido adecuado. Algunos ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Algunos ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido fórmico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido p-toluensulfónico, ácido oleico y ácido láurico.

Según se usa en la presente memoria, el término "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refieren a uno o más compuestos según la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El artesano experto apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos cristalinos, en los que las moléculas de disolvente están incorporadas en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero sin limitación, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que está incorporada en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina se denominan típicamente "hidratos." Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos de dichos solvatos.

Esquemas

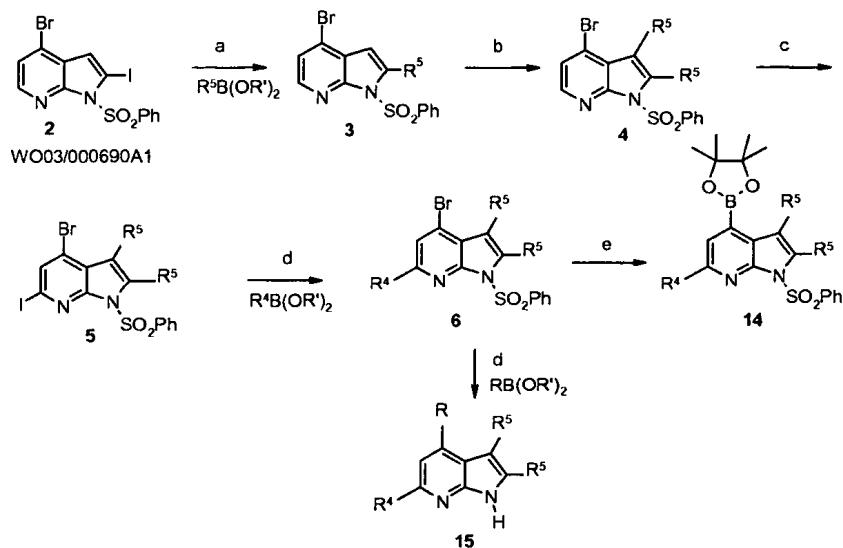
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante diversos procedimientos, algunos de los cuales están ilustrados en los esquemas, a continuación (1 - 11). Los expertos en la técnica reconocerán que las etapas individuales de los siguientes esquemas pueden modificarse para proporcionar compuestos de Fórmula (1). El orden en particular de las etapas requerido para producir los compuestos de Fórmula (1) depende del compuesto en particular que se esté sintetizando, del compuesto inicial, de la relativa labilidad de las fracciones sustituidas así como de la viabilidad de la reacción, reconocidos por los expertos en la técnica.

Los heteroarilos de azaindolilo pueden prepararse mediante diversas reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono o carbono-heteroátomo del compañero proto, halo o ácido/éster borónico del heteroarilo con un 7-azaindol apropiadamente funcionalizado. Un ejemplo de dicho intermedio es 4-bromo-7-azaindol, cuya preparación se describe en la bibliografía (documento WO200382289, documento WO03/000690A1). Este bromoazaindol puede ser adicionalmente funcionalizado través del 4-bromo-2-yodo-7-azaindol (2; documento WO03/000690A1) mediante reacciones de acoplamiento de Suzuki cruzadas catalizadas por paladio con los apropiados ácidos borónicos o ésteres de boronato (tal como por ejemplo RB(OR')₂, en la que R es un heteroarilo sustituido y R' es H o alquilo C₁-C₆), como se describe en la bibliografía (Esquema 1). Algunos ejemplos de compañeros de acoplamiento heteroarilo funcionalizados para los bromoazaindoles o los ácidos azaindolborónicos incluyen haluros, ácidos borónicos o ésteres de boronato de furanos, oxazoles, tiazoles, pirroles, pirazoles, tiofenos, fenilo e imidazoles.

Los bromoazaindoles tales como el compuesto 2 y sus precursores en el Esquema 1 pueden acoplarse a través de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con haluros de arilo, ácidos arilborónicos o ésteres de boronato de arilo adecuados usando, por ejemplo, un catalizador de paladio (0) (típicamente tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0)) en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano) que contiene una base (por ejemplo, carbonato potásico acuoso) a elevada temperatura (por ejemplo, ~100°C). Esta reacción también puede realizarse usando ácidos azaindolborónicos y haluros de arilo. En el mercado hay disponibles numerosos haluros de arilo y ácidos/ésteres arilborónicos. Otros muchos se citan en la bibliografía o pueden ser preparados por los expertos en la técnica usando procedimientos sintéticos convencionales o procedimientos de la bibliografía.

En los siguientes Esquemas, los grupos R son todos según se ha definido previamente.

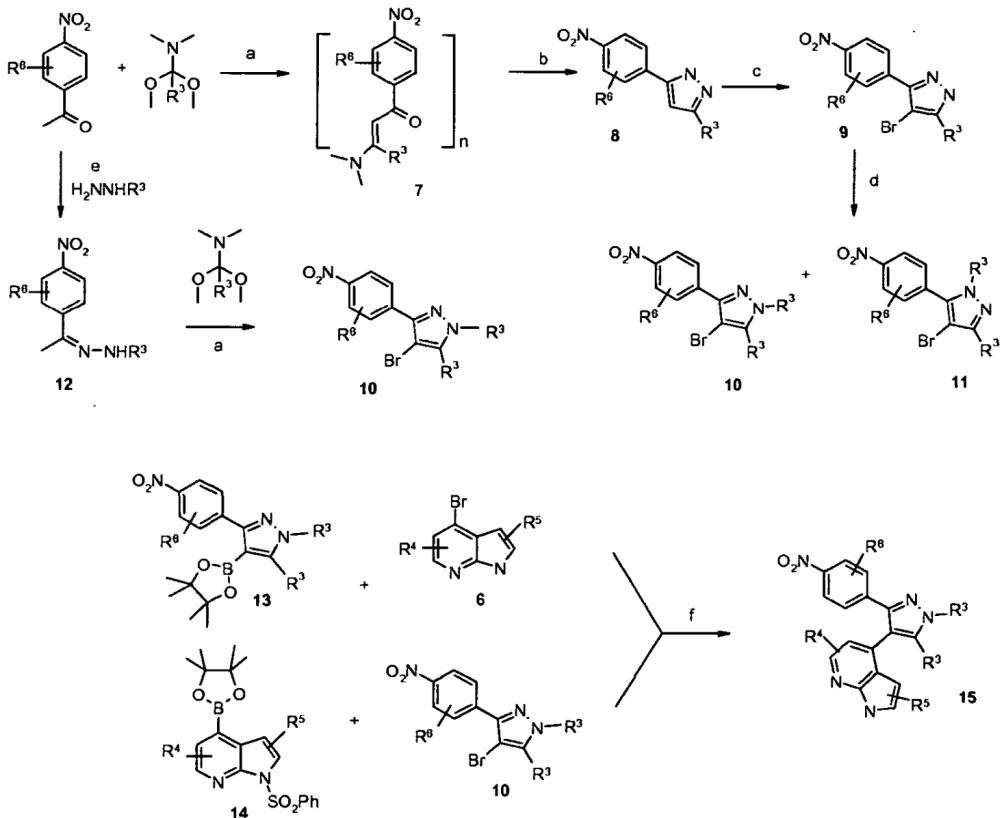
Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, NaHCO_3 (ac.), 100°C ; b) i) NIS , ii) $\text{RB}(\text{OR}')_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF, 100°C c) i) mCPBA , EtOAc ; ii) $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$, Me_4NI , DME, DMF; d) i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 o K_2CO_3 , DMF, 100°C ii) NaOH 6 N (ac.), MeOH, 70°C ; e) $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$, bis (pinacolato) de diboro, KOAc , dioxano, 90°C

- 5 Los azaindolilpirazoles, tales como los representados por la Fórmula (1), pueden prepararse a partir de, por ejemplo, bromuros de pirazol (**10**) o ésteres de pirazolboronato (**13**). Según se representa en el Esquema 2, una acetofenona sustituida puede convertirse en un compuesto de fórmula 7 mediante tratamiento con un dialquilacetal de dimetilformamida, seguido de reacción con hidracina en etanol acuoso para producir un pirazol **8**. La bromación usando N -bromosuccinimida proporciona un compuesto (**9**) que puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación tal como R^3X (en la que X es un grupo saliente, ejemplificado, pero no restringido a, halo, trifluorometansulfonato, tosilato o mesilato) para producir un pirazol alquilado de fórmula **10** u **11**. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como *terc*-butóxido potásico, carbonato potásico o hidruro sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, en una atmósfera inerte.
- 10 15 Dependiendo de la naturaleza del agente de alquilación y de las condiciones de reacción, el compuesto de fórmula **10** puede aislar como un regiosímero puro o como una mezcla de dos posibles regiosímeros (en los que el grupo R^3 está en cualquier átomo de N del anillo de pirazol). Cuando se obtiene una mezcla de regiosímeros (**10** y **11**), estos isómeros pueden separarse mediante procedimientos físicos (tales como cristalización o procedimientos chromatográficos) en esta etapa o en cualquier etapa posterior del esquema sintético. Los respectivos pirazoles (**10** y **11**) pueden i) reaccionar con un ácido azaindol borónico para formar tetraciclos tales como **15** que pueden ser convertidos en el compuesto de Fórmula (1) según los procedimientos representados en el Esquema 3, o ii) experimentar una borilación con un catalizador de paladio (0) (tal como bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio (II) en presencia de una base (tal como acetato potásico) en dioxano a temperatura elevada (típicamente a $\sim 90^\circ\text{C}$) para formar ésteres de boronato como **13**. El compuesto de fórmula **13** puede experimentar entonces un acoplamiento de Suzuki con un bromoazaindol tal como **6** para formar el tetraciclo de fórmula **15** que puede convertirse en el compuesto de Fórmula (1) según el Esquema 3.
- 20 25

Esquema 2



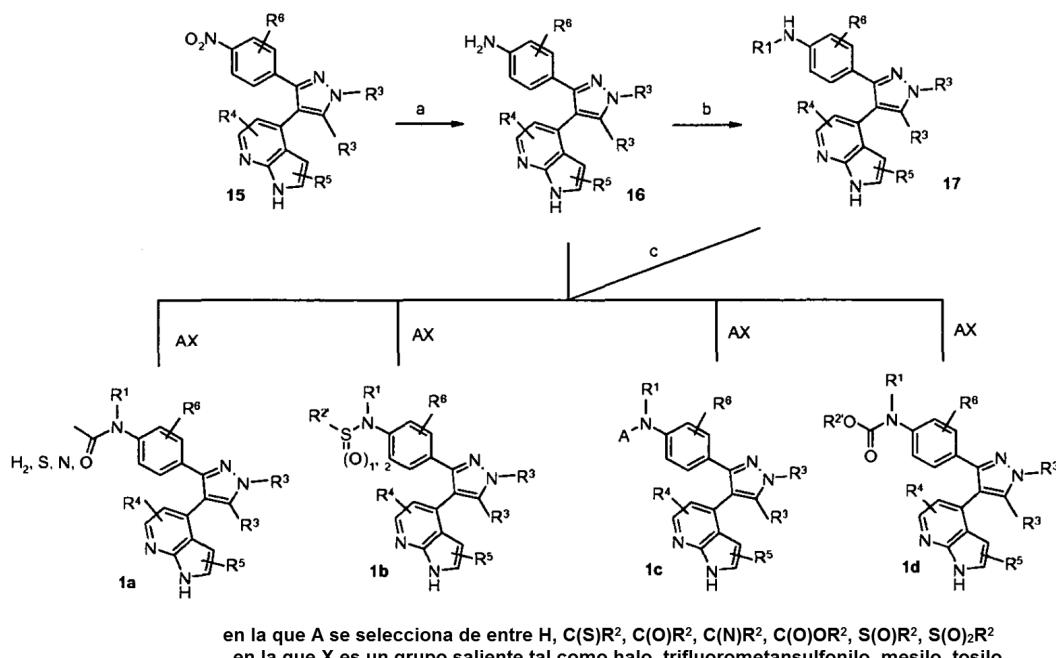
Reactivos y condiciones: a) DMF, 80°C; b) hidracina, EtOH, 70°C; c) NBS, DMF, TA; d) R³X, NaH, DMF, TA; e) KOAc, PdCl₂(PPh₃)₂, 1,4-dioxano, 100°C; f) Pd (PPh₃)₄, K₂CO₃ 2 M: 1,4-dioxano (1:1), 100°C.

5 Como alternativa, el regiosímero 10 puede prepararse selectivamente mediante el tratamiento de una acetofenona functionalizada con la hidracina R³NNH₂ (que está disponible en el mercado o puede ser sintetizada usando técnicas convencionales en la técnica) para producir una hidrazone de fórmula 12. La hidrazone (12) puede hacerse reaccionar después con el dialquilacetal de dimetilformamida para generar un compuesto de fórmula 10, en el que R³ está unido al átomo β-N del anillo de pirazol (Esquema 2).

10 Como se representa en el Esquema 3, pueden reducirse derivados de 4-nitrofenilo tales como 15 a anilinas tales como 16, según su naturaleza química específica. Esto podría incluir, pero sin limitación, la reducción de 15 (por ejemplo, con estafío elemental en ácido clorhídrico acuoso o con paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno). La anilina resultante 16 puede ser adicionalmente funcionalizada dependiendo de la naturaleza del electrófilo R¹X y de los grupos AX (en la que X es un grupo saliente tal como, pero no restringido a, halo, trifluorometansulfonato, mesilato, tosilato) para proporcionar compuestos de Fórmula 1.

15 Los compuestos resultantes de Fórmula 1 pueden incluir, por ejemplo, anilinas, amidas, ureas, guanadinas, sulfonas, sulfonamidas, sulfamidas y carbamatos. La formación de una amida puede conseguirse tratando el compuesto de fórmula 16 ó 17 con un reactivo acilante incluyendo cloruros de acilo y anhídridos de ácido, y ácidos carboxílicos activados por un agente de acoplamiento tal como HBTU. La formación de urea puede conseguirse, por ejemplo, mediante i) el tratamiento del compuesto de fórmula 16 ó 17 con un isocianato en un disolvente inerte, o ii) el tratamiento del compuesto de fórmula 16 ó 17 con fosgено o un equivalente en un disolvente inerte, seguido de una incubación con la amina de interés, o iii) el tratamiento de la amina de interés con fosgeno o un equivalente en un disolvente inerte, seguido de una incubación con el compuesto de fórmula 16 ó 17.

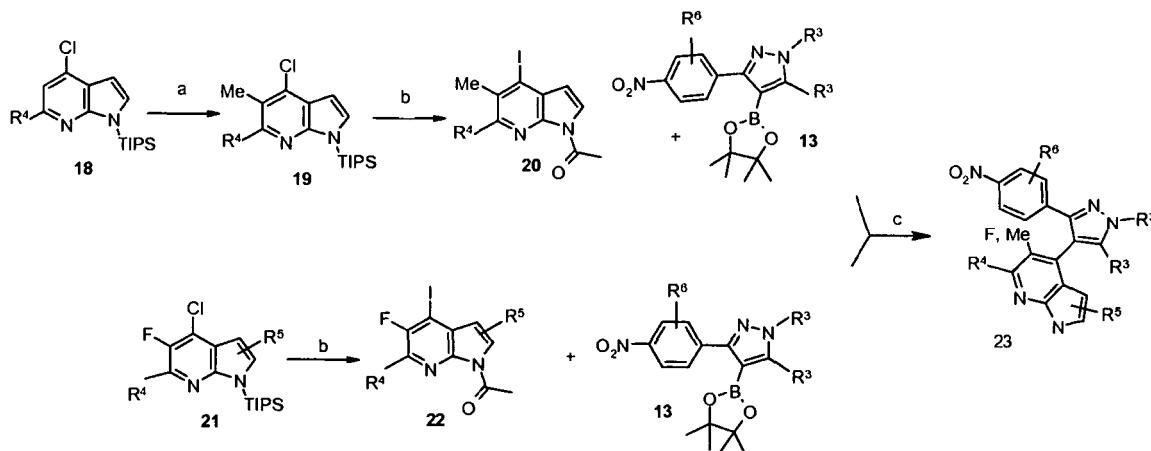
Esquema 3



Reactivos y condiciones: a) Zn, AcOH, TA; b) R^1X , Et_3N , THF, TA; c) AX, Et_3N , THF, TA.

Según se representa en el Esquema 4, los azaíndoles variablemente sustituidos en 5 de Fórmula 1 pueden prepararse a partir de 4-cloro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (**18**) (preparada según se describe Tetrahedron Lett. 2004, 45, 2317 - 2319) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano mediante la elección del agente de alquilación R^4 . El atrapamiento del ortoanión de **18**, generado mediante tratamiento con sec-butil-litio en tetrahidrofurano a -78°C, con yodometano, por ejemplo, proporcionaría el compuesto de fórmula **19**. El compuesto de fórmula **21** puede prepararse asimismo según se describe en la bibliografía (Tetrahedron Lett. 2004, 45, 2317 - 2319). El intercambio de halógenos de cloro por yodo (por ejemplo, de **19** a **20** o de **21** a **22**) puede conseguirse, por ejemplo, calentando el cloroazaindol (tal como **19** ó **22**) en un disolvente inerte (tal como acetonitrilo) que contiene una fuente de yoduro (tal como yoduro sódico) y cloruro de acetilo. El acoplamiento de Suzuki de **20** y **22** con un arilboronato tal como **13** puede conseguirse usando las condiciones descritas en el Esquema 2 para dar compuestos de fórmula **23**. Dicho tetraciclo (**23**) puede convertirse en los compuestos de Fórmula (1) usando el procedimiento representado en el Esquema 3.

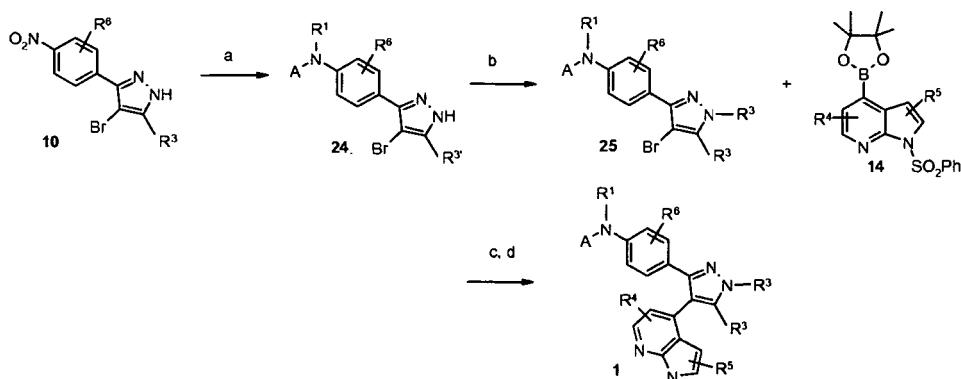
Esquema 4



Reactivos y condiciones: a) sec-BuLi , THF, -78°C, después MeI ; b) NaI , AcCl , MeCN , microondas, 150°C, 15 min; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ac., NaHCO_3 , DMF, 100°C.

Como alternativa, la formación del azaindolilpirazol puede producirse en una etapa posterior usando compañeros de acoplamiento más altamente funcionalizados según se muestra en el Esquema 5. Un azaindolilpirazol opcionalmente sustituido puede ser preparado instalando primero las fracciones R^1 y A en un heteroarilo apropiado, según se ilustra en el Esquema 5, a continuación. El compuesto de fórmula **10** puede ser reducido desde un derivado de nitrofenilo hasta una anilina en diversas condiciones, tales como las representadas en el Esquema 3. Dependiendo de la elección deseada para R^1 , la anilina resultante puede alquilarse (o no) usando un agente de alquilación tal como yoduro de metilo antes de la instalación de la fracción A (por ejemplo, acilo, sulfonilo, sulfamilo, carbamoilo o guanidina) para formar un intermedio tal como **24**. La alquilación de **24** con R^3X y el acoplamiento cruzado de suzuki del compuesto resultante **25** con un ácido azaindol borónico funcionalizado tal como **14** usando un catalizador de paladio (típicamente tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)) en presencia de una base (tal como una disolución acuosa de carbonato potásico) y un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano o *N,N*-dimetilformamida) a elevadas temperaturas (típicamente 100°C) proporciona los compuestos de Fórmula **1**.

Esquema 5

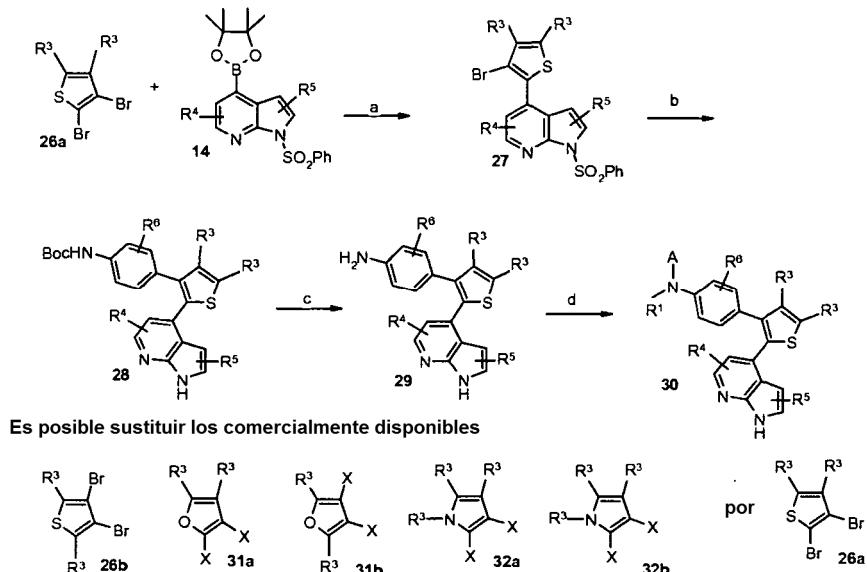


15 Reactivos y condiciones: a) i. Sn, HCl 6 N, EtOH, 70°C; ii. R^1X , piridina, TA; iii AX, CH_2Cl_2 , piridina; b) KOtBu, DMF, R^3X 0°C - TA; c) $Pd(PPh_3)_4$, $NaHCO_3$ sat. ac., DMF, 100°C. d) NaOH 6 N (ac.), MeOH, 70°C.

Los azaindoliltiofenos isómeros, según se representa en el Esquema 6, pueden prepararse a partir de dihalotiofenos disponibles comercialmente **26a** y **26b**. El acoplamiento selectivo de Suzuki del azaindolboronato **14** con el enlace más activado carbono-halógeno del compuesto de fórmula **26a** a una dilución elevada proporciona el intermedio **27**, que se acopla adicionalmente al ácido 4-aminofenilborónico protegido para proporcionar **28**, que puede desprotegerse para formar la anilina **29**. La desprotección puede conseguirse en condiciones ácidas, por ejemplo, calentando con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso en un disolvente tal como dioxano. Si se desea, la anilina **29** puede alquilarse con un agente de alquilación R^1X (tal como yoduro de metilo), seguido de tratamiento con AX (en la que X representa un grupo saliente tal como haluro, trifluorosulfonato, mesilato o tosilato) para proporcionar compuestos de Fórmula **1**.

Los isómeros del núcleo de tienilo son fácilmente accesibles por la secuencia de los acoplamientos sucesivos de Suzuki entre el dihaloarilo **26a** ó **26b** y el azaindolboronato (**14**) y el fenilboronato (ácido N-Boc-4-aminofenilborónico), en cualquier orden.

30 Los expertos en la técnica reconocerán que este enfoque puede extenderse a los azaindolifuranos que surgen de **31a** y **31b** y a los azaindolilpirroles que surgen de **32a** ó **32b** (que pueden ser alquilados mediante un tratamiento sucesivo con hidruro sódico en un disolvente inerte tal como DMF seguido de un tratamiento con R^3X). Los arilos necesarios están todos disponibles comercialmente o pueden prepararse usando procedimientos de la bibliografía (Esquema 6).

Esquema 6

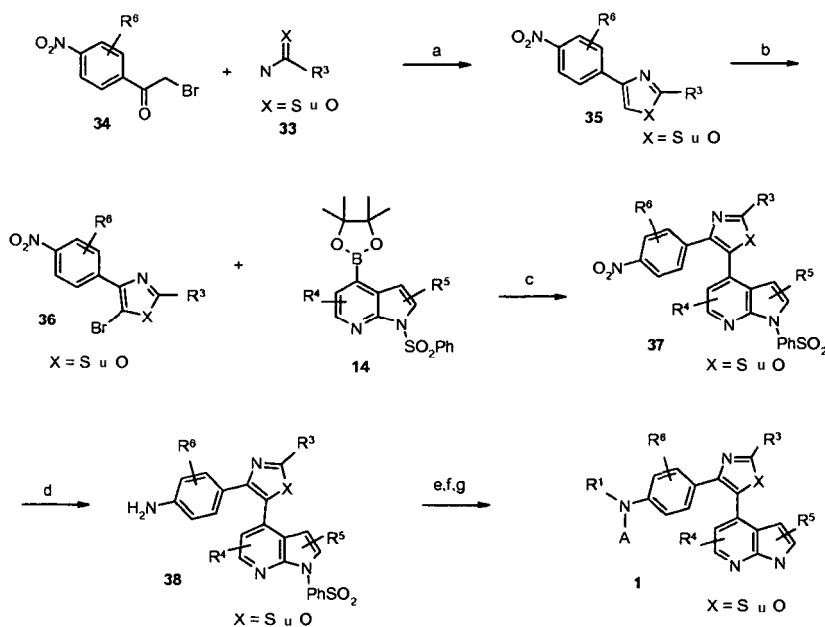
Reactivos y condiciones: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 2 M, 1,4-dioxano, 90°C; b) ácido N-Boc-4-aminofenilborónico ácido borónico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 1,4-dioxano, DME, H_2O , 80°C; c) i. HCl 4 M, dioxano, ii. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , TA; d) i. $\text{R}'\text{X}$, TEA, THF; ii. AX, en la que X es un grupo saliente tal como halo.

5

10

15

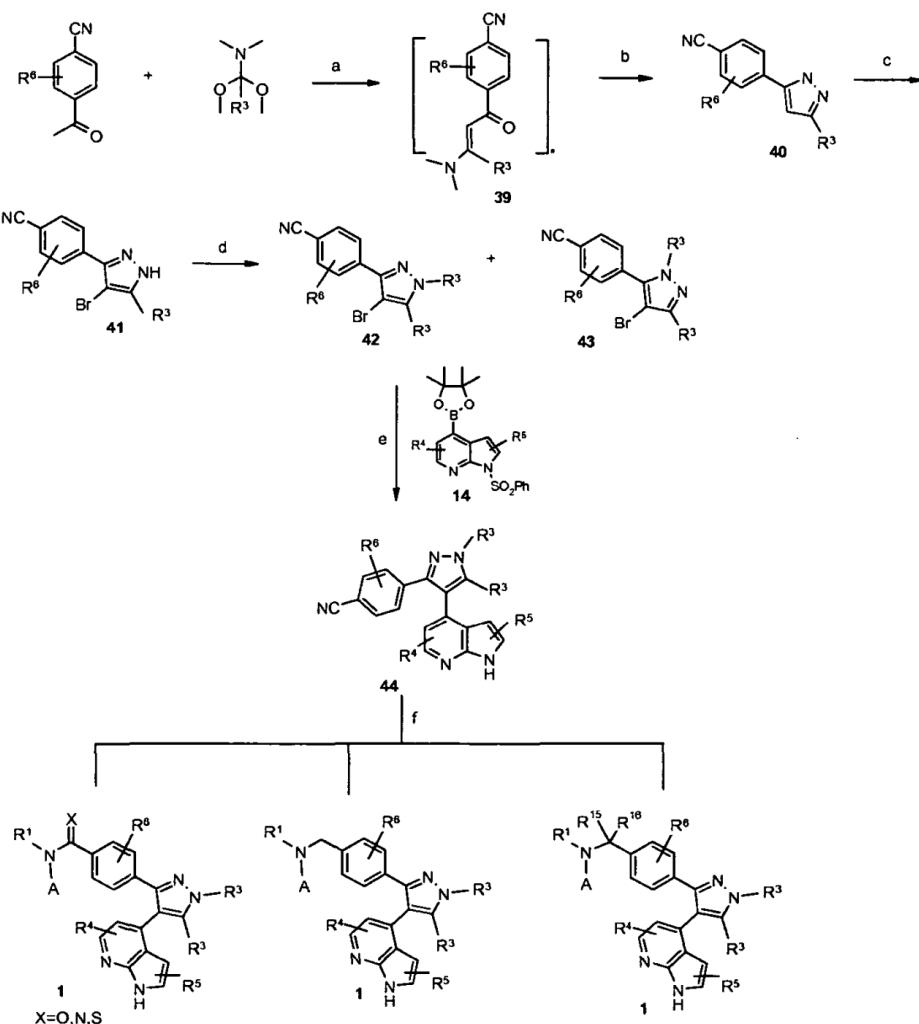
Los azaindoliltiazoles y los azaindoliloxazoles pueden prepararse de forma similar, usando una tioacetamida (**33** en la que $X = \text{S}$) o una acetamida (**33** en la que $X = \text{O}$), respectivamente. Como se ilustra en el Esquema 7, el tratamiento de α -bromocetona **34** con una tioacetamida o una acetamida en etanol proporciona en un caso un tiazol **35** (en la que $X = \text{S}$) o en otro caso un oxazol **35** (en la que $X = \text{O}$), respectivamente. El tiazol o el oxazol pueden bromarse con bromo en un disolvente adecuado tal como cloroformo. El heterociclo bromado **36** puede experimentar un acoplamiento de Suzuki con un azaindolilboronato tal como **14**. Este aducto puede hacerse avanzar a los análogos de tiazol y de oxazol del compuesto de Fórmula **1** usando una química análoga a la descrita para el intermedio **15** en el Esquema 3. El experto en la técnica reconocerá que los isómeros del tiazol y del oxazol descritos pueden accederse fácilmente dependiendo de la elección del R^3 así como de la α -bromocetona **34** de partida.

Esquema 7

Reactivos y condiciones: a) EtOH; b) Br₂, CH₂Cl₂; c) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ 2 M (ac.), 1,4-dioxano, 100°C; d) Zn, AcOH, EtOH, 70°C; e) R¹X, TEA, THF; f) AX, TEA, THF; g) MeOH, NaOH, 70°C.

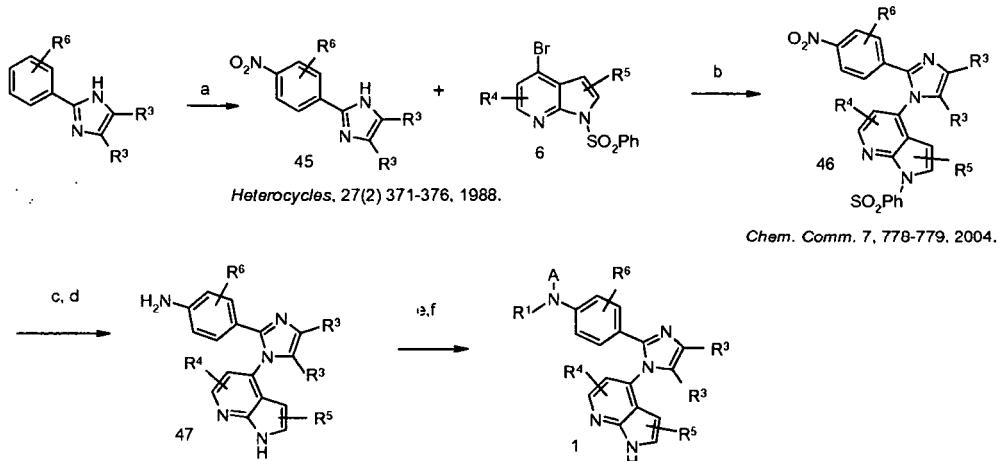
La fracción de fenilo central de estos análogos puede ser homologada según se representa en el Esquema 8. Esto proporciona acceso a los compuestos de Fórmula 1 en la que m = 1. Usando una química análoga a la descrita en el Esquema 2 y partiendo de un 4-acetilbenzonitrilo funcionalizado, la hidrólisis con nitrilo del compuesto de fórmula 44, por ejemplo, usando ácido clorhídrico acuoso a temperatura elevada, puede proporcionar acceso a las amidas representadas por la Fórmula (1) que pueden elaborarse adicionalmente a fracciones tales como tioamidas (tratamiento con reactivos de Burgess según se sabe en la bibliografía) y bencilaminas (reducción con hidruro de litio y aluminio), usando una química convencional conocida en la técnica. De forma análoga, la reducción del nitrilo del compuesto 44 puede proporcionar acceso a aminas opcionalmente sustituidas así como hidroxilaminas, según se representa mediante la Fórmula 1.

Esquema 8



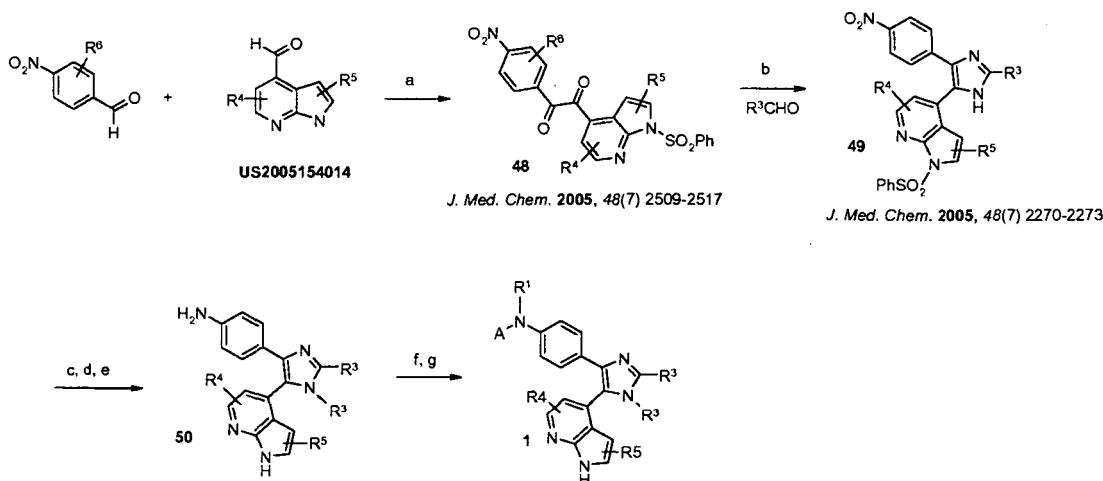
Reactivos y condiciones: a) DMF, 80°C; b) hidracina, EtOH, 70°C; c) NBS, DMF, TA; d) NaH, R³X, DMF, TA; e) Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃ (ac.), DMF, 100°C; f) hidrólisis con nitrilo (HCl, H₂O) o reducción con nitrilo (PtO₂ · H₂O, EtOH, H₂) seguido, si se desea, de R¹X, Et₃N, THF y/o AX, Et₃N, THF

En el caso en el que el núcleo arilo del compuesto de Fórmula (1) sea un imidazol, el Esquema 9 representa la conversión de un imidazol disponible comercialmente mediante nitración (Heterocycles, 1988, 27, 371 - 376) a 45, seguido de un desplazamiento mediado por una base hacia un compuesto de fórmula 6 (usando, por ejemplo, carbonato de cesio) a elevada temperatura (típicamente 150°C) para proporcionar el tetraciclo 46 según se describe en la bibliografía (Chern, Comm. 2004 7, 778 - 779). Este intermedio puede ser convertido en los compuestos de Fórmula 1 mediante los procedimientos descritos en los Esquemas 2 y 3.

Esquema 9

Reactivos y condiciones: a) HNO_3 , H_2SO_4 ; b) Cs_2CO_3 , DMSO, 150°C ; c) Zn , HOAc , EtOH, TA; d) NaOH 6 N, MeOH; e) R^1X , TEA, THF; f) AX , TEA, THF

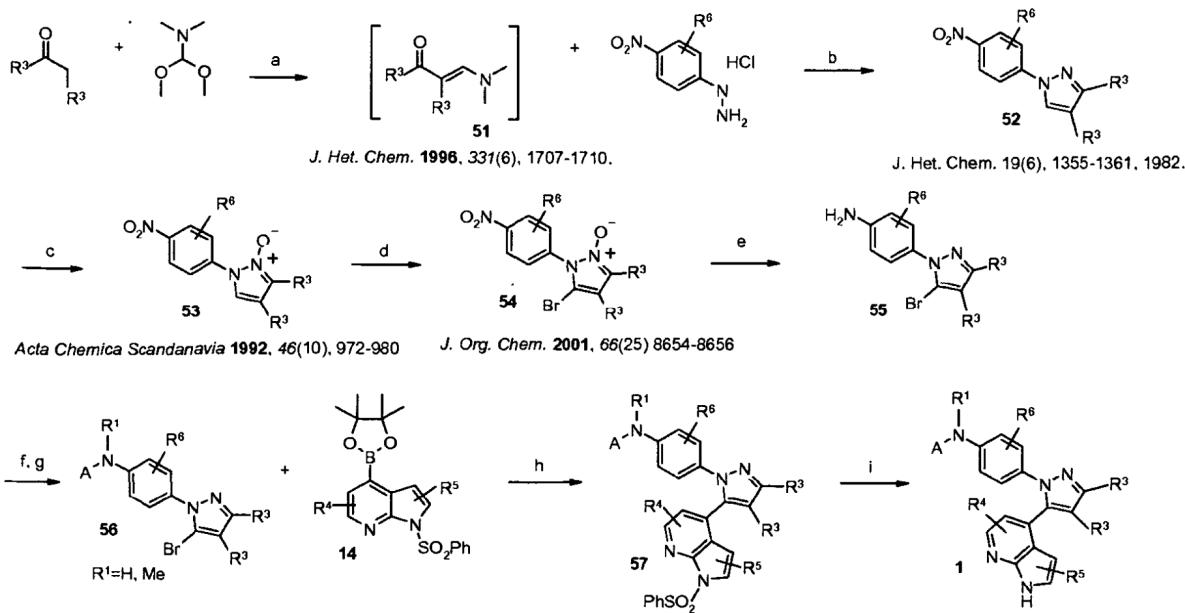
- 5 Otro isómero del azaindolilimidazol, representado en el Esquema 10, puede prepararse según la siguiente secuencia: el compuesto dicarbonilo **48** puede prepararse a partir de la reacción de un 4-nitrobenzaldehído y un 4-formil-7-azaindol (documento US2005154014) según se describe en la bibliografía (*J. Med. Chem.* 2005, 48 (7) 2509 - 2517); la conversión del compuesto **48** en el tetraciclo de imidazoilo **49** puede conseguirse mediante tratamiento del dicarbonilo con un aldehído tal como R^3CHO en presencia de un catalizador ácido (preferiblemente trifluoroacetato amónico); la alquilación del imidazol resultante **49** con un agente de alquilación (R^3X) produciría una mezcla de regiosímeros que pueden separarse mediante procedimientos físicos o técnicas de cristalización. Este intermedio puede ser convertido en los compuestos de Fórmula **1** usando los procedimientos descritos en los Esquemas 3 y 4.
- 10

Esquema 10

Reactivos y condiciones: a) i) NaCN , $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$; ii) HNO_3 , H_2O ; b) $\text{CF}_3\text{COONH}_4$; c) NaH , R^3X , DMF; d) Zn , AcOH , EtOH; e) NaOH 6 N (ac.), MeOH, 70°C ; f) R^1X , Et_3N , THF; g) AX , Et_3N , THF

- La preparación de otro isómero de pirazol según los procedimientos descritos en la bibliografía se ilustra en el Esquema 11. El tratamiento de una cetona funcionalizada con el dialquilacetal de dimetilformamida o una entidad química equivalente genera un compuesto de fórmula **51**, según se describe en la bibliografía (*J. Het. Chem.* 1996, 331 (6), 1707 - 1710). El tratamiento de **51** con una hidracina sustituida disponible comercialmente en etanol a temperatura elevada (preferiblemente $\sim 70^\circ\text{C}$) proporciona el pirazol sustituido **52** (*J. Het. Chem.* 1982, 19 (6), 1355 - 1361). Siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (*Acta Chemica Scandinavica* 1992, 46 (10), 972 - 980 y *J. Org. Chem.* 2001, 66 (25) 8654 - 8656), la oxidación al N-óxido **53** seguido de una bromación a **54** y una reducción con paladio metálico en una atmósfera de hidrógeno reduce la fracción nitró y el N-óxido para proporcionar la anilina **55**. Las anilinas ilustradas en el Esquema 11 pueden ser convertidas en los compuestos de Fórmula **1** siguiendo la química representada en el Esquema 5.
- 15

Esquema 11



Reactivos y condiciones: a) DMF, 80°C ; b) EtOH, 70°C ; c) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 ; d) Br_2 , K_2CO_3 , CHCl_3 ; e) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH , H_2 ; f) R^1X , TEA, THF; g) AX, TEA, THF; h) $\text{Pd}(\text{dpdf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 2 M, dioxane, 100°C ; i) NaOH 6 N, MeOH , 70°C

Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades de proliferación celular, de autoinmunidad o de inflamación. Los estados patológicos que pueden ser tratados con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedad autoinmune, alteraciones fúngicas, artritis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria intestinal, proliferación inducida tras procedimientos médicos, incluyendo, pero sin limitación, cirugía y angioplastia. Se aprecia que en algunos casos las células pueden no estar en un estado hiper o hipoproliferativo (estado anormal) y todavía se requiera tratamiento. Por lo tanto, en ciertas formas de realización, la invención incluye su aplicación en células o individuos que padecen o tienen latente cualquiera de estas alteraciones o estados.

15 Enfermedad proliferativa/cáncer

Los compuestos de la invención inhiben la cinasa Aurora. La presente invención hace uso del hallazgo de que la cinasa Aurora actúa en múltiples funciones esenciales requeridas para completar la mitosis, y que la inhibición de la actividad cinasa de Aurora da como resultado frecuentemente una detención del ciclo celular y/o una división celular anormal, ambas de las cuales pueden desencadenar la muerte celular. Por lo tanto, mediante la inhibición de la cinasa Aurora se bloquea la proliferación celular.

Los compuestos de la invención encuentran uso en varias aplicaciones. Como apreciarán los expertos en la técnica, la mitosis puede alterarse de diversas formas; es decir, la mitosis puede verse afectada por un aumento o una disminución de la actividad de un componente en la vía mitótica. Dicho de otra forma, la mitosis puede alterarse perturbando el equilibrio, ya sea inhibiendo o activando ciertos componentes. Pueden usarse metodologías similares para alterar la meiosis.

Los compuestos de la invención proporcionados en este documento pueden ser particularmente útiles para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores sólidos, tales como de piel, de mama, de cerebro, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares y otros. Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados usando los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación: Cardiacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomirosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor

- de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escuamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, 5 hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (reticulosarcoma), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocartilaginosa (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges, 10 (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendrogioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical prematural), ovarios (carcinoma de ovario, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células 15 granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-de Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, vulva (carcinoma de células escuamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma renal de células claras, carcinoma de células escuamosas, sarcoma botriode (rabdomiosarcoma embrionario)), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), 20 enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escuamosas, sarcoma de Karposi, nevus displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, el término "célula cancerosa" según se proporciona en este documento, incluye una célula afectada por uno cualquiera de los estados identificados anteriormente.
- 25 Por consiguiente, los compuestos de la invención son administrados a las células. Por "administrado" en este documento se entiende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a una célula en un cultivo celular o en un paciente. Por "dosis terapéuticamente eficaz" en este documento se entiende una dosis que produce el efecto para el cual se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y podrá ser determinada por el experto en la técnica usando técnicas conocidas. Como se sabe en la técnica, 30 pueden ser necesarios ajustes para la administración sistémica frente a la localizada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, las interacciones farmacológicas y la gravedad del estado, y podrán ser determinados mediante experimentación rutinaria por los expertos en la técnica. Por "células" en este documento se entiende cualquier célula en la que puede alterarse la mitosis o la meiosis. Un "paciente" para el propósito de la presente invención incluye tanto seres humanos como otros animales, particularmente mamíferos, 35 y otros organismos. Por lo tanto, los procedimientos son aplicables tanto terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En ciertas formas de realización, el paciente es un mamífero, especialmente un ser humano.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en un portador fisiológicamente aceptable a un paciente, según se describe en este documento. Dependiendo del modo de introducción, los compuestos pueden formularse de diversas formas.

- 40 Cuando se usan para tratar enfermedades proliferativas, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o junto con otros tratamientos, es decir, radiación, u otros agentes terapéuticos, tales como la clase de agentes de taxanos que parecen actuar sobre la formación de los microtúbulos, o la clase de las camptotecinas de los inhibidores de la topoisomerasa I. Cuando se usen así, los otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, junto con (ya sea en formas de dosificación separadas o en una forma de dosificación combinada) o después de la administración del compuesto de la invención.

Composiciones

- Los compuestos de la invención pueden formularse 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 la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de donde puede extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y después administrarse al 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 individual contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención.
- 55 Según se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en proporcionar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente es ventajosamente compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se combina, de forma que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente, y darían como resultado composiciones farmacéuticamente inaceptables. Además, cada excipiente tiene una pureza lo suficientemente elevada como para 60

hacerlo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para su administración al paciente mediante la vía de administración deseada. Por ejemplo, algunas formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) su administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, capsuletas, píldoras, pastillas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobrecitos y obleas; (2) su administración parenteral, tales como disoluciones estériles, suspensiones y polvos para su reconstitución; (3) su administración transdérmica, tales como parches transdérmicos; (4) su administración rectal, tales como supositorios; (5) por inhalación, tales como aerosoles y disoluciones; y (6) su administración tópica, tales como cremas, ungüentos, lociones, disoluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación en particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función en particular que pueden realizar en la composición. Por ejemplo, algunos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables puede elegirse por su capacidad para facilitar el transporte del compuesto o de los compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, agentes de relleno, aglutinantes, disgragantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, cosolventes, agentes suspensores, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes en mascar antes del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes incrementadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El artesano experto apreciará que algunos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de cuánto excipiente haya presente en la formulación y de qué otros ingredientes haya presentes en la formulación.

Los artesanos expertos poseen el conocimiento y la pericia en la técnica que les permite elegir los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en las cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen numerosas fuentes que están disponibles para el artesano experto que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Algunos ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Lippincott Williams & Wilkins), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

Las formas de dosificación sólidas orales, tales como los comprimidos, comprenderán típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que, por ejemplo, pueden ayudar a impartir unas características de procesado y compresión satisfactorias, o proporcionar unas características físicas deseables adicionales al comprimido. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse de entre diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, disgragantes, colorantes, saborizantes, agentes edulcorantes, polímeros, ceras u otros materiales moderadores de la solubilidad.

Las formas de dosificación para su administración parenteral comprenderán generalmente fluidos, particularmente fluidos intravenosos, es decir, disoluciones estériles de productos químicos simples tales como azúcares, aminoácidos o electrolitos, que pueden ser fácilmente transportados por el sistema circulatorio y asimilados. Dichos fluidos se preparan típicamente con agua para inyección USP. Los fluidos usados habitualmente para uso intravenoso (IV) se desvelan en Remington, The Science and Practice of Pharmacy [la cita completa se proporcionó previamente], e incluyen:

- alcohol, por ejemplo, alcohol al 5% (por ejemplo, en dextrosa y agua ("D/W") o D/W en disolución salina normal ("NSS"), incluyendo en dextrosa al 5% y agua ("D5/W") o D5/W en NSS);
- aminoácidos sintéticos tales como Aminosyn, FreAmine, Travasol, por ejemplo, al 3,5 o al 7; al 8,5; al 3,5, al 5,5 o al 8,5% respectivamente;
- cloruro amónico, por ejemplo, al 2,14%;

- dextrano 40, en NSS, por ejemplo, al 10% o en D5/W por ejemplo, al 10%;
 - dextrano 70, en NSS, por ejemplo, al 6% o en D5/W por ejemplo, al 6%;
 - dextrosa (glucosa, D5/W), por ejemplo, al 2,5 - 50%;
 - dextrosa y cloruro sódico, por ejemplo, al 5 - 20% de dextrosa y al 0,22 - 0,9% de NaCl;
 - 5 • Ringer lactato (de Hartmann), por ejemplo, NaCl al 0,6%, KCl al 0,03%, CaCl₂ al 0,02%;
 - lactato al 0,3%;
 - manitol, por ejemplo, al 5%, opcionalmente junto con dextrosa, por ejemplo, al 10% o NaCl, por ejemplo, al 15 o al 20%;
 - 10 • disoluciones de múltiples electrolitos con combinaciones variables de electrolitos, dextrosa, fructosa, azúcar invertido, Ringer, por ejemplo, NaCl al 0,86%, KCl al 0,03%, CaCl₂ al 0,033%;
 - bicarbonato sódico, por ejemplo, al 5%;
 - cloruro sódico, por ejemplo, al 0,45, al 0,9, al 3 o al 5%;
 - lactato sódico, por ejemplo, 1/6 M; y
 - agua estéril para inyección
- 15 El pH de dichos fluidos IV puede variar, y típicamente será desde 3,5 hasta 8, como se sabe en la técnica.
- Se apreciará que cuando los compuestos de la presente invención se administran junto con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por vía inhalada, intravenosa, oral o intranasal, que la composición farmacéutica resultante puede ser administrada por las mismas vías.
- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse convenientemente en unas cantidades de, por ejemplo, 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal. La dosis precisa dependerá por supuesto de la edad y el estado del paciente y de la vía de administración en particular elegida.
- Se ensayó la actividad *in vitro* de los compuestos de la invención según los siguientes ensayos.
- Ensayo de la actividad enzimática de la Aurora A
- 25 Se ensayó la actividad inhibidora de la cinasa de proteína Aurora A de los compuestos de la presente invención en un ensayo de fosforilación de sustrato. Este ensayo evalúa la capacidad de pequeños compuestos moleculares orgánicos para inhibir la fosforilación de la serina de un sustrato peptídico, y se realizó en el LEADseeker (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ) en un formato de ensayo de proximidad de centelleo (SPA).
- 30 Los ensayos de fosforilación de sustrato usan cinasa Aurora A completa humana recombinante expresada en un sistema de baculovirus/Sf9. Se fusionó una etiqueta de afinidad de His-Thr N-terminal al amino terminal de los aminoácidos 2 hasta 403 de Aurora A. Se añadió ácido okadaico 5 nM durante las últimas 4 horas de expresión (determinado experimentalmente para mejorar la actividad enzimática de Aurora A). La enzima se purificó hasta aproximadamente un 70% de pureza mediante cromatografía de afinidad de quelato metálico.
- 35 El procedimiento mide la capacidad de la enzima aislada de catalizar la transferencia del gamma-fosfato desde el ATP hacia el residuo de serina de un péptido sintético biotinilado (Biotin-aminohexil-RARRRLSFFFFAKKK-amida).
- 40 La fosforilación del sustrato fue detectada mediante el siguiente procedimiento: se realizaron ensayos en placas de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Longwood, FL). Se añadió encima Aurora A 1 nM a los pocillos que contenían 0,1 µl del compuesto de prueba en DMSO al 100% y se incubaron durante 30 minutos, seguido de la adición de la mezcla de reacción, dando como resultado un volumen final de ensayo de 10 µl que contenía cloruro de magnesio 6 mM, ATP 1,5 µM, sustrato peptídico 1 µM, péptido TPX2 de proteína asociada a microtúbulos 40 nM (1 - 43), 0,03 µCi de [gamma-P³³] ATP/pocillo, DTT 5 mM, KCl 25 mM, 0,15 mg/ml de BSA y Tween-20 al 0,01% en HEPES 50 mM, pH 7,2. La reacción se dejó proceder durante 120 minutos a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de 10 µl de una disolución de microesferas de SPA de LEADseeker que contiene PBS (PBS de Dulbecco sin Mg²⁺ ni Ca²⁺), EDTA 50 mM, 0,03 mg de microesferas para imagen de poliestireno acopladas a estreptavidina (Amersham Bioscience). La placa se cerró herméticamente y las microesferas se dejaron incubar durante una noche. La placa se leyó con un lector de placas Viewlux (Wallac, Turku, Finlandia).
- 45 Para las curvas de dosis respuesta, los datos se normalizaron y se expresaron como el % de inhibición usando la fórmula $100^* (1 - (U-C2) / (C1-C2))$ en la que U es el valor desconocido, C1 es la media de la señal alta (0% de

inhibición) y C2 es la media de la señal baja (100% de inhibición) de los pocillos de control. El ajuste de la curva se realizó con la siguiente ecuación: $y = A + ((B-A) / (1 + (10^x/10^C)^D))$, en la que A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el $\log_{10}(XC50)$, y D es la pendiente. Los resultados para cada compuesto se registraron como valores de pCI₅₀ (-C en la ecuación anterior).

5 Ensayo de la actividad enzimática de la Aurora B

Se ensayó la actividad inhibidora de la cinasa de proteína Aurora B de los compuestos de la presente invención en un ensayo de fosforilación de sustrato. Este ensayo evalúa la capacidad de pequeños compuestos moleculares orgánicos para inhibir la fosforilación de la serina de un sustrato peptídico, y se realizó en el LEADseeker (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

10 Los ensayos de fosforilación de sustrato usan cinasa Aurora B completa humana recombinante expresada en un sistema de baculovirus/Sf9. Después de la expresión, el cultivo se incubó con ácido okadaico 50 nM durante 1 hora antes de la purificación. Se fusionó una etiqueta de afinidad de His N-terminal al amino terminal de los aminoácidos 1 hasta 344 de Aurora B. La Aurora B 5 μ M se activó en Tris-HCl 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,1%, vanadato sódico 0,1 mM, acetato de magnesio 10 mM, ATP 0,1 mM con 0,1 mg/ml de GST-INCENP [826 - 15 919] a 30°C durante 30 min. Después de la activación, la enzima se dializó entonces en tampón de almacenamiento enzimático y se almacenó a -70°C.

20 El procedimiento mide la capacidad de la enzima aislada de catalizar la transferencia del gamma-fosfato desde el ATP hacia el residuo de serina de un péptido sintético biotinilado (Biotin-aminohexil-RARRRLSFFFFAKKK-amida). La fosforilación del sustrato fue detectada mediante el siguiente procedimiento: se realizaron ensayos en placas de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Longwood, FL). Se añadió encima Aurora B 5 nM a los pocillos que contenían 0,1 μ l del compuesto de prueba en DMSO al 100% y se incubaron durante 30 minutos seguido de la adición de la mezcla de reacción, dando como resultado un volumen final de ensayo de 10 μ l que contenía cloruro de magnesio 6 mM, cloruro de manganeso 3 mM, ATP 1,25 μ M, sustrato peptídico 1,25 μ M, 0,25 μ Ci de [γ -P³³] ATP/pocillo, DTT 5 mM, 0,15 mg/ml de BSA y Tween-20 al 0,01% en HEPES 50 mM, pH 7,5 y 0,1 μ l del compuesto de prueba en DMSO al 100%. La reacción se dejó proceder durante 120 minutos a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de 10 μ l de una disolución de microesferas de SPA de LEADseeker que contiene PBS (PBS de Dulbecco sin Mg²⁺ ni Ca²⁺), EDTA 50 mM, 0,03 mg de microesferas para imagen de poliestireno acopladas a estreptavidina (Amersham Bioscience). La placa se cerró herméticamente y las microesferas se dejaron incubar durante una noche. La placa se leyó con un lector de placas Viewlux (Wallac, Turku, Finlandia).

25 Para las curvas de dosis respuesta, los datos se normalizaron y se expresaron como el % de inhibición usando la fórmula $100 * (1 - (U/C2) / (C1-C2))$ en la que U es el valor desconocido, C1 es la media de la señal alta (0% de inhibición) y C2 es la media de la señal baja (100% de inhibición) de los pocillos de control. El ajuste de la curva se realizó con la siguiente ecuación: $y = A + ((B-A) / (1 + (10^x/10^C)^D))$, en la que A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el $\log_{10}(XC50)$, y D es la pendiente. Los resultados para cada compuesto se registraron como valores de pCI₅₀ (-C en la ecuación anterior).

30 Ensayo de proliferación celular:

35 Se investigó la capacidad de los compuestos de inhibir la proliferación de células humanas tumorales o normales usando ensayos de proliferación celular. En resumen, las células se siembran en placas de 96 pocillos a una densidad apropiada para cada tipo celular para asegurar un crecimiento logarítmico a lo largo del ensayo y se dejan adherir dejar durante una noche. Los compuestos se disuelven en DMSO al 100% a aproximadamente 10 mM y se realizan diluciones en serie de dos veces en DMSO al 100% que abarcan veinte puntos de concentración. Los compuestos se diluyen 500 veces en medio de cultivo celular y se incuban en células durante de tres a seis días. La viabilidad celular se determina usando el reactivo CellTiter-Glo de Promega según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de crecimiento se calculó con respecto a las células tratadas sólo con DMSO y se determinaron los valores de la CI₅₀ mediante un modelo de ajuste de cuatro parámetros usando Xlfit (IDBS, Inc.).

Purificación general y procedimientos analíticos

40 Se lleva a cabo una HPLC preparativa en una YMC ODS-A C 18 (75 x 30 mm, 5 μ m) usando agua con ácido trifluoroacético al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) o en una YMC ODS-A C18 (250 x 30 mm, 15 μ m) usando agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) o en una XBridge Prep C 18 (19 x 150 mm, 5 μ m) usando agua con un 0,1% de hidróxido de amonio (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). Detección: 214 ó 254 nm. Algunos ejemplos con intermedios purificados mediante HPLC de Gilson en fase inversa se refieren al uso de estas columnas.

45 Se realizó un análisis de CL-EM con un espectrómetro de masas Perkin Elmer Sciex 100 de ionización a presión atmosférica (APCI). Los tiempos de retención de la CL-EM se denominan t_R (tiempo en minutos).

Se registraron los espectros de RMN-¹H usando un espectrómetro Bruker DPX 400 MHz referenciado a tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se denominan s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br (ancho).

- 5 La cromatografía Analogix™ se refiere a una purificación llevada a cabo usando un equipo comercializado por Analogix Corporation (IntelliFlash 280) y a cartuchos PuriFlash (RS o SF) precargados con PuriSil. Las placas de TLC (cromatografía en capa fina) recubiertas con gel de sílice 60 F254 se obtuvieron en Merck.

Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos tienen únicamente propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de esta invención. Según se usa en este documento, los símbolos y las convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Todas las temperaturas están en °C. Todos los compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura MDL ISIS™/Draw 2.5 SP 1. A menos que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos);
L (litros);	ml (mililitros);
ml (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
Hz (Hercio);	MHz (megahercios);
mmol (milimoles);	mol (moles);
min (minutos);	h (horas);
mp (punto de fusión);	TLC (cromatografía en capa fina);
HPLC (cromatografía líquida de alta resolución);	atm (atmósfera);
t _R (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
THF (tetrahidrofurano);	DMSO (dimetilsulfóxido);
AcOEt (EtOAc) (acetato de etilo);	DCM (CH ₂ Cl ₂) (diclorometano);
DMF (N,N-dimetilformamida);	CH ₃ CN (acetonitrilo)
HOAc (ácido acético);	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);
BOC (terc-butiloxicarbonilo);	Ac (acetilo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	ICl (monocloruro de yodo)
ATP (trifosfato de adenosina);	BSA (albúmina sérica bovina)
HBTU	(hexafluorofosfato de tetrametiluronio); O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-dimetilacetal).
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacín-etansulfónico); DMF-DMA (<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal).

Los siguientes compuestos tienen unos valores de Cl₅₀ de menos de 10 μM para Aurora A o Aurora B o ambas, según se determinó mediante los ensayos descritos. La siguiente tabla ilustra las estructuras y los nombres de cada uno de los compuestos que aparecen en la sección experimental.

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 1		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 2		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-(1-metiletil) urea
Ejemplo 3		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-4-morfolincarboxamida
Ejemplo 4a		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 4b		N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea
Ejemplo 4c		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida
Ejemplo 4d		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-2-(metiloxi) acetamida
Ejemplo 4e		N-ciclopropil-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5a		N-3-bifenilil-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5b		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-2-piridinilurea
Ejemplo 5c		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-3-piridinilurea
Ejemplo 5d		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-hidroxi-1-pirrolidincarboxamida

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 5e		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-1,3-tiazol-2-ilurea
Ejemplo 5f		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-2-tienilurea
Ejemplo 5g		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-4-piridinilurea
Ejemplo 5h		N-(2-cianofenil)-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5i		N-(3-cianofenil)-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5j		N-(2-aminofenil)-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5k		N-(3-aminofenil)-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5l		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-[2-(trifluorometil)fenil] urea
Ejemplo 5m		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil] urea
Ejemplo 5n		N-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5o		N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 5p		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-{(3-fluorofenil) urea}

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 5q		N-(4-cianofenil)-N'-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 5r		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil) urea
Ejemplo 5s		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-(2-metilfenil) urea
Ejemplo 5t		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-(3-metilfenil) urea
Ejemplo 5u		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-(4-fluorofenil) urea
Ejemplo 5v		N-(4-clorofenil)-N'-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 5w		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-(2-fluorofenil) urea
Ejemplo 5x		N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N-metil-N-fenilurea
Ejemplo 6		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N-metil-N'-fenilurea
Ejemplo 7a		N-ethyl-N'-{4-[1-ethyl-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 7b		N-(4-[1-ethyl-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 8		N'-{4-[1-ethyl-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea
Ejemplo 9a		N-ethyl-N'-{4-[1-ethyl-4-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 9b		N-[4-[1-ethyl-4-(5-methyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 10		N'-{4-[1-ethyl-4-(5-methyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea
Ejemplo 11		N-(4-{1-ethyl-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 12a		Metilcarbamato de {4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenilo}
Ejemplo 12b		Etilcarbamato de {4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenilo}
Ejemplo 12c		N-[4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-[4-(metiloxi)fenil] urea
Ejemplo 12d		N-[4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-metilurea
Ejemplo 12e		N-[4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-[3-(metiloxi)fenil] urea
Ejemplo 13		N-[4-[1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 14		Clorhidrato de N-fenil-N'-{4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 15a		N-(2-hidroxietil)-2-[3-(4-{[(fenilamino)carbonil]amino}fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 15b		N-[4-[1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 16a		N-[3-(metiloxi)fenil]-2-[3-(4-{[(fenilamino)carbonil]amino}fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] acetamida
Ejemplo 16b		N-ethyl-2-[3-(4-{[(fenilamino)carbonil]amino}fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] acetamida

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 17		2-[3-(4-[(phenylamino)carbonyl]amino)phenyl]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il acetamide
Ejemplo 18		N-fenil-N'-{4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 19		N-fenil-N'-{4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 20		N-{4-[1-(2-hidroxietil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 21		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 22		N-{4-[1-(1,1-dimetiletil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 23		N-{4-[1-(1,1-dimetiletil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 24		N-fenil-N'-{4-[1-(2-propen-1-il)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 25		N-{4-[1-(3-hidroxipropil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 26		N-{4-[1-(2,3-dihidroxipropil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 27a		N-fenil-N'-{4-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-tienil]fenil} urea
Ejemplo 27b		N-etil-N'-{4-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-tienil]fenil} urea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 28		N,N-dimetil-N'-(4-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-tienil]fenil)urea
Ejemplo 29		N-[4-[2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 30		N-ethyl-N'-(4-[2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)urea
Ejemplo 31		N,N-dimethyl-N'-(4-[2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)urea
Ejemplo 32		N-[4-[2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 33		N-ethyl-N'-(4-[2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]fenil)urea
Ejemplo 34		N,N-dimethyl-N'-(4-[2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]fenil)urea
Ejemplo 35		N-[4-[4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 36		N-[4-[4-(6-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-yl]phenyl]-N'-phenylurea
Ejemplo 37		4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1H-pirazol-4-il-N-[2-(4-morpholinil)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida
Ejemplo 38		4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1H-pirazol-4-il-N-[2-(4-metil-1-piperacinalil)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 39		4-[1-ethyl-3-(4-[(phenylamino)carbonyl]amino)phenyl]-1H-pirazol-4-il]-N-[2-(methylthio)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida
Ejemplo 40		N-(4-{1-ethyl-4-[2-({2-(4-morpholinyl)ethyl}amino)metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 41		N-(4-{4-[2-({2-(dimethylamino)ethyl}amino)metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-ethyl-1H-pirazol-3-il)fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 42		N-(4-{1-ethyl-4-[2-({2-(methylsulfonyl)ethyl}amino)metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 43		N-[4-(4-{2-[(dimethylamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-ethyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 44		N-{4-[1-ethyl-4-(2-[(2-hydroxyethyl)amino]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 45		N-(4-{1-ethyl-4-[2-({3-(4-methyl-1-piperacinal)propyl}amino)metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 46a		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea
Ejemplo 46b		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il}fenil}-2-(2-tienil) acetamida
Ejemplo 46c		N-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il}fenil}-ciclohexanocarboxamida

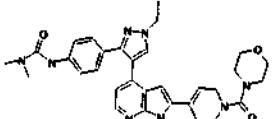
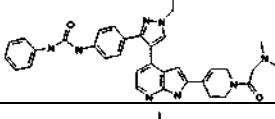
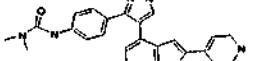
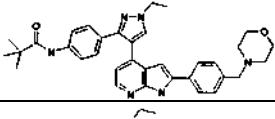
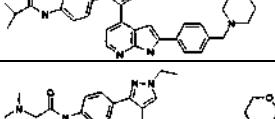
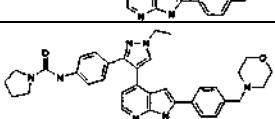
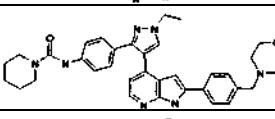
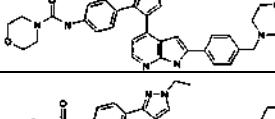
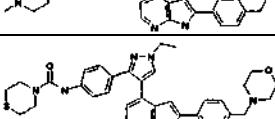
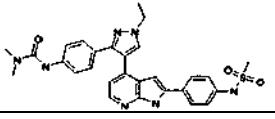
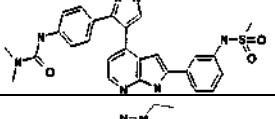
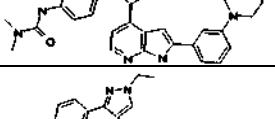
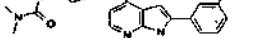
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 46d		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)ciclopentanocarboxamida
Ejemplo 46e		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-2-fenilacetamida
Ejemplo 46f		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)benzamida
Ejemplo 46g		N-(3-clorofenil)-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 46h		N-ciclohexil-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 46i		N-ciclopentil-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 46j		N-ethyl-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 46k		N-(1,1-dimetiletil)-N'-{4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea
Ejemplo 46l		N-(4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N'-(fenilmethyl) urea
Ejemplo 47		N'-{4-[4-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea
Ejemplo 48		N-{4-[4-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea
Ejemplo 49		N-{4-[4-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-etilurea
Ejemplo 50		N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[3-(4-morpholinilmetyl)phenyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea
Ejemplo 51		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[3-(4-morpholinilmetyl)phenyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 52		N-ethyl-N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[3-(4-morpholinilmetyl)phenyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] urea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 53		N-(4-{4-[1-ethyl-3-(4-[(phenylamino)carbonyl]amino)phenyl}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamide
Ejemplo 54		N-(3-{4-[1-ethyl-3-(4-[(phenylamino)carbonyl]amino)phenyl}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamide
Ejemplo 55		N-(3-{4-[1-ethyl-3-(4-[(ethylamino)carbonyl]amino)phenyl}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)acetamide
Ejemplo 56		N'-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimethylurea
Ejemplo 57		N-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 58		N-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-etilurea
Ejemplo 59		N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinilmetil)phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimethylurea
Ejemplo 60		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinilmetil)phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 61		N-ethyl-N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinilmetil)phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]urea
Ejemplo 62		Etilpropanoato de 3-{4-[1-ethyl-3-(4-[(phenylamino)carbonyl]amino)phenyl}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il
Ejemplo 63		Ácido 3-{4-[1-ethyl-3-(4-[(phenylamino)carbonyl]amino)phenyl}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il propanoico
Ejemplo 64		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[3-(4-metil-1-piperacinal)-3-oxopropil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 65		N-ethyl-N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]urea
Ejemplo 66		N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimethylurea
Ejemplo 67		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[1-(4-morfolinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 68		N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[1-(4-morfolinil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridinil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 69		N-[4-(4-{2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridinil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 70		N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(1,2,3,6-tetrahydro-4-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 71a		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida
Ejemplo 71b		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2-metilpropanamida
Ejemplo 72		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]amida
Ejemplo 73a		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 73b		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-piperidincarboxamida
Ejemplo 73c		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-morfolincarboxamida
Ejemplo 73d		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-metil-1-piperacincarboxamida
Ejemplo 73e		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-tiomorfolincarboxamida
Ejemplo 74a		N-[4-(4-{3-(4-{[(dimethylamino)carbonil]amino}fenil)-1-ethyl-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil] metansulfonamida
Ejemplo 74b		N-[4-(4-{3-(4-{[(dimethylamino)carbonil]amino}fenil)-1-ethyl-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil] metansulfonamida
Ejemplo 74c		N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 74d		N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 74e		N'-(4-(2-[3-(dimethylamino)fenil]-1-ethyl-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-N,N-dimetilurea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 74f		N'-(4-(4-{2-[4-(dimethylamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 74 g		N'-(4-(1-etyl-4-{2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 75		N'-(4-(1-(2-hidroxietil)-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 76		N'-(4-(1-etyl-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 77		N'-(4-(4-{2-{4-[(dimethylamino)methyl}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 78		N'-(4-(4-{2-{4-[(dimethylamino)methyl}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 79		N-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 80		N-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 81		1,1-Dióxido de N-[4-(1-etyl-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-tiomorfolincarboxamida
Ejemplo 82		N-[4-(1-etyl-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea
Ejemplo 83		N-etyl-N'-(4-(1-etyl-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il urea
Ejemplo 84		N-[4-(1-etyl-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2-metilpropanamida
Ejemplo 85		N'-(4-{1-etyl-4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 86		N'-(4-{2-(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea

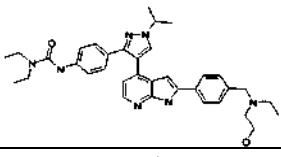
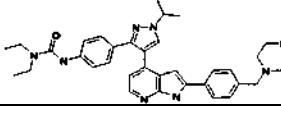
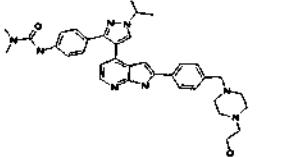
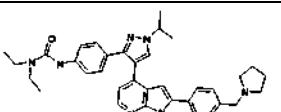
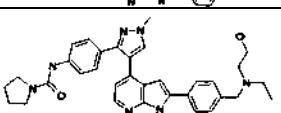
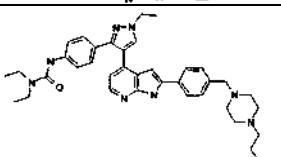
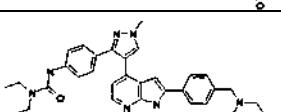
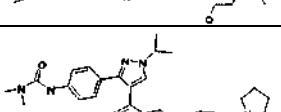
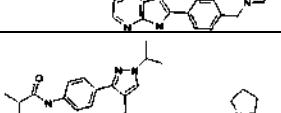
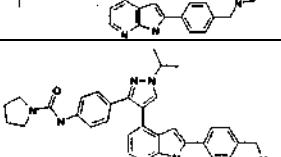
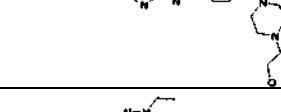
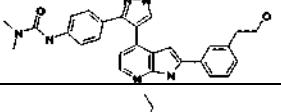
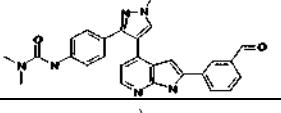
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 87		N,N-dimethyl-N'-(4-(1-methyl-4-{2-[4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)urea
Ejemplo 88		N'-(4-{4-[2-(4-{[(ethyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)-N,N-dimethylurea
Ejemplo 89		N'-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)-N,N-diethylurea
Ejemplo 90		N,N-dimethyl-N'-(4-(4-{2-[4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)urea
Ejemplo 91		N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)-N,N-dimethylurea
Ejemplo 92		N'-{4-[1-ethyl-4-(2-{4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)-N,N-dimethylurea
Ejemplo 93		N-{4-[2-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-methylphenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)-N'-phenylurea
Ejemplo 94		N'-(4-{4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1-[2-(methylamino)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)-N,N-dimethylurea
Ejemplo 95		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylpropanamido
Ejemplo 96		N,N-diethyl-N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)urea
Ejemplo 97		N,N-diethyl-N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[3-fluoro-4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)urea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 98		N,N-diethyl-N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[4-fluoro-3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil) urea
Ejemplo 99		N-{4-[4-{2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperacilil)metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il}fenil)-2-metilpropanamida
Ejemplo 100		N'-(4-(1-ethyl-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 101		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida
Ejemplo 102		N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 103		N,N-diethyl-N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil) urea
Ejemplo 104		N-(4-{1-ethyl-4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 105		N'-(4-[1-ethyl-4-(2-{3-[2-(1-pirrolidinil)etil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 106		N-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 107		N'-(4-[4-{2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 108		N-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacilil]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 109		N,N-diethyl-N'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacilil]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil) urea
Ejemplo 110		N'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacilil]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 111		N,N-diethyl-N'-(4-[4-[2-(4-[(ethyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 112		N,N-diethyl-N'-(4-[4-[2-(4-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 113		N'-(4-[2-(4-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 114		N,N-diethyl-N'-(4-(1-(1-metiletil)-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 115		N-(4-{[2-(4-[(ethyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil)-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 116		N,N-diethyl-N'-(4-(1-ethyl-4-{2-(4-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 117		N,N-diethyl-N'-(4-[2-(4-[(ethyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 118		N,N-dimetil-N'-(4-(1-(1-metiletil)-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil) urea
Ejemplo 119		2-metil-N-[4-(1-(1-metiletil)-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil] propanamida
Ejemplo 120		N-{4-[2-(4-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-1-pirrolidincarboxamida
Ejemplo 121		N'-[4-(1-ethyl-4-{2-[3-(2-hydroxyethyl)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilurea
Ejemplo 122		N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(3-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea
Ejemplo 123		N-{4-[1-ethyl-4-(2-{(metilamino)methyl}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil)-N,N-dimetilurea

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Nombre
Ejemplo 124		N'-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-methylethyl)-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea
Ejemplo 125		N'-{4-[4-(2-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-methyl-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea
Ejemplo 126		N'-{4-[4-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(methylamino)ethyl]-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea
Ejemplo 127		N'-{4-[4-{2-[3-(hydroxymethyl)phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-[2-(methylamino)ethyl]-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea
Ejemplo 128		N-{2-[3-(4-[(dimethylamino)carbonyl]amino)phenyl]-4-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ethyl}-N-methylacetamide
Ejemplo 129		N'-{4-[1-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea
Ejemplo 130		N'-{4-[4-(2-hydroxy-4-piperidinyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-methyl-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea
Ejemplo 131		N,N-dimethyl-N'-{4-[1-(1-methylethyl)-4-[2-(3-pyridinyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenyl} urea
Ejemplo 132		N,N-dimethyl-N'-{4-(1-methyl-4-{2-[2-(1-piperacinnil)-5-pyrimidinyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenyl} urea
Ejemplo 133		N,N-dimethyl-N'-{4-(1-methyl-4-{2-[2-(4-methyl-1-piperacinnil)-5-pyrimidinyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenyl} urea
Ejemplo 134		N'-{4-[1-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenyl}-N,N-dimethylurea

Ejemplo 1Preparación de N-[4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-1H-fenil]-N'-fenilurea:

Una disolución de 4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina (2,2 mmol) en piridina (4 ml) se trató con isocianato de fenilo (2,4 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (80 - 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (50%). EMES $[M + H]^+$: 423,2

Ejemplo 2Preparación de N-[4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(1-methyletil) urea:

Una disolución de 4-[1-ethyl-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina (0,19 mmol) en diclorometano (1 ml)

se trató con piridina (0,39 mmol) e isocianato de isopropilo (0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se vertió en agua (1 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (45%). EMES [M + H]⁺: 389,2

Ejemplo 3

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-4-morfolincarboxamida:

Una disolución de 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina (0,19 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con trietilamina (0,39 mmol) y cloruro de 4-morfolincarbonilo (0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 50°C y se vertió en agua (1 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color amarillo (50%). EMES [M + H]⁺: 417,4

Ejemplo 4a

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-1-pirrolidincarboxamida:

Una disolución de 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina (0,26 mmol) en piridina (1 ml) se trató con cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (0,29 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (52%). EMES [M + H]⁺: 401,2

Ejemplo 4b

Preparación de N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4a con cloruro de dimetilcarbamooílo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 375,0

Ejemplo 4c

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4a con cloruro de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 411,2

Ejemplo 4d

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-2-(metiloxi) acetamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4a con cloruro de metiloxiacetilo proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 376,2

Ejemplo 4e

Preparación de N-ciclopropil-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4a con cloruro de ciclopropanocarbonilo proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 387,2

Ejemplo 5a

Preparación de N-3-bifenilil-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-urea:

Una disolución de 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina (0,23 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con trietilamina (0,23 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,23 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se trató con 3-bifenilamina (5 equiv.). Después de agitar 18 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (1 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico 1 N (3 x 1 ml) y salmuera (1 x 1 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (45%). EMES [M + H]⁺: 499,2

Ejemplo 5bPreparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-2-piridinilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 2-piridinamina, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 424,2

5 **Ejemplo 5c**Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-3-piridinilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 3-piridinamina, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 424,2

Ejemplo 5d10 Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-3-hidroxi-1-pirrolidincarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 3-pirrolidinol, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 417,2

Ejemplo 5ePreparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-1,3-tiazol-2-ilurea:

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 1,3-tiazol-2-amina, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 430,2

Ejemplo 5fPreparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-2-tienilurea:

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 2-tienilamina, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 429,2

Ejemplo 5gPreparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-4-piridinilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-piridinamina, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 424,2

25 **Ejemplo 5h**Preparación de N-(2-cianofenil)-N'-{4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 2-aminobenzonitrilo y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 448,2

Ejemplo 5i30 Preparación de N-(3-cianofenil)-N'-{4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo Sa con 3-aminobenzonitrilo y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 448,2

Ejemplo 5jPreparación de N-(2-aminofenil)-N'-{4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea:

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con (2-aminofenil) amina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 438,2

Ejemplo 5kPreparación de N-(3-aminofenil)-N'-{4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea:

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con (3-aminofenil) amina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 438,2

Ejemplo 5l

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-[2-(trifluorometil)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con (2-trifluorometil) anilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 491,2

5 **Ejemplo 5m**

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con (3-trifluorometil) anilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 491,2

Ejemplo 5n10 Preparación de N-[2-[(dimetilamino)methyl]fenil]-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 2-[(dimetilamino)methyl] anilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 480,2

Ejemplo 5o

Preparación de N-[3-[(dimetilamino)methyl]fenil]-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 3-[(dimetilamino)methyl] anilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 480,2**Ejemplo 5p**

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil) urea:

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 3-fluoroanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 441,2**Ejemplo 5q**

Preparación de N-(4-cianofenil)-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-aminobenzonitrilo y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 448,2

25 **Ejemplo 5r**

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-(trifluorometil) anilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 491,2

Ejemplo 5s30 Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(2-metilfenil) urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 2-metilanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 437,2

Ejemplo 5t

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(3-metilfenil) urea:

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 3-metilanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 437,2**Ejemplo 5u**

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(4-fluorofenil) urea:

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-fluoroanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 441,2

Ejemplo 5vPreparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(4-clorofenil) urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-cloroanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 457,2

5 **Ejemplo 5w**Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-(2-fluorofenil) urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 2-fluoroanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 441,2

Ejemplo 5x10 Preparación de N'-{4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N-metil-N-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con N-metilanilina y agitando a 50°C, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 437,2

Ejemplo 6Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N-metil-N-fenilurea:

15 Una disolución de {4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} metilamina (0,16 mmol) en tetrahidrofuran (1 ml) se trató con trietilamina (0,17 mmol) e isocianato de fenilo (0,17 mmol). Después de agitar 18 h a temperatura ambiente la reacción se vertió en agua (1 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 ml) y salmuera (1 x 1 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (42%). EMES [M + H]⁺: 437,2

Ejemplo 7aPreparación de N-etil-N'-{4-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 4-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina e isocianato de etilo, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 393,4

25 **Ejemplo 7b**Preparación de N-[4-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 480,2

Ejemplo 830 Preparación de N'-{4-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina y dimetilamina 2 M en tetrahidrofuran, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 393,4

Ejemplo 9aPreparación de N-etil-N'-{4-[1-etil-4-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} urea:

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina e isocianato de etilo produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 389,2

Ejemplo 9bPreparación de N-[4-[1-etil-4-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea:

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 437,4

Ejemplo 10Preparación de N'-{4-[1-etil-4-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-[1-etil-4-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il] anilina y dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano, produjo el compuesto del título. EMES[M + H]⁺: 389,4

Ejemplo 11

Preparación de N-(4-[1-etil-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-N'-fenilurea:

Se trató carboxilato de 1,1-dimetiletil 4-{4-[1-metil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina (0,362 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2 ml). La suspensión se agitó vigorosamente durante 2 h, después se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (42%). EMES [M + H]⁺: 504,4

Ejemplo 12a

Preparación de carbamato de {4-[1-etil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} metilo:

A una disolución de 4-[1-etil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il] anilina (0,18 mmol) en piridina (1,5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,18 mmol). Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo amarillo pálido (40%). EMES [M + H]⁺: 362,2

Ejemplo 12b

Preparación de carbamato de {4-[1-etil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} etilo:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12a con cloroformiato de etilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 376,2

Ejemplo 12c

Preparación de N-(4-[1-etil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-N'-[4-(metiloxi)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12a con isocianato de 4-metoxifenilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 453,2

Ejemplo 12d

Preparación de N-(4-[1-etil(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-N'-metilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12a con isocianato de metilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 361,2

Ejemplo 12e

Preparación de N-(4-[1-etil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-N'-[3-(metiloxi)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12a con isocianato de 3-metoxifenilo proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 453,2

Ejemplo 13

Preparación de N-(4-[1-{4-(metiloxi)fenil]metil}-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-N'-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-{4-(metiloxi)fenil]metil}-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il] anilina en bruto e isocianato de fenilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 515,4

Ejemplo 14

Preparación de N-fenil-N'-{4-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} urea:

A una disolución de 4-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il] anilina (0,13 mmol) y trietilamina (0,20 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,13 mmol). Después de 14 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de Gilson en fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 395,2

Ejemplo 15a

Preparación de N-(2-hidroxietil)-2-[3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il acetamida:

A una disolución de ácido [3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il] acético (0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió etanolamina (0,195 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa permitió recuperar el material de partida y el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9%). EMES [M + H]⁺: 496,4

Ejemplo 15b

Preparación de *N*-(4-[1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15a con morfolino, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 522,4

Ejemplo 16a

Preparación de *N*-(3-(metiloxi)fenil)-2-[3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il acetamida:

A una disolución de ácido [3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il] acético (0,166 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiímidida (0,249 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,249 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3,2 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*-anisidina (0,415 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26%). EMES [M + H]⁺: 558,4

Ejemplo 16b

Preparación de *N*-etil-2-[3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il acetamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15a con etilamina, proporcionó el producto del título (40%). EMES [M + H]⁺: 480,2

Ejemplo 17

Preparación de 2-[3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il acetamida:

A una disolución enfriada (0°C) de ácido [3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il] acético (0,166 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3,3 ml) se añadió trietilamina (0,25 mmol) y cloruro de etilo (0,18 mmol). Después de 30 minutos a 0°C, se añadió hidróxido de amonio (50 µL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración a vacío seguido de una HPLC de Gilson en fase inversa aportó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13%). EMES [M + H]⁺: 452,4

Ejemplo 18

Preparación de *N*-fenil-*N'*-(4-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2-furanilmethyl)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} urea:

Una mezcla de *N*-(4-[4-bromo-1-(tetrahidro-2-furanilmethyl)-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-*N'*-fenilurea (0,147 mmol), 1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (0,162 mmol), *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (0,44 ml) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,007 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 100°C durante 18 h. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) e hidróxido sódico acuoso 6,0 N (1 ml) y se agitó a 70°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante una HPLC de Gilson en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11%). EMES [M + H]⁺: 479,4

Ejemplo 19

45 Preparación de *N*-fenil-*N'*-(4-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} urea:

Una mezcla de *N*-(4-[4-bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-*N'*-fenilurea (0,059 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (0,059 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,003 mmol), bicarbonato sódico saturado (0,177 ml) y *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La filtración a través de una capa de celita, la concentración a vacío y una purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa aportó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35%). EMES [M + H]⁺: 477,2

Ejemplo 20Preparación de *N*{4-[1-(2-hidroxietil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 con *N*{4-[4-bromo-1-(2-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)siloxi]etil)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea, proporcionó el producto del título. EMES[M + H]⁺: 439,4

Ejemplo 21Preparación de *N*{4-[1-etil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 con *N*[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-*N'*-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 423,2

Ejemplo 2210 Preparación de *N*{4-[1-(1,1-dimetiletil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 con *N*{4-[4-bromo-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 451,4

Ejemplo 23Preparación de *N*{4-[1-(1,1-dimetiletil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, sustituyendo la 4-[1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina por 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 451,2

Ejemplo 24Preparación de *N*-fenil-*N'*{4-[1-(2-propen-1-il)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} urea:

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 con 4-[3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 435,4

Ejemplo 25Preparación de *N*{4-[1-(3-hidroxipropil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 19 con 3-[3-(4-nitrofenil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-1-propanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 453,2

Ejemplo 26Preparación de *N*{4-[1-(2,3-dihidroxipropil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

30 A una disolución de *N*-fenil-*N'*{4-[1-(2-propen-1-il)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} urea (0,18 mmol) en acetona:agua 5:1 (1,2 ml) se añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,276 mmol) seguido de una disolución al 2,5% de tetraóxido de osmio en t-butanol (93,5 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con sulfato sódico acuoso saturado (1 ml), se filtró a través de una capa de celita (aclarando con acetato de etilo) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de Gilson en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14%). EMES [M + H]⁺: 469,2

35 **Ejemplo 27a**Preparación de *N*-fenil-*N'*{4-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3-tienil]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3-tienil] anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 411,2

Ejemplo 27b40 Preparación de *N*-etil-*N'*{4-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3-tienil]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3-tienil] anilina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 363,2

Ejemplo 28

Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*{4-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3-tienil]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3-tienil] anilina y dimetilamina 2 M en tetrahidrofuran, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 363,2

Ejemplo 29

Preparación de *N*{4-[2-metil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con *N*[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-*N'*-fenilurea, dio el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 426,2

Ejemplo 30

10 Preparación de *N*-etil-*N'*{4-[2-metil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento del Intermedio 21 con *N*-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-*N'*-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 378,2

Ejemplo 31

Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*{4-[2-metil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil} urea:

15 Siguiendo el procedimiento del Intermedio 21 con *N,N*-dimetil-*N'*[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil] urea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 378,2

Ejemplo 32

Preparación de *N*{4-[2-metil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con *N*[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il)fenil]-*N'*-fenilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 410,0

Ejemplo 33

Preparación de *N*-etil-*N'*{4-[2-metil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con *N*-etil-*N'*[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il)fenil] urea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 362,2

25 **Ejemplo 34**

Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*{4-[2-metil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]fenil} urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con *N,N*-dimetil-*N'*[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il)fenil] urea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 362,2

Ejemplo 35

30 Preparación de *N*{4-[4-(6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con {4-[4-(6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il]fenil} amina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 457,2

Ejemplo 36

35 Preparación de *N*{4-[4-(6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con [(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il}fenil)metil] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 556,4

Ejemplo 37

40 Preparación de 4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 579,6

Ejemplo 38

Preparación de 4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1H-pirazol-4-il]-N-[2-(4-metil-1-piperacinal)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-carboxamida:

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-[2-(4-metil-1-piperacinal)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-carboxamida, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 592,4

Ejemplo 39

Preparación de 4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1H-pirazol-4-il]-N-[2-(metiltio)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-carboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-[2-(metiltio)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-carboxamida, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 540,4

Ejemplo 40

Preparación de N-(4-{1-etil-4-[2-(2-(4-morfolinil)ethyl]amino}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N-(4-{1-etil-4-[2-(2-(4-morfolinil)ethyl)amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 565,4

Ejemplo 41

Preparación de N-(4-{4-[2-(2-(dimetilamino)ethyl)amino}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etyl-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N-(4-{4-[2-(2-(dimetilamino)ethyl)amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etyl-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 523,4

Ejemplo 42

Preparación de N-(4-{1-etil-4-[2-(2-(metilsulfonil)ethyl)amino}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N-(4-{1-etil-4-[2-(2-(metilsulfonil)ethyl)amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 558,4

Ejemplo 43

30 Preparación de N-[4-(4-[2-(dimetilamino)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il}fenil]-N'-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N-(4-{4-[2-(dimetilamino)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etyl-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 480,4

Ejemplo 44

35 Preparación de N-{4-[1-etil-4-(2-[(2-hidroxietil)amino]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil}-N'-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N-(4-{1-etil-4-[2-[(2-hidroxietil)amino]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 496,4

Ejemplo 45

Preparación de N-(4-{1-etil-4-[2-(3-(4-metil-1-piperacinal)propil)amino}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N-(4-{1-etil-4-[2-(3-(4-metil-1-piperacinal)propil)amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 592,4

Ejemplo 46a

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-2-(2-tienil) acetamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina y cloruro de tiofeno-2-acetilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 428,4

Ejemplo 46b

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] ciclohexanocarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina y cloruro de ciclohexanocarbonilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 414,4

Ejemplo 46c

10 Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] ciclopentanocarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina y cloruro de ciclopentancarbonilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 400,4

Ejemplo 46d

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-2-fenilacetamida:

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina y cloruro de fenilacetilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 422,2

Ejemplo 46e

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] benzamida:

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina y cloruro de benzoílo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 408,2

Ejemplo 46f

Preparación de N-(3-clorofenil)-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina e isocianato de 3-clorofenilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 457,2

Ejemplo 46g

Preparación de N-ciclohexil-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina e isocianato de ciclohexilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 429,2

Ejemplo 46h

30 Preparación de N-ciclopentil-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47a con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina e isocianato de ciclopentilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 415,2

Ejemplo 46i

Preparación de N-etil-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 375,2

Ejemplo 46j

Preparación de N-(1,1-dimetiletil)-N'-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina e isocianato de terc-butilo, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 403,2

Ejemplo 46k

Preparación de N-[4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3 il]fenil]-N'-(fenilmethyl) urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina e isocianato de bencilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 437,2

5 **Ejemplo 47**

Preparación de N'-[4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilurea:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo (1,1 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente se añadió una disolución de dimetilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (14 mmol). La reacción se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. El residuo remanente se trituró con hidróxido sódico acuoso, se filtró, se lavó con agua fría y se secó a vacío. La purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (46%). EMES (M + H)⁺: 508,4

15 **Ejemplo 48**

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,41 mmol) y dos gotas de Et₃N. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a sequedad a vacío. El sólido remanente se trituró con éter dietílico: éter de petróleo (1:1), se filtró y se secó a vacío. La purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (44%). EMES (M + H)⁺: 556,4

Ejemplo 49

Preparación de 4-[3-(4-N-ethylcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 con isocianato de etilo y agitando a TA durante 2 días, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 508,4

Ejemplo 50

Preparación de 4-[3-(4-N,N-dimethylcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 550,4

Ejemplo 51

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 598,6

Ejemplo 52

Preparación de 4-[3-(4-N-ethylcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 550,6

Ejemplo 53

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,30 mmol) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 6,0 N (0,66

mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 8 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La suspensión turbia se diluyó con agua fría (25 ml), se filtró, se aclaró con agua fría y se secó a vacío para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (66%). EMES ($M + H$)⁺: 556,4

Ejemplo 54

5 Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 usando 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 556,4

Ejemplo 55

10 Preparación de 4-[3-(4-N-etilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 53 usando 4-[3-(4-N-etilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-11 fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 508,4

Ejemplo 56

15 Preparación de 4-[3-(4-N,N-dimetilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 508,4

Ejemplo 57

20 Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 556,4

Ejemplo 58

25 Preparación de 4-[3-(4-N-ethylcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 508,4

30 **Ejemplo 59**

Preparación de 4-[3-(4-N,N-dimetilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 550,4

35 **Ejemplo 60**

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 598,4

40 **Ejemplo 61**

Preparación de 4-[3-(4-N-ethylcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 550,4

Ejemplo 62

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(etoxicarbonil)-1-etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(etoxicarbonil)-1-etil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES ($M + H$)⁺: 523,4

Ejemplo 63

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[2-carboxi-1-etil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(etoxicarbonil)-1-etil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1 ml), y se concentró a vacío. El residuo remanente se trituró con agua fría, se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85%). EMES ($M + H$)⁺: 495,4

Ejemplo 64

Preparación de 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[2-[N'(N-metilpiperaciniil)carbonil]-1-etil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

A 4-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[2-carboxi-1-etil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,12 mmol) en *N,N*-dimetiformamida (2 ml) se añadió *N*-metilpiperacina (0,13 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodíimida (0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se evaporó a sequedad. La purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25%). EMES ($M + H$)⁺: 577,4

Ejemplo 65

Preparación de *N*-etil-*N'*-[4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48, 4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) anilina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [$M + H$]⁺: 534,4

Ejemplo 66

Preparación de *N'*-[4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [$M + H$]⁺: 534,4

Ejemplo 67

Preparación de *N*-[4-(1-etil-4-{2-[1-(4-morfolinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-*N'*-fenilurea:

Siguiendo procedimientos descritos en el en Intermedio 124 y después en el Ejemplo 1 usando 4-(1-etil-4-{2-[1-(4-morfolinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [$M + H$]⁺: 617,4

Ejemplo 68

Preparación de *N*'-[4-(1-etil-4-{2-[1-(4-morfolinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-(1-etil-4-{2-[1-(4-morfolinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [$M + H$]⁺: 569,6

Ejemplo 69

Preparación de *N*-[4-(4-{2-[1-(*N,N*-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-*N'*-fenilurea:

A una disolución de *N*-(4-{1-etil-4-{2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-*N'*-fenilurea (0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) se añadió EDC (0,39 mmol), HOBr (0,39 mmol), trietilamina (1,38 mmol) seguido de *N,N* dimetilglicina (0,39 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa orgánica se evaporó y la purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 589,4

Ejemplo 70

- 5 Preparación de N'-(4-(1-etil-4-{2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea:

Siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 47 y en el Ejemplo 11 con carboxilato de 1,1-dimetiletil 4-{3-[4-aminofenil]-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridina para proporcionar el producto del título. EMES [M + H]⁺: 456,4

10 **Ejemplo 71a**

- Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida:

Una disolución de [4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina (0,104 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se trató con trietilamina (0,3 mmol), DMAP (0,01 mmol) y cloruro de pivalilo (0,15 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de Gilson en fase inversa para proporcionar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (82%). EMES [M + H]⁺: 563,2

Ejemplo 71b

- 20 Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2-metilpropanamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71a con dimetilcloruro de acetilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 549,2

Ejemplo 72

- 25 Preparación de N¹-[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida:

Una disolución de [4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina (0,104 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,4 mmol) y después con N,N-dimetilglicinato de pentafluorofenilo (0,104 mmol). La reacción se agitó 18 h y se purificó directamente en la HPLC de Gilson en fase inversa, que proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (57%). EMES [M + H]⁺: 564,2

Ejemplo 73a

- Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida:

- 35 Una disolución de [4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina (0,204 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con trietilamina (0,8 mmol) y cloroformiato de isopropenilo (0,3 mmol). La reacción se agitó durante 3 h, después se añadió pirrolidina (2 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 18 h. La reacción se concentró a vacío y se redissolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). El cloruro de metileno se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó usando una HPLC de Gilson en fase inversa para proporcionar el producto del título (37%). EMES [M + H]⁺: 576,2

Ejemplo 73b

- Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-piperidincarboxamida:

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73a con piperidina, proporcionó el producto del título (33%). EMES [M + H]⁺: 590,2

Ejemplo 73c

- Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-morfolincarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73a con morfolino, proporcionó el producto del título (33%). EMES

$[M + H]^+$: 592,2

Ejemplo 73d

Preparación de N -[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-metil-1-piperacincarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73a con 1-metilpiperacina, proporcionó el producto del título (34%). EMES $[M + H]^+$: 605,2

Ejemplo 73e

Preparación de N -[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-4-tiomorfolincarboxamida:

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73a con tiomorfolino, proporcionó el producto del título (32%). EMES $[M + H]^+$: 608,2.

Ejemplo 74a

Preparación de N -(4-[4-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil) metansulfonamida:

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N -{4-[4-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil} metansulfonamida, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 544,4

Ejemplo 74b

- 20 Preparación de N -(3-[4-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil) metansulfonamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N -{3-[4-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil} metansulfonamida, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 544,4

Ejemplo 74c

- 25 Preparación de N' -[4-(1-etil-4-{2-[3-(4-morfolin)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N -(4-{1-etil-4-[2-[3-(4-morfolin)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 536,4

Ejemplo 74d

- 30 Preparación de N' -[4-(1-etil-4-{2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N' -(4-{1-etil-4-[2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 536,4

- 35 **Ejemplo 74e**

Preparación de N' -[4-(4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N' -(4-{4-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 494,4

Ejemplo 74f

Preparación de N -[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 con N' -(4-{4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etyl-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 494,4

Ejemplo 74g

Preparación de N'-[4-(1-etil-4-[2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en Intermedio 21 con N'-(4-{1-etil-4-[2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 537,4

Ejemplo 75

Preparación de 4-[3-(4-N,N-dimetilcarbamilaminofenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 566,4

Ejemplo 76

Preparación de 4-[3-(4-N,N-dimetilcarbamilaminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(N-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 534,4

Ejemplo 77

Preparación de N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea:

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 y después en el Intermedio 21 usando N,N-dimetil-1-{4-[1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanamina y N'-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 494,6

Ejemplo 78

Preparación de N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 y después en el Intermedio 21 usando N,N-dimetil-1-{4-[1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanamina y N'-[4-(4-bromo-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 522,6

Ejemplo 79

30 Preparación de N-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-pirrolidinacarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 5a usando pirrolidina y [(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)methyl] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 520,2

Ejemplo 80

Preparación de N-{4-[4-(2-{[(dimetilamino)methyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-1-pirrolidinacarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 5a usando pirrolidina y [(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)methyl] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺:

- 40 547,4

Ejemplo 81

Preparación de 1,1-dióxido de N-[4-(1-etil-4-[2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil]-4-tiomorfolinacarboxamida:

A una disolución de 4-(1-etil-4-[2-[4-(4-morfolinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il) anilina (0,25 mmol) en THF anhídrico (2 ml) enfriada a 5°C, se añadió trietilamina (4 mmol) y cloroformiato de isopropenilo (0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolino (2,5 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante tres días. La reacción en bruto se purificó mediante

cromatografía en fase inversa para dar el producto del título (30%). EMES [M + H]⁺: 640,0.

Ejemplo 82

Preparación de N-[4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando [4-(1-etil-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina, proporcionó el compuesto del título (166 mg, 66%) en forma de un sólido de color blanquecino. EMES [M + H]⁺: 582,7

Ejemplo 83

10 Preparación de N-[4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil]-N'-etilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando [4-(1-etil-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 534,5

Ejemplo 84

15 N-[4-(1-etil-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2-metilpropanamida:

Preparada según se describió en el Ejemplo 95 usando 4-(1-etil-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 533,0.

Ejemplo 85

20 Preparación de N'-(4-[1-etil-4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil)-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 usando N'-(4-{4-[2-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea en etanol a 100°C, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 507,4

Ejemplo 86

25 Preparación de N'-(4-[4-[2-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil)-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 usando N'-(4-{4-[2-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 549,4

30 **Ejemplo 87**

Preparación de N,N-dimetil-N'-[4-(1-metil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando N'-(4-{4-[2-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 520,4.

Ejemplo 88

Preparación de N'-(4-[4-[2-(4-[(ethyl(2-hidroxietil)amino)metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil)-N,N-dimetilurea:

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando N'-(4-{4-[2-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea y 2-(etilamino) etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 538,4

Ejemplo 89

Preparación de N,N-dietil-N'-[1-etil-4-(2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96 usando [(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 536,4

Ejemplo 90

Preparación de *N,N*-dimetil-*N*'-[4-(4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil]urea:

Siguiendo el procedimiento para el Intermedio 101 usando *N*'-(4-{4-[2-(4-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 506,4

Ejemplo 91

Preparación de *N*'-(4-{1-etil-4-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21 usando *N*'-(4-{1-etil-4-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 520,6

Ejemplo 92

Preparación de *N*'-{4-[1-etil-4-(2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil}-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento para el Intermedio 21 usando *N*'-{4-[1-etil-4-(1-(fenilsulfonil)-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil}-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 548,4.

Ejemplo 93

Preparación de *N*-{4-[4-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-ethyl-1*H*-pirazol-3-il)fenil}-*N*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando [(3-{4-[3-(4-aminofenil)-1-ethyl-1*H*-pirazol-4-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-4-metilfenil] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 570,4

Ejemplo 94

Preparación de *N*'-(4-{4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[2-(metilamino)ethyl]-1*H*-pirazol-3-il)fenil}-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[3-(4-aminofenil)-4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]ethyl} metilo y después una desprotección Boc mediante tratamiento con TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 30 minutos. La concentración y la purificación del residuo mediante una HPLC de Gilson proporcionaron el compuesto del título (49%) en forma de un sólido de color amarillo. EMES [M + H]⁺: 537,4.

Ejemplo 95

Preparación de *N*-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-2-metilpropanamida:

A una mezcla turbia de color naranja de 4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il) anilina (280 mg, 0,61 mmol) en CH₂Cl₂ seco (6 ml) se añadió TEA (253 ul, 1,82 mmol), DMAP (4 mg, 0,03 mmol) y cloruro de 2-metilpropanoilo (77 ul, 0,73 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se diluyó con CH₂Cl₂ y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ seguido de MeOH al 1% en CH₂Cl₂ y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de Gilson en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones limpias se neutralizaron con NaHCO₃ acuoso, se extrajeron con tres porciones de CH₂Cl₂ seguido de MeOH al 1% en CH₂Cl₂, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 139 mg (43%) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo. EMES [M + H]⁺: 533,4.

Ejemplo 96

N,N-diethyl-*N*'-[4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil] urea:

A una mezcla turbia de 4-(1-ethyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il) anilina (350 mg, 0,76 mmol) en THF seco (8 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (168 mg, 0,83 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se añadió dietilamina (0,32 ml, 3,03 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con NaOH 1 N y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc seguido de MeOH al 5% en EtOAc, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC de Gilson en

fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1%) para proporcionar 159 mg (32%) del producto del título como una sal de bis-TFA (sólido de color amarillo). EMES [M + H]⁺: 562,4

Ejemplo 97

Preparación de N,N-dietil-N'-[4-(1-etil-4-{2-[3-fluoro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 96 usando [4-(1-etil-4-{2-[3-fluoro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 580,6

Ejemplo 98

Preparación de N,N-dietil-N'-[4-(1-etil-4-{2-[4-fluoro-3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando [4-(1-etil-4-{2-[4-fluoro-3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 580,6

Ejemplo 99

Preparación de N-[4-[4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil]-2-metilpropanamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 usando 2-{4-[4-{3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil]metil-1-piperacinal etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 606,6

Ejemplo 100

Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando (3-{4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil) metanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 481,4

Ejemplo 101

Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, usando cloruro de trimetilacetilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 547,4

Ejemplo 102

Preparación de N'-[4-(1-etil-4-[2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 con 2-[({4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)(ethyl)amino] etanol y dimetilamina 2 M en THF, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 552,4

Ejemplo 103

Preparación de N,N-dietil-N'-[4-(1-etil-4-[2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 con 2-[({4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)(ethyl)amino] etanol y dietilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 580,4

Ejemplo 104

Preparación de N-(4-{1-etil-4-[2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-1-pirrolidincarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 con 2-[({4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}metil)(ethyl)amino] etanol y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 578,4

Ejemplo 105

Preparación de N'-{4-[1-etil-4-(2-{3-[2-(1-pirrolidinil)etil}fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dimetilurea:

A una disolución agitada de *N'*-[4-(1-etil-4-{2-[3-(2-hidroxietil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea (210 mg, 0,42 mMol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió a 0°C Et₃N (120 ul, 0,86 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (40 ul, 0,52 mmol). Después de agitar durante 3 h, se añadió pirrolidina (2 ml, 24 mmol). La reacción se dejó calentar a TA, se agitó durante 18 h, y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante HPLC de Gilson proporcionó el compuesto del título (25%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EMES [M + H]⁺: 548,4.

Ejemplo 106Preparación de N-[4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 47 usando [4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 560,4.

Ejemplo 107N'-{4-[4-[2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 2-[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil](etil)amino] etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 566,4

Ejemplo 108Preparación de N-(4-[4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil)-1-pirrolidincarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 2-{4-[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil]-1-piperacinal} etanol y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 605,6

Ejemplo 109Preparación de N,N-dietil-N'-(4-[4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil)-urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando 2-{4-[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil]-1-piperacinal} etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 607,6

Ejemplo 110Preparación de N'-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 2-{4-[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil]-1-piperacinal} etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 579,6

Ejemplo 111N,N-dietil-N'-{4-[4-[2-(4-{[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il}fenil}-urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando 2-[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil](etil)amino] etanol y *N,N*-diethylamina, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 594,6

Ejemplo 112Preparación de N,N-dietil-N'-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il}fenil}-urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando 2-{4-[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)metil]-1-piperacinal} etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 635,6.

Ejemplo 113

Preparación de *N*'-{4-[4-[2-(4-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperaninil]metil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-il}fenil}-*N,N*-dimetilurea:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando dimetilamina y 2-{4-[4-[[4-(3-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil)metil]-1-piperacinal} etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 607,7

Ejemplo 114

Preparación de *N,N*-diethyl-*N*'-[4-(1-(1-metiletil)-4-[2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il]fenil urea:

- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96 usando 4-(1-(1-metiletil)-4-[2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 576,4

Ejemplo 115

Preparación de *N*-(4-[4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]fenil)-1-pirrolidincarboxamida:

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 21 usando *N*-(4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil]fenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-1-pirrolidincarboxamida y agitando durante 30 minutos, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 564,3

Ejemplo 116

- 20 *N,N*-diethyl-*N*'-(4-[1-ethyl-4-[2-(4-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il]fenil) urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 con 2-{4-[4-[[4-(3-aminofenil)-1-ethyl-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil)metil]-1-piperacinal} etanol y diethylamina, proporcionó el compuesto del título. EMES $(M + H)^+$: 551,4

Ejemplo 117

- 25 Preparación de *N,N*-diethyl-*N*'-(4-[4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]fenil) urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando 2-{[(4-[[4-(3-aminofenil)-1-methyl-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil)metil](ethyl)amino} etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 566,4.

Ejemplo 118

- 30 *N,N*-dimethyl-*N*'-[4-(1-(1-metiletil)-4-[2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il]fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-(1-(1-metiletil)-4-[2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 548,4

Ejemplo 119

- 35 2-methyl-*N*-[4-(1-(1-metiletil)-4-[2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il]fenil] propanamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 usando 4-(1-(1-metiletil)-4-[2-[4-(1-pirrolidinilmetil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il) anilina, proporcionó el compuesto del título. $[M + H]^+$: 547,4

Ejemplo 120

- 40 Preparación de *N*-{4-[2-(4-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinal]metil]fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-1-pirrolidincarboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 2-{4-[4-[[4-(3-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil)metil]-1-piperacinal} etanol y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 633,7

Ejemplo 121

Preparación de *N'*-(4-(1-etil-4-{2-[3-(2-hidroxietil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 2-(3-{4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil) etanol, proporcionó el compuesto del título. [M + H]⁺: 495,4

Ejemplo 122

Preparación de *N'*-(4-{1-etil-4-[2-(3-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 y después para el Ejemplo 47 usando 3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il] benzaldehído, proporcionó el compuesto del título. EMES[M + H]⁺: 479,0

Ejemplo 123

N'-(4-[1-etil-4-(2-{3-[(metilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando *N'*-(4-{1-etil-4-[2-(3-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N,N*-dimetilurea y dimetilamina 2 M, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 494,0.

Ejemplo 124

Preparación de *N'*-(4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-diethylurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando [(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil)methyl] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 550,4

Ejemplo 125

N'-(4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-diethylurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 usando [(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil)methyl] dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EM [M + H]⁺: 522,3

Ejemplo 126

Preparación de *N'*-(4-{4-(2-{03-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[2-(metilamino)ethyl]-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

A 1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(2-{3-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il}etil} metilo (1,05 g, 1,65 mmol) se añadió TFA al 25% en CH₂Cl₂ (25 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h y se evaporó a sequedad a vacío. La trituración con (1:1) Et₂O/éter de pet., la filtración y secado a vacío dieron el compuesto del título (1,39 g, 95%) en forma de un sólido de color amarillo. EMES [M + H]⁺: 537,3

Ejemplo 127

Preparación de *N'*-(4-{4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1-[2-(metilamino)ethyl]-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando carbamato de 1,1-dimetiletil [2-(3-(4-aminofenil)-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]etil] metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 510,3

Ejemplo 128

Preparación de *N*-(2-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(2-{3-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)ethyl)-*N*-metilacetamida:

A *N'*-(4-{2-[3-[(dimetilamino)methyl]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[2-(metilamino)ethyl]-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea se añadió 3TFA (300 mg, 0,34 mMol) en MeOH (10 ml) con agitación a TA, NaOH ac. 1 N y Ac₂O (40 ul, 0,42 mMol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se diluyó con agua, se basificó con NaOH ac. 1 N (0,4 ml), se extrajo con CHCl₃/iPrOH (9:1), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. La trituración con Et₂O y éter de petróleo (1:1), la filtración y el secado a vacío dieron el compuesto del título (177 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanquecino. EMES [M + H]⁺: 579,7.

Ejemplo 129

Preparación de *N'*-{4-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-4-(2-{3-[dimetilamino]metil}fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il}fenil}-*N,N*-dimetilurea:

- 5 A *N'*-{4-(2-{3-[dimetilamino]metil}fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[2-(dimetilamino)ethyl]-1*H*-pirazol-3-il}fenil}-*N,N*-dimetilurea se añadió 3TFA (300 mg, 0,34 mMol) en MeOH (10 ml) con agitación a TA, NaOH ac. 1 N (1,1 ml, 1,1 mMol), CH₂O al 37% en peso en agua (50 ul, 0,67 mMol) y Pd(OH)₂/C al 20% (catalizador de Pearlman) (~10 mg). Se unió un globo de H₂ y la reacción se agitó a TA durante 3 días. La reacción se evaporó a sequedad a vacío, se recogió en CHCl₃/iPrOH (9:1) (15 ml) y se trató con un exceso de resina de poliestireno de anhídrido metilsatoico (~500 mg, >1,8 mMol/g). Despues de agitar a TA durante 4 h, la reacción se filtró, se aclaró con CHCl₃/iPrOH (9:1) y el filtrado se concentró a sequedad a vacío. La purificación mediante HPLC de Gilson proporcionó el compuesto del título (56,6 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco. EMES [M + H]⁺: 551,6
- 10

Ejemplo 130

Preparación de *N'*-{4-[2-(4-hidroxi-4-piperidinil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il}fenil}-*N,N*-dimetilurea:

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}-4-hidroxi-1-piperidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 460,2

Ejemplo 131

Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*-{1-(1-metiletil)-4-[2-(3-piridinil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil) urea:

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando 4-{1-(1-metiletil)-4-[2-(3-piridinil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il} anilina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 466,2

Ejemplo 132

Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*-[4-(1-metil-4-{2-[2-(1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il}fenil] urea:

- 25 A una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-(5-{4-[3-(4-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}-2-pirimidinil)-1-piperacina (0,0883 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La concentración y la purificación mediante HPLC en fase inversa proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (43%). EMES [M + H]⁺: 523,2

Ejemplo 133

Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*-[4-(1-metil-4-{2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il}fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando [4-(1-metil-4-{2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il}fenil] amina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 537,2

Ejemplo 134

Preparación de *N'*-{4-[1-[2-dimetilamino]ethyl]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)-1*H*-pirazol-3-il}fenil}-*N,N*-dimetilurea:

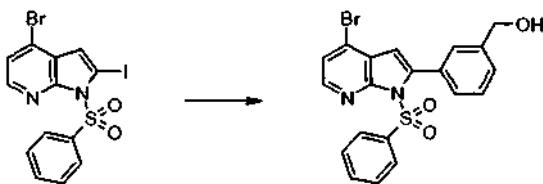
Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando *N,N*-dimetil-2-{3-(4-nitrofenil)-4-[1-(fenil-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il]-1*H*-pirazol-1-il} etanamina, y siguiendo a continuación el procedimiento descrito para el Ejemplo 47, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 418,2

Ejemplo 135

Preparación alternativa de *N'*-{4-[4-(2-{3-[dimetilamino]metil}fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-ethyl-1*H*-pirazol-3-il}fenil}-*N,N*-dimetilurea

El compuesto del Ejemplo 47 también se preparó como sigue:

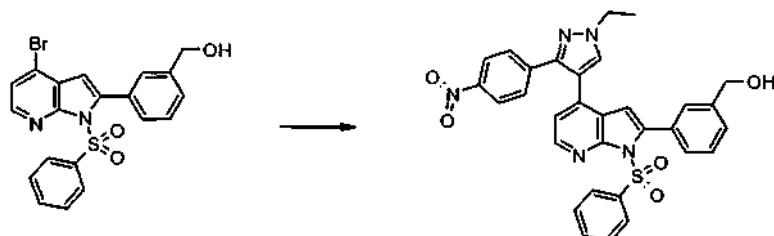
a). {3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil} metanol



En un gran frasco presión (~1 l) se añadió 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (10 g de un lote puro al 90% de CiVenti, 19,4 mMol), ácido 3-(hidroximetil) bencenoborónico (3,3 g, 21,7 mMol), dioxano (200 ml), NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y Pd(PPh₃)₄ (1,0 g, 0,86 mMol). La reacción se purgó con N₂, se tapó y se agitó a 110°C durante 18 h. Después de enfriar hasta la TA, la reacción se concentró a vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad a vacío.

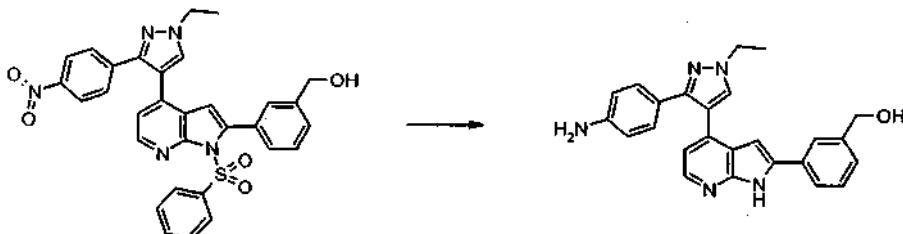
Se repitió la reacción anterior dos veces más con 4-bromo-2-yodo-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (15 g de un lote puro al 90% de CiVenti, 29,1 mMol) y ácido 3-(hidroximetil) bencenoborónico (4,0 g, 26,3 mMol la primera vez, después 3,7 g, 24,3 mMol la segunda vez). En ambas reacciones se usaron dioxano (300 ml), NaHCO₃ ac. sat. (75 ml) y (1,0 g, 0,86 mMol) de Pd(PPh₃)₄. La cantidad de un producto secundario bis-acoplado se redujo del 26% al 15% y al 13% respectivamente (mediante CLEM) en cada una de las reacciones. Los tres productos de reacción (derivados de un total de 40 g de 4-bromo-2-yodo-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, lote puro al 90% de CiVenti = 36 g, 77,7 mMol) se combinaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 10 al 15% de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (22,77 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) m/e 443,2 (M + H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 2 H), 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (app. t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 3 H), 6,75 (s, 1H), 5,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

b). {3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil} metanol



20 En un gran frasco presión (~1 l) se añadió {3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metanol (22,75 g, 51,3 mMol), 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (21,0 g de un lote puro al ~85%, 52,0 mMol, Intermedio 5), dioxano (400 ml), NaHCO₃ ac. Sat. (120 ml) y Pd(PPh₃)₄ (1,5 g, 1,3 mMol). La reacción se purgó con N₂, se tapó, y se agitó a 110°C durante 16 h. Después de enfriar a TA la reacción se concentró a vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 20 al 30% de EtOAc/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (26,90 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo: EM (ES) m/e 580,4 (M + H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (app. d, 2 H), 7,89 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (app. t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,54 (app. d, 2 H), 7,39 - 7,43 (m, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

c). {3-[4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil} metanol



35 A {3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil} metanol (26,90 g, 46,4 mMol) en MeOH (400 ml) se añadió Pd(OH)₂/C al 20% (catalizador de Pearlman) (~3,0 g). Se unieron dos globos de H₂ y la reacción se agitó a TA durante 18 h. (La CLEM de la mezcla de reacción mostró un 31% de la anilina deseada (M + H)⁺ = 550,3, un 50% del intermedio de hidroxilamina (M + H)⁺ = 566,2 y un 20% del material de partida y el intermedio nitroso (M + H)⁺ = 580,4 y 564,1.) Se añadieron otros 3,0 g del catalizador de Pearlman y la reacción se agitó en H₂ durante 30 h adicionales. (La CLEM mostró que la reacción se había completado con <3% de los intermedios parcialmente reducidos remanentes. Más tarde se mostró que la misma reacción se había completado,

a 50 psi de H₂, en el reactor de Parr durante una noche a TA.) La reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró con MeOH y se concentró a vacío. El residuo remanente se recogió en MeOH (300 ml) y se trató con NaOH ac. 6 N (25 ml, 150 mMol). La reacción se agitó y se calentó a 70°C durante 8 h, se enfrió hasta la TA y se concentró hasta casi sequedad a vacío. La suspensión se trituró con agua fría, se filtró, se lavó con agua fría y se secó a vacío.

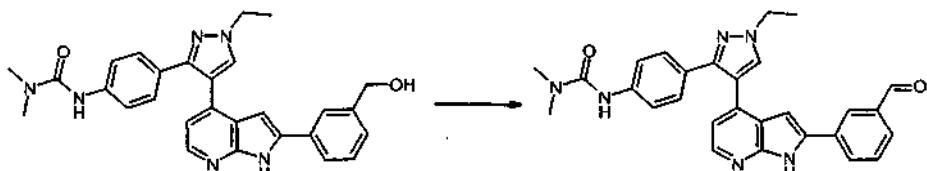
- 5 La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 5 al 15% de MeOH/CHCl₃) (el producto se disolvió lentamente en la columna) dio el compuesto del título (16,19 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo: EM (ES) m/e 410,4 (M + H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,27 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,49 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).
- 10

d) *N'*-[4-(1-etil-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea



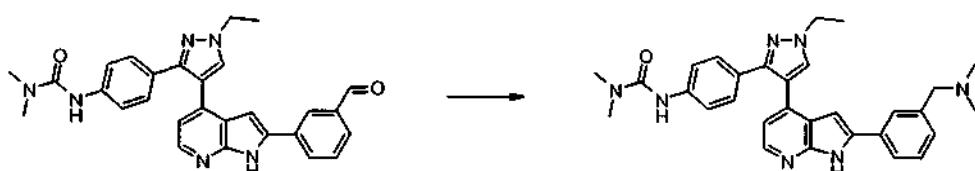
A una disolución agitada vigorosamente de (3-{4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il}fenil) metanol (16,13 g, 39,4 mMol) en THF (400 ml) se añadió NMM (4,5 ml, 40,9 mMol) seguido de cloroformiato de p-nitrofenilo (7,9 g, 39,2 mMol). (La reacción se volvió rápidamente una suspensión fina.) Despues de agitar durante 1 h a TA, se añadió una disolución de dimetilamina 2,0 M en THF (200 ml, 400 mMol). La reacción se agitó 1 h adicional a TA y despues se concentró a sequedad a vacío. El residuo remanente se trituró con una disolución fría de NaOH ac. 1 N (100 ml) en agua enfriada con hielo (200 ml), se filtró, se lavó con agua fría (100 ml) y se secó a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 2 al 10% de MeOH/CHCl₃) dio el producto del título (16,67 g, 85% puro que contenía ~15% de la anilina de partida mediante CLEM, 75%) en forma de un sólido de color amarillo: EM (ES) m/e 481,4 (M + H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,26 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,27 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,91 (s, 6 H), 1,51 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

25 e) *N'*-(4-{1-etil-4-[2-(3-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea



A una disolución agitada de *N'*-[4-(1-etil-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea (16,67 g, 85% pura, 29,5 mMol) en CHCl₃ (700 ml) se añadió MnO₂ activado (33 g, 380 mMol). La reacción se agitó y se puso a reflujo (baño de aceite a 70°C) durante 6 h, se enfrió hasta la TA, se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró con CHCl₃ y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 5 al 15% de MeOH en EtOAc/CHCl₃ (1:1)) dio el producto del título (11,45 g, 81%) en forma de un sólido de color amarillo (>95% puro mediante HPLC): EM (ES) m/e 479,3 (M + H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,28 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,91 (s, 6 H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

f) *N'*-{4-[4-(2-{3-[dimetilamino]metil}fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}fenil]-*N,N*-dimetilurea



A *N'*-(4-{1-etil-4-[2-(3-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N,N*-dimetilurea (11,45 g, 23,9 mMol) se añadió una disolución de dimetilamina 2 M en THF (24 ml, 48 mMol). La suspensión se aclaró con THF (150 ml) y se trató con NaBH(OAc)₃ (8,6 g, 40,6 mMol). (Se observó una suave evolución gaseosa y la reacción se calentó ligeramente al tacto.) La reacción se agitó a TA durante 1 h (comenzó como una suspensión gruesa que lentamente se transformó en una fina suspensión homogénea) y se concentró a sequedad a vacío. El residuo

remanente se basificó con Na_2CO_3 ac. 1 N, (200 ml) y NaOH ac. 1 N (25 ml), se extrajo con CHCl_3 (300 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. La trituración con Et_2O /éter de pet., (1:1), la filtración y el secado a vacío dieron el compuesto del título (11,20 g, 92%) en forma de un sólido de color amarillo (>95% puro mediante HPLC): EM (ES) m/e 508,2 ($\text{M} + \text{H}^+$); RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,27 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,18 (s, 6 H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Los intermedios usados en la preparación de los compuestos exemplificados pueden prepararse según se muestra sustancialmente mediante los siguientes procedimientos:

10 **Intermedio 1**

5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:

Una disolución de 1-(4-nitrofenil) etanona (605,5 mmol) y bis(metiloxy) metanamina (726 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1000 ml) se agitó durante 1 h a 80°C. La reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en etanol (1000 ml) y se trató con monohidrato de hidracina (1816 mmol). Después, la reacción se agitó 2 h a 70°C, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua helada (2000 ml). El producto precipitó de la disolución, que se filtró, se lavó con agua (4 x 500 ml) y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un polvo de color amarillo (98%). EMES [$\text{M} + \text{H}^+$]: 190,2

15 **Intermedio 2**

4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:

20 Una disolución de 5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (595 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1000 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (654 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (1000 ml). El producto precipitó de la disolución, se filtró, se lavó con agua (4 x 500 ml) y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un polvo blanquecino (90%). EMES [$\text{M} + \text{H}^+$]: 269,2

25 **Intermedio 3**

4-bromo-1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:

Una disolución a 0°C de 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (485 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1000 ml) se trató lentamente con hidruro sódico (485 mmol) y después con yodoetano (582 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se vertió en agua helada (1000 ml). El producto precipitó de la disolución y se recogió mediante filtración, se lavó con agua (4 x 500 ml) y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un polvo de color pardo claro (94%). EMES [$\text{M} + \text{H}^+$]: 297,2

30 **Intermedio 4**

1-etil-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3, se proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color pardo claro (6%). EMES [$\text{M} + \text{H}^+$]: 438,2

35 **Intermedio 5**

1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol:

Una disolución de 4-bromo-1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (27 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (30 mmol), acetato potásico (81 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,08 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó durante 3 h a 100°C en un tubo precintado. Después la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el producto del título en forma de un polvo blanquecino (42%). EMES [$\text{M} + \text{H}^+$]: 344,2

40 **Intermedio 6**

4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

45 Una disolución de 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (7,5 mmol), 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (Ref. Org. Lett. 5 (26), 5023 - 5024, 2003) (6,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,25 mmol) en una disolución de 1,4-dioxano (12 ml):carbonato potásico 2 M (12 ml) 1:1 se agitó durante 18 h a 100°C en un tubo precintado. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el producto precipitó de la disolución, que se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un polvo amarillo claro (80%). EMES [$\text{M} + \text{H}^+$]: 334,2

Intermedio 74-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina:

Una disolución de 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (59 mmol) en ácido acético glacial (25 ml) se trató con polvo de cinc (41 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces la reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en una disolución 1:1 de acetato de etilo (10 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se agitó 30 minutos. La capa orgánica se separó, se filtró, se lavó con salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (80 - 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (85%). EMES [M + H]⁺: 304,2

10 Intermedio 84-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} formamida:

Una disolución de 4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina (0,49 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con trietilamina (1,20 mmol) y formiato de 4-nitrofenilo (0,54 mmol). Después de agitar 18 h a temperatura ambiente la reacción se vertió en agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico 1 N (3 x 1 ml) y salmuera (1 x 1 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (0 - 10% de metanol/diclorometano) proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (50%). EMES [M + H]⁺: 332,2

Intermedio 9{4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} metilamina:

Una disolución de {4-[1-etil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil} formamida (0,17 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató lentamente con hidruro de litio y aluminio, 95%, (0,51 mmol). Después de agitar 18 h a 50°C, la reacción se vertió en agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de sulfato sódico (2 x 1 ml) y salmuera (1 x 1 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El sólido de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. EMES [M + H]⁺: 318,2

Intermedio 101-acetyl-5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Se cargó un vial para microondas con 4-cloro-5-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (3,06 mmol), preparado según se describe en Tetrahedron Lett, 2004, 45, 2317 - 2319), yoduro sódico (4,90 mmol), cloruro de acetilo (6,43 mmol) y acetonitrilo seco (8 ml). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 15 minutos. Después de refrigerar hasta la temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío. Un secado a alto vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EMES [M + H]⁺: 305,2

Intermedio 114-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Una mezcla de 1-acetyl-5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,822 mmol), 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,15 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,041 mmol), bicarbonato sódico (2,47 mmol), agua (2 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) se calentó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (80%). EMES [M + H]⁺: 352,2

45 Intermedio 124-[1-etil-4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina:

A una suspensión de 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,655 mmol) en etanol (3,5 ml) se añadió polvo de estaño (0) (3,28 mmol) y ácido clorhídrico acuoso 6 N (3,5 ml), y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celita. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 N (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron a través de una capa de celita y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en

forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EMES $[M + H]^+$: 322

Intermedio 13

4-cloro-5-metil-1-[tris(1-metiletil)silil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

A una disolución fría a -78°C de 4-cloro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (3,24 mmol, preparada según se describe en Tetrahedron Lett, 2004, 45, 2317 - 2319), en tetrahidrofurano seco (22 ml), se añadió sec-BuLi 1,4 M en hexanos (7,12 mmol) gota a gota durante ~5 min. Después de 30 min, se añadió yoduro de metilo (10,5 mmol). Después de 45 min, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100% de hexanos) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (86%). EMES $[M + H]^+$: 323,2

Intermedio 14

1-acetil-4-yodo-5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 10 usando 4-cloro-5-metil-1-[tris(1-metiletil)silil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, produjo el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 301,2

Intermedio 15

4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 11 usando 1-acetil-4-yodo-5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, produjo el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 348,2

Intermedio 16

4-[1-etil-4-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il] anilina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12 con 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (0,559 mmol), dio el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 318

Intermedio 17

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina.

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina y 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina, dio el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 518,2

Intermedio 18

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 11 con carboxilato de 4-[4-promo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina y 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, dio el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 655,4

Intermedio 19

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina:

Una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina (0,46 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se purgó con nitrógeno y se añadió hidróxido de paladio (II)/carbono (30 mg de paladio al 20% en peso). La reacción se purgó con gas hidrógeno y se dejó agitando vigorosamente a 1 atm de hidrógeno. Después de 16 h, la reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de una capa de celita (aclarando con acetato de etilo). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EMES $[M + H]^+$: 625,6

Intermedio 20

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[1-etil-3-(4-{[(fenilamino)carbonil]amino}fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridina.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2H)-piridina, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 744,4

Intermedio 21

- 5 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2H)-piridina:

A una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[1-etil-3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2H)-piridina (0,38 mmol) en metanol (3,8 ml) se añadió hidróxido sódico 6 N (1,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluro durante 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se suspendió en agua, se agitó vigorosamente y se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional (95%). Como alternativa, el residuo sólido se purificó mediante HPLC de Gilson en fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 604,4

Intermedio 22

- 15 4-bromo-1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 con 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol y cloruro de *p*-metoxibencilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 388,2

Intermedio 23

- 1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol:

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 con 4-bromo-1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 435,4

Intermedio 24

- 4-[1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina y 1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 426,2

Intermedio 25

- 4-[1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina:

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 con 4-[1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 396,2

Intermedio 26

- 4-[3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

35 Una disolución de 4-[1-[(4-(metiloxi)fenil)metyl]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,22 mmol) en ácido trifluoroacético (0,75 ml) se calentó a 74°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del residuo mediante HPLC de Gilson en fase inversa produjo el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (64%). EMES [M + H]⁺: 306,4

Intermedio 27

- 4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin4-il)-1H-pirazol-3-il] anilina:

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12 con 4-[3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 276,2

Intermedio 28

- 1,1-dimetiletilacetato de [4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-ilo]:

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 con 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol y bromoacetato de dimetiletilo, aportó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 382,0

Intermedio 29

1,1-dimetiletilacetato de [3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-1*H*-pirazol-1-il)]:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 con 1,1-dimetiletilacetato de [4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-1-il], produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 430,2

5 **Intermedio 30**

Ácido [3-(4-nitrofenil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il] acético:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 1,1-dimetiletilacetato de [3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il], produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 364.

Intermedio 31

10 Ácido [3-(4-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il] acético:

Una mezcla heterogénea de ácido [3-(4-nitrofenil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il] acético (31,0 mmol), polvo de estaño elemental (5,30 mmol), ácido clorídrico acuoso 6,0 N (5,3 ml) y etanol absoluto (5,3 ml) se agitó a 70°C durante 1 h. La disolución se filtró a través de celita y se concentró a vacío. La anilina resultante se disolvió en piridina anhidra (10 ml) y se añadió gota a gota isocianato de fenilo (11,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de concentrar a vacío, una purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93%). EMES [M + H]⁺: 453,2

Intermedio 32

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

20 En un tubo cerrado herméticamente se combinó 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (11,48 mmol; documento WO03/000690A1), acetato potásico (34,43 mmol), bis(pinacolato) de diboro (13,77 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio (II) diclorometano (0,46 mmol) seguido de 1,4-dioxano anhidro (115 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 45 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Despues de una dilución con acetato de etilo (50 ml) y una filtración a través de una capa de celita, el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix, 20 - 50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (92%). EMES [M + H]⁺: 384,0

Intermedio 33

N-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea:

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 usando 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 357,0

Intermedio 34

N-[4-(4-bromo-1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-N'-fenilurea:

A una disolución de *N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N*'-fenilurea (0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml) enfriada a 0°C se añadió *terc*-butóxido potásico 1,0 M en tetrahidrofurano (1,12 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales en frío antes de la adición gota a gota de bromuro de tetrahidrofurilo (0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de una inactivación con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el compuesto del título (53%). EMES [M + H]⁺: 441,4

Intermedio 35

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 32 con 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES: [M-(CH₃)₂CC(CH₃)₂ + 2H]⁺: 302,2; RMN-H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 1,32 (s, 12H)

Intermedio 36*N-[4-[4-bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea:*

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 34 con 2,2,2-trifluoroethyl éster del ácido trifluorometanosulfónico, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 439,2

5 **Intermedio 37***N-[4-[4-bromo-1-(2-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)ethyl]-1*H*-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea:*

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 34 con (2-bromoetoxi)-*t*-butildimetsiloxano, proporcionó el producto del título. EMES[M + H]⁺: 515,4

Intermedio 3810 *N-[4-(4-bromo-1-ethyl-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-N'-fenilurea:*

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 con 4-bromo-1-ethyl-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 385,3, 387,2

Intermedio 39*1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:*15

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1 clorhidrato de con *t*-butilhidracina, proporcionó el compuesto del título como el isómero principal (80%). EMES (M-C(CH₃)₃ + 2H): 190,0; RMN-H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,32 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,48(d, 1H), 6,25 (d, 1H), 1,42 (s, 9H)

Intermedio 40*1-(1,1-dimetiletil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol*20

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1 con clorhidrato de *t*-butilhidracina, proporcionó el compuesto del título como el isómero menor. EMES (M-C(CH₃)₃ + 2H): 190,0; RMN-H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,20 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 1,25 (s, 9H)

Intermedio 41*4-bromo-1-(1,1-dimetiletil)-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:*25

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 2 con 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M-C(CH₃)₃ + 2H]: +: 268,0, 270,0; RMN-H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,35 (d, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 1,4(s, 9H)

Intermedio 42*N-[4-[4-bromo-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3-il]fenil]-N'-fenilurea:*30

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 con 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 415,4

Intermedio 43*4-bromo-1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:*35

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 2 con 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M-C(CH₃)₃ + 2H]: +: 268,0,270,0, RMN-H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,38 (d, 2H), 7,7 (m, 3H), 1,4 (s, 9H)

Intermedio 44*1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol:*40

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 con 4-bromo-1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M-C(CH₃)₃+H]+: 315,2, RMN-H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,28 (d, 2H), 7,65 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (s, 12H)

Intermedio 454-[1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 362,2

Intermedio 464-bromo-3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando bromuro de alilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 308,2

10 Intermedio 473-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 con 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 356,2

Intermedio 48**15 4-[3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 346,2

Intermedio 494-[3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:**20 20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 usando 4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol y (1-fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 486,2****Intermedio 50**3-{3-(4-nitrofenil)-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-1-propanol:**25 25 A una disolución de 9-borabiciclo[3.3.1] nonano 0,5 M en tetrahidrofurano (6,16 ml) enfriada a 0°C se añadió una disolución de 4-[3-(4-nitrofenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (2,06 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 4,5 h y después se volvió enfriar a 0°C seguido de una inactivación con agua (1,7 ml). Después de 15 minutos de agitación a 0°C, se añadió hidróxido sódico acuoso 6 N (1,24 ml) gota a gota seguido de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,865 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0°C, se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N acuoso y se concentró a vacío. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la disolución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (84%). EMES [M + H]⁺: 504,2****Intermedio 51****35 3-[3-(4-nitrofenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-propanol:**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 21 con 3-{3-(4-nitrofenil)-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-1-propanol, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 364,2

Intermedio 534-(3-bromo-2-tienil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:**40 40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina y 2,5-dibromotifeno, dio el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 434,2****Intermedio 54**1,1-dimetiletilcarbamato de {4-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-tienil] fenilo}:**45 45 A una disolución de 4-(3-bromo-2-tienil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (5,3 mmol) en 40 ml de 1,2-dimetoxietano se añadió ácido 4-(N-Boc-amino)fenilborónico (13,8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), (0,17**

mmol), agua (16 ml) e hidróxido de bario (21,2 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 36 h. El 1,2-dimetoxietano se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (50 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0 - 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (40%). EMES [M + H]⁺: 392,2

5 **Intermedio 55**

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

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 21 y después en el Ejemplo 11 con 1,1-dimetiletil {4-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-tienil]fenil} proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 292,2.

Intermedio 56

10 2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol:

Una disolución de 3-bromo-(4-nitrofenil)-etanona (2,5 mmol) y tioacetamida (3 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó a 65°C durante 8 h. Se añadió acetato de etilo (40 ml) y la disolución se lavó con agua (3 x 20 ml). El producto se purificó mediante cristalización en éter para dar el producto del título (80%). EMES [M + H]⁺: 221,2

Intermedio 57

15 5-bromo-2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol:

Se añadió bromo (6 mmol) gota a gota a una disolución de 2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol (5 mmol) en cloroformo (20 ml) y la disolución se puso a refljo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el producto se purificó mediante cristalización en éter para producir el compuesto del título (60%). EMES [M + H]⁺: 300,2

Intermedio 58

20 4-[2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 5-bromo-2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol y [(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 491,2

Intermedio 59

25 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il) anilina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 con 4-[2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 461,2

Intermedio 60

N-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea:

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il) anilina, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 581,2

Intermedio 61

N-etil-N-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil] urea:

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il) anilina e isocianato de etilo, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 532,2

Intermedio 62

N,N-dimetil-N-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil] urea:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5a con 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il) anilina y dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano, proporcionó el compuesto del título . EMES [M + H]⁺: 532,2

40 **Intermedio 63**

5-bromo-2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol:

Siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía: Synthetic Communications 2003, 33 (9), 1611 - 14; J. Org. Chem. 1977, 42 (8), 1476; Synlett 2001, 10, 1563; Organic Letters 2003, 5 (16), 2911 - 14, con 4-nitrofenilacetofenona (disponible comercialmente), proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 284

Intermedio 64

4-[2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-5-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 5-bromo-2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol y [(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título . EMES [M + H]⁺: 476,2

Intermedio 65

4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il) anilina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 con 4-[2-metil-4-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-5-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 445,2

10 Intermedio 66

N-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 con 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il) anilina, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 564,0

Intermedio 67**15 N-etil-N-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il)fenil] urea.**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 con 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il) anilina e isocianato de etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 516,2

Intermedio 68

N,N-dimetil-N-[4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il)fenil] urea:

20 20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31 con 4-(2-metil-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-il) anilina y cloruro de dimetilcarbamolio, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 516,2**Intermedio 69**

7-Óxido de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

25 25 A una disolución de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (25 mmol) en éter dietílico (400 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (40 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter frío (50 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (87%). EMES [M + H]⁺: 213,2**Intermedio 70****30 30 4-bromo-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:**

A una suspensión del 7-óxido de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (57 ml) a 50°C se añadió cloruro de metansulfonilo (67,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a 75°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (60 ml). Después se enfrió hasta 5°C y se añadió una disolución de hidróxido sódico 6 N para elevar el pH hasta 7. El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó a alto vacío para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (89%). EMES [M + H]⁺: 231,0

Intermedio 71

6-cloro-4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

40 40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con 4-bromo-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b] piridina y 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 368,2**Intermedio 72**

{4-[4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]fenil} amina:

45 45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 con 6-cloro-4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-

pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 338,4

Intermedio 73

[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil] amina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 usando 4-bromo-1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 266,0

Intermedio 74

[(4-{4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il}fenil)metil] dimetilamina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 usando 6-cloro-4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina y pinacol éster del ácido N,N-dimetilaminometilfenil-4-borónico, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (37%). EMES [M + H]⁺: 467,2

Intermedio 75

[(4-{4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il}fenil)metil] dimetilamina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12 con [(4-{4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il}fenil)metil] dimetilamina, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 437,4

15 Intermedio 76

Ácido 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 con ácido etil 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico y 1-etil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 378,2

20 Intermedio 77

4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15a usando ácido 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico y 4-(2-aminoetil)-morfolino, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 490,4

Intermedio 78

25 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12 con 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 460,4

Intermedio 79

4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(4-metil-1-piperacinal)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

30 Una disolución de ácido 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (0,331 mmol), 2-(4-metil-piperacinal-1-il)-etilamina (0,993 mmol), y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (0,397 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y la purificación mediante HPLC de Gilson en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido (20%). EMES [M + H]⁺: 503,4

35 Intermedio 80

4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(4-metil-1-piperacinal)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12 con 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(4-metil-1-piperacinal)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 473,4

Intermedio 81

40 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(metiltio)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 79 con 2-(metiltio) etilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 451,2

Intermedio 824-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(metiltio)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12 con 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(metiltio)etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 421,2

5 Intermedio 834-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído:

Se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 3,56 mmol) gota a gota a una disolución de diisopropilamina (3,56 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (5 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y después se añadió gota a gota una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,97 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (1 ml) mediante una jeringa. La reacción resultante se agitó a -78°C durante 2 h y después se añadió gota a gota una disolución de *N,N*-dimetilformamida (11,88 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) mediante una jeringa. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h y después se inactivó con una disolución de cloruro amónico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IF280, 70 - 100% de CH₂Cl₂/hexanos) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66%). EMES [M + H]⁺: 365,0

Intermedio 841-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 330,2

Intermedio 85*N*-(4-{4-[2-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 con *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N*-fenilurea y 1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 591,4

Intermedio 86*N*-(4-{1-etil-4-[2-(2-(4-morfolinil)etil)amino]metil}-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N'*-fenilurea:

Una disolución de *N*-(4-{4-[2-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N'*-fenilurea (0,1 mmol), 4-(2-aminoetil)-morfolino (0,2 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido acético (0,25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con una disolución de hidróxido sódico 1 N (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como el producto en bruto. EMES [M + H]⁺: 705,6

35 Intermedio 87*N*-(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N'*-fenilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 86 con (2-aminoetil) dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 663,4

40 Intermedio 88*N*-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2-(metilsulfonil) etanamina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 86 usando clorhidrato de 2-aminoetilmetsulfona y una purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, 25 - 80% de acetato de etilo/hexanos), produjo el producto del título en forma de un sólido (34%). EMES [M + H]⁺: 472,2

Intermedio 89

N-(4-{1-etil-4-[2-({[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con *N*-{[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}-2-(metilsulfonil) etanamina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 698,4

Intermedio 90

{[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil} dimetilamina:

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 86 usando dimetilamina (disolución 2 M en tetrahidrofurano) y una purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IF280, 0 - 10% de metanol/diclorometano con hidróxido de amonio al 10%), produjo el producto del título en forma de un sólido (46%). EMES [M + H]⁺: 394,0

Intermedio 91

N-(4-{4-[2-({dimetilamino})metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con {[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil} dimetilamina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 620,6

Intermedio 92

2-({[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}amino) etanol:

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 86 usando etanolamina, proporcionó el producto del título en forma de un sólido. EMES [M + H]⁺: 409,2

Intermedio 93

N-(4-{1-etil-4-[2-({(2-hidroxietil)amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 2-({[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}amino) etanol. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 636,4

Intermedio 94

N-{{[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}-3-(4-metil-1-piperacinal)-1-propanamina:

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 86 usando 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperacina y una purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IF280, 0 - 10% de metanol/diclorometano con hidróxido de amonio al 10%), produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 505,4

Intermedio 95

N-(4-{1-etil-4-[2-({[3-(4-metil-1-piperacinal)propil]amino}metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N'-fenilurea:

35 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con *N*-{[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}-3-(4-metil-1-piperacinal)-1-propanamina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 732,4

Intermedio 99

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

40 En un tubo precintado presurizado se añadió 4-bromo-2-yodo-1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (2,1 mmol; preparación desvelada en el documento WO03/000690A1), ácido 3-formilbencenborónico (2,1 mmol), *N,N*-dimetilformamida (15 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,1 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100°C durante 16 h. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 4% de acetato de etilo en cloruro de metileno) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77%). EMES [M + H]⁺: 441,2

Intermedio 1004-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-formilfenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

En un tubo precintado presurizado se añadió 4-bromo-2-(3-formilfenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina (1,6 mmol), 3-(4-nitrofenil)-1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,7 mmol), *N,N*-dimetilformamida (15 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (4 ml) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,09 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100°C durante 8 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5 - 10% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (81%). EMES [M + H]⁺: 578,3

Intermedio 1014-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-formilfenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina (1,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una disolución de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (2,0 mmol) seguido de triacetoxiborhidruro sódico (1,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a sequedad a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 5% de (hidróxido de amonio al 5%, metanol)/cloruro de metileno) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (87%). EMES [M + H]⁺: 607,4

Intermedio 1024-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(dimetilaminometil)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina (1,1 mmol) en HOAc (20 ml) se añadió poco a poco polvo de cinc (8,0 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró a través de una capa de celita, se aclaró con ácido acético y se concentró a sequedad a vacío. El residuo se evaporó varias veces en metanol/tolueno para eliminar el exceso de ácido acético, se recogió en metanol (35 ml) y se trató con hidróxido sódico 6 N (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 70°C durante 8 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío, se trituró con agua fría, se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color naranja pálido: EMES [M + H]⁺: 437,2

Intermedio 1034-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 101 usando morfolino y agitando durante el fin de semana, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 649,6

Intermedio 1044-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, dio el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 479,4

Intermedio 1054-bromo-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido 4-acetamidofenilborónico, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 470,2

Intermedio 1064-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-bromo-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina para 4-bromo-2-(3-formilfenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, dio el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 607,4

Intermedio 1074-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

Una disolución agitada de 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina (0,8 mmol) e hidróxido de paladio (II) sobre carbono al 20% (0,1 g) se hidrogenó con un globo de hidrógeno durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una capa de celita, se aclaró con acetato de etilo y se concentró a vacío para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (52%). EMES [M + H]⁺: 577,4

Intermedio 1084-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil -1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(4-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, dio el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 696,4

Intermedio 1094-bromo-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido 3-acetamidofenilborónico, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 470,2

Intermedio 1104-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-bromo-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 607,4

Intermedio 1114-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 107 usando 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 577,4

Intermedio 1124-[3-(4-N-fenilcarbamilaminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 696,4

Intermedio 1134-[3-(4-N-ethylcarbamilaminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 usando 4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(3-acetamidofenil)-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina e isocianato de etilo, se obtuvo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 648,6

Intermedio 1144-bromo-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

35 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido 4-[(N,N-dimetilamino)metil] fenilborónico, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 470,0

Intermedio 1154-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina:

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-bromo-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 607,6

Intermedio 1164-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(dimetilaminometil)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 437,4

Intermedio 1174-bromo-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil] morfolino, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 512,2

Intermedio 1184-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-bromo-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 649,2.

Intermedio 1194-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 479,4

Intermedio 1204-bromo-2-[2-(etoxicarbonil)-etil-1-ene]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

En un tubo precintado presurizado se añadió 4-bromo-2-yodo-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (5,4 mmol), acrilato de etilo (7,6 mmol), propionitrilo (25 ml), diisopropilamina (8,0 mmol) y diacetato de paladio (II) (0,11 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100°C durante 16 h. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22%). EMES [M + H]⁺: 435,0

Intermedio 1214-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[2-(etoxicarbonil)-etil-1-ene]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-bromo-2-[2-(etoxicarbonil)-etil-1-ene]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 572,4

Intermedio 1224-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[2-(etoxicarbonil)-1-etil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

A una disolución agitada de 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[2-(etoxicarbonil)-etil-1-ene]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (0,77 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió polvo de cinc (6,1 mmol). Despues de agitar durante 18 h se añadió una cantidad adicional de polvo de cinc (6,1 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante 24 h. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de una capa de celita, se aclaró con ácido acético y se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se recogió en cloruro de metileno (50 ml), se lavó con carbonato sódico acuoso 1 N y salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad a vacío.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21, produjo el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 404,4

Intermedio 1234-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-[4-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina.

A una disolución de 4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]benzaldehído (0,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió pirrolidina (2,08 mmol) seguido de triacetoxiborhidruro sódico (2,08 mmol). Despues de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice (5% de metanol/cloruro de metileno con hidróxido amónico concentrado al 5%) para dar el compuesto deseado como un sólido dorado (93%). EMES $[M + H]^+$: 633,4

Intermedio 124

4-(1-etil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) anilina:

- 5 A una disolución de 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,487 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) se añadió polvo de cinc (3,41 mmol). Después de 1 h, la reacción se filtró y el residuo de cinc se aclaró con ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida y se azeotropizó cinco veces con metanol/tolueno 1:1 para eliminar el ácido acético residual. La anilina en bruto se disolvió en metanol, se trató con NaOH 6 N (1,46 mmol) y se calentó a 70°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción 10 se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua fría y se agitó vigorosamente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó hasta peso constante a alto vacío para dar el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 463,4

Intermedio 125

4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-[1-(4-morfolinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

- Una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-1(2H)-piridina (0,38 mmol) y cloruro de metileno (1 ml) se trató con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y se evaporó una vez en cloruro de metileno. El residuo resultante se suspendió en piridina (5 ml) y se trató con cloruro de 4-morfolincarbonilo (3,00 mmol) y se agitó 48 h. La reacción se concentró y la purificación del residuo 20 mediante HPLC de Gilson en fase inversa proporcionó el compuesto del título (55%). EMES $[M + H]^+$: 668,4

Intermedio 126

N-(4-(4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilurea:

- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a con 4-(4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il) anilina y dimetilamina 2 M 25 en tetrahidrofurano, proporcionó el compuesto del título. EMES $[M + H]^+$: 337,2

Intermedio 127

N-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil} metansulfonamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con ácido (4-metilsulfonilaminofenil) borónico, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 506,2

30 **Intermedio 128**

N-(3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metansulfonamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil) metansulfonamida, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 506,2

Intermedio 129

35 4-bromo-2-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con ácido 3-(morfolin) fenilborónico proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 498,4

Intermedio 130

4-bromo-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con ácido 4-(morfolin) fenilborónico, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 498,4

Intermedio 131

{3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} dimetilamina:

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con ácido 3-(dimetilamino) fenilborónico, proporcionó el producto del título. EMES $[M + H]^+$: 456,2

Intermedio 132

{4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} dimetilamina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 456,2

5 **Intermedio 133**

4-bromo-2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 con 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil] morfolino, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 499,2

Intermedio 134

10 N-[4-[4-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metansulfonamida:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con *N*-{4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metansulfonamida. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 con *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 684,6

Intermedio 135

N-{3-[4-(3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metansulfonamida:

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con *N*-{3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metansulfonamida. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 684,4

Intermedio 136

N-{(4-{1-etil-4-[2-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N,N*-dimetilurea:

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 4-bromo-2-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 676,4

Intermedio 137

30 *N*-{(4-{1-etil-4-[2-(4-(4-morfolinil)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N,N*-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 4-bromo-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 676,4

35 **Intermedio 138**

N-{(4-[4-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-ethyl-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N,N*-dimetilurea:

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con {3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} dimetilamina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 634,6

Intermedio 139

N-{(4-[4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1-ethyl-1*H*-pirazol-3-il}fenil)-*N,N*-dimetilurea:

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con {4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} dimetilamina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando *N*-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-*N,N*-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺:

634,6

Intermedio 140

N'-(4-[1-etil-4-[2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilurea:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 4-bromo-2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando *N*'-[4-(4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea, proporcionó el producto del título. EMES [M + H]⁺: 677,4

Intermedio 141

- 10 3-(4-nitrofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol:

En un tubo precintado presurizado se añadió 3-(4-nitrofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-bromo-1*H*-pirazol (11,1 mmol), bis(pinacolato) de diboro (13,8 mmol), acetato potásico (35,6 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,5 mmol), y dioxano (60 ml). La reacción se purgó con nitrógeno, se tapó, se agitó y se calentó a 100°C durante 8 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se evaporó a sequedad a vacío, se recogió en acetato de etilo, se filtró para eliminar los insolubles y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (75% de acetato de etilo, n-hexano) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45%). EMES [M + H]⁺: 359,2

Intermedio 142

4-[3-(4-nitrofenil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

- 20 Siguiendo el procedimiento para el Intermedio 100 usando 4-bromo-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina y 3-(4-nitrofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 665,2

Intermedio 143

4-[3-(4-aminofenil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[3-(4-nitrofenil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(N-morfolinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 495,4

Intermedio 144

4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(N-pirrolidinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 633,6

Intermedio 145

4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(N-pirrolidinilmethyl)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina:

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[3-(4-nitrofenil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(N-pirrolidinilmethyl)fenil]-1-fenilsulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*], aportó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 463,4

Intermedio 146

N,N-dimetil-1-{4-[1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil}metanamina:

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 usando ({4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil}metil) dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 518,4; [M-(CH₃)₂CC(CH₃)₂ + 3H]: 436,2

Intermedio 147

4-bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando yoduro de metilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EMES [M + H]⁺: 282,0

Intermedio 148

[4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil] amina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 usando 4-bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 252,0

5 **Intermedio 149**

N-[4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 5a usando [4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil] amina y dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 323,2

Intermedio 15010 4-bromo-1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando yoduro de isopropilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 310.

Intermedio 151

{4-[4-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} amina:

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 usando 4-bromo-1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 280,2**Intermedio 152**

N'-{4-[4-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea:

20 Siguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a usando {4-[4-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-il]fenil} amina y dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 351,2**Intermedio 153**

N,N-dimetil-1-(4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil) metanamina:

25 Siguendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 y en el Intermedio 21 usando N,N-dimetil-1-{4-[1-fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metanamina y 4-bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 453,2.**Intermedio 154**

[(4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil)metyl] dimetilamina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 usando N,N-dimetil-1-(4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil) metanamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 423,4

30 **Intermedio 155**

N,N-dimetil-1-(4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil) metanamina:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 y en el Intermedio 21 usando N,N-dimetil-1-{4-[1-fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil} metanamina y 4-bromo-1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 481,4

35 **Intermedio 156**

[(4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil)metyl] dimetilamina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 7 usando N,N-dimetil-1-(4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]fenil) metanamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 451,4.

40 **Intermedio 157**

1-metil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 usando 4-bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol,

proporcionó el compuesto del título. EMES [M⁺]: 329,4

Intermedio 158

1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 usando 4-bromo-1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M⁺]: 357,2.

Intermedio 159

4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido (4-formilfenil) borónico, proporcionó el compuesto del título. EMES [M⁺]: 441,2.

10 Intermedio 160

4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 1-metil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺:

15 Intermedio 161

4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído y 1-metil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 564,2.

20 Intermedio 162

4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído

Siguiendo el procedimiento para el Intermedio 100 usando 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído y 1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 592,4.

25 Intermedio 163

2-(etil){[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}amino etanol:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 101 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído y 2-(etilamino) etanol, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EMES [M + H]⁺: 651,4.

30 Intermedio 164

2-[{(4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil)(etyl)amino] etanol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 2-(etyl){[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil}amino etanol el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 481,2.

Intermedio 165

35 2-[4-{(4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil}metil]-1-piperacinal] etanol:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 101 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído y 2-(1-piperacinal) etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 692,4.

40 Intermedio 166

2-{4-[{(4-[3-(4-aminofenil)-1-etyl-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil)metil]-1-piperacinal} etanol:

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 102 con 2-[4-{(4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil}metil]-1-piperacinal] etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES (M + H)⁺: 522,4.

Intermedio 167

4-[1-etil-4-[2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il} anilina;

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 479,0

5 **Intermedio 168**

4[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y pirolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 633,0.

10 **Intermedio 169**

4-(1-etil-4-{2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il} anilina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 463,0

15 **Intermedio 170**

4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-[2,3-b]pirrolo[2,3-b] piridina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺ = 647,6.

20 **Intermedio 171**

4-(1-(1-metiletil)-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il} anilina

Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 102 usando 4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺ = 477,3.

25 **Intermedio 172**

3-bromo-4-metilbenzaldehido

A una disolución agitada de alcohol 3-bromo-4-metilbencílico (4,43 g, 22 mMol) en CHCl₃ (100 ml) se añadió MnO₂ (15 g, 172 mMol). La reacción se agitó y se puso a refluo (a 70°C en un baño de aceite) durante 18 h, se enfrió hasta la TA, se filtró a través de Celite®, se aclaró con CHCl₃ y se concentró a sequedad a vacío. La purificación mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 10%, hexanos) dio el producto del título (3,0 g, 68%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

30 **Intermedio 173**

4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehido

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 usando 3-bromo-4-metilbenzaldehido, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 246,4.

35 **Intermedio 174**

3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-metilbenzaldehido

40 Siguiendo el procedimiento descrito en Intermedio 99 usando 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehido y éster de pinacolato de fenilboronato de 3-formil-6-metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 455,0.

45 **Intermedio 175**

3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-metilbenzaldehido

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-2-il]-4-metilbenzaldehido, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 592,4.

Intermedio 176

({3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-metilfenil}metil) dimetilamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-metilbenzaldehido, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 621,6.

Intermedio 177

[{(3-[4-(3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-metilfenil}metil] dimetilamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando ({3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-metilfenil}metil) dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 451,4.

Intermedio 178

1,1-dimetiletilcarbamato de (2-{4-bromo-3-[{(1E,2Z)-1-etyliden-4-nitro-2,4-pentadien-1-il}-1H-pirazol-1-il}etil] metilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando bromuro de 2-(N-t-butoxicarbonil-N-metilamino) etilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 425,2.

Intermedio 179

1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[3-[{(1E,2Z)-1-etyliden-4-nitro-2,4-pentadien-1-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il}etil] metilo}

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 usando 1,1-dimetiletilcarbamato de (2-{4-bromo-3-[{(1E,2Z)-1-etyliden-4-nitro-2,4-pentadien-1-il}-1H-pirazol-1-il}etil] metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 472,2.

Intermedio 180

1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[4-[2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[23-b]piridin-4-il]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il}etil] metilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[3-[{(1E,2Z)-1-etyliden-4-nitro-2,4-pentadien-1-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il}etil] metilo y ({4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil}metil) dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 736,4.

Intermedio 181

1,1-dimetiletilcarbamato de (2-{3-(4-aminofenil)-4-[2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}etil] metilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[4-[2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il}etil] metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 566,6.

35 **Intermedio 182**

4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido (3-fluoro-4-formilfenil) borónico, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 459,2.

Intermedio 183

40 4-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 596,2.

Intermedio 1844-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-[3-fluoro-4-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título.
EMES [M + H]⁺: 651,4.

Intermedio 1854-(1-etil-4-{2-[3-fluoro-4-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] amina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-[3-fluoro-4-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 481,4.

Intermedio 1865-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido (4-fluoro-3-formilfenil) borónico, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 459,2.

Intermedio 1875-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 5-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 596,2.

Intermedio 1884-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-[4-fluoro-3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 5-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzaldehido, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 651,4.

Intermedio 189[4-(1-etil-4-{2-[4-fluoro-3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il) fenilamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-[4-fluoro-3-(1-pirrolidinilmethyl)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 481,4.

Intermedio 190{3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando ácido [3-(hidroximetil)fenil] borónico, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 443,2.

Intermedio 191{3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando {3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 580,4.

Intermedio 192(3-[4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil) metanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando {3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 410,4.

Intermedio 1932-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] etanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 usando 2-(3-bromofenil) etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 249,4.

5 **Intermedio 194**2-[3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil] etanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 457,2.

Intermedio 19510 2-[3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil] etanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 2-[3-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil] etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 594,4.

Intermedio 1962-(3-[4-[3-(4-aminofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil) etanol15 Siguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 2-[3-[4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil] etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 424,2.**Intermedio 197**1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[4-[2-[3-(hidroximetil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]etil} metilo20 Siguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando {3-[4-promo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil} metanol y 1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[3-[(1E,2Z)-1-etyliden-4-nitro-2,4-pentadien-1-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil} metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 709,2.**Intermedio 198**25 1,1-dimetiletilcarbamato de [2-(3-(4-aminofenil)-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-1-il]etil] metilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[4-[2-[3-(hidroximetil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]etil} metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 539,5.

30 **Intermedio 199**1,1-dimetiletilcarbamato de (2-[3-(4-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil)-4-[2-(3-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]etil) metilo

A una disolución agitada de 1,1-dimetiletilcarbamato de [2-(3-(4-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil)-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-1-il]etil] metilo (1,24 g, 2,0 mMol) en CHCl₃ (100 ml) se añadió MnO₂ activado (2,5 g, 28,7 mMol). La reacción se agitó y se puso a reflugio (a 70°C en un baño de aceite) durante 8 h, se enfrió hasta la TA, se filtró a través de una capa de Celite ®, se aclaró con CHCl₃ y se evaporó a sequedad a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 5 al 10% de MeOH en EtOAc/CHCl₃ (1:1)) proporcionó el compuesto del título (0,94 g, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EMES [M + H]⁺: 608,6.

40 **Intermedio 200**1,1-dimetiletilcarbamato de {2-[3-(4-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil)-4-(2-{3-(dimetilamino)metil}fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]etil} metilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 1,1-dimetiletilcarbamato de (2-{3-(4-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil)-4-[2-(3-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}etil) metilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 637,5.

Intermedio 2014-[1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5 usando 4-[4-promo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II), proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]: 488,4.

Intermedio 202*N*-(4-[2-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 y después para el Intermedio 21 usando 4-[1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y N'-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 465,4.

Intermedio 2034-bromo-1-(metilsulfonil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando cloruro de metansulfonilo, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 347,8/345,8.

Intermedio 204*N*-(4-[4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea

Siguiendo los procedimientos descritos para el Intermedio 7 usando 4-bromo-1-(metilsulfonil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol y después para el Ejemplo 47 usando dimetilamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 387,2.

Intermedio 205*N*-(4-[2-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 6 y después para el Intermedio 21 usando 4-[1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y N'-{4-[4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il}fenil}-N,N-dimetilurea, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 380,2.

Intermedio 206Preparación de 2-{4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil}metil-1-piperacinal etanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 y después para el Intermedio 102 usando 4-[4-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y 2-(1-piperacinal) etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 536,4.

Intermedio 2072-acetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 usando clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Ennova MedChem Group, Inc), proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 301,4.

Intermedio 2082-acetil-7-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando 2-acetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 510,2.

Intermedio 209*N*-(4-[2-(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-ethyl-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 2-acetil-7-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando N'-[4-(4-bromo-1-ethyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea y agitando durante 4,5 horas, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 688,6.

Intermedio 2107-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y yodometano, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 226,0.

5 **Intermedio 211**2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 usando 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 273,4.

Intermedio 21210 7-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 482,2.

Intermedio 21315 N'-(4-{1-ethyl-4-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 con 7-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Usando este producto en bruto y siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 100 usando N-[4-(4-bromo-1-ethyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea y agitando durante 4,5 horas, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 660,6.

20 **Intermedio 214**1-[2-(4-bromofenil)etyl] pirrolidina:

A una disolución de alcohol 4-bromofenetílico (2,54 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (2,74 mmol) en diclorometano anhídrico (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (2,74 mmol) gota a gota mediante una jeringa a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco. Se añadió una disolución de HCl 1 N (5 ml) a la suspensión y la reacción se volvió clara. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar un sólido de color blanco. A este producto en bruto se añadió pirrolidina (1 ml) en nitrógeno y la reacción se agitó a 50°C durante 90 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (20 - 100% de acetato de etilo/hexanos) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80%). EMES [M + H]⁺: 254,2.

Intermedio 21535 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etyl} pirrolidina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 usando 1-[2-(4-bromofenil)etyl] pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 301,4.

Intermedio 2164-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b] piridina:40 Siguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 99 usando 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etyl} pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 510,2.**Intermedio 217**N'-(4-{1-ethyl-4-(1-(fenilsulfonil)-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilurea:

45 Siguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 usando 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etyl]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b] piridina y siguiendo después el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando N-[4-(4-bromo-1-ethyl-1H-pirazol-3-il)fenil]-N,N-dimetilurea y agitando durante 4,5 horas, proporcionó el compuesto del

título. EMES [M + H]⁺: 688,6.

Intermedio 218

2-[4-(4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]metil]-1-piperacinal etanol:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y 2-(1-piperacinal) etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 678,4.

Intermedio 219

2-{4-[4-(4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]metil}-1-piperacinal} etanol:

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 2-[4-(4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]metil)-1-piperacinal etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 508,4.

Intermedio 220

N-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida:

- 15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 47 usando [4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil] amina y pirrolidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 349,2.

Intermedio 221

N-(4-[4-[2-(4-formilfenil)-1-fenilsulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida:

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 32 usando 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] benzaldehído y siguiendo después el procedimiento descrito para el Intermedio 100 con N-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 631,4.

Intermedio 222

N-(4-[4-[2-(4-[etil(2-hidroxietil)amino]metil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-1-pirrolidincarboxamida:

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 101 usando N-(4-[2-(4-formilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1-pirrolidincarboxamida y 2-(etilamino) etanol en dicloroetano (en lugar de diclorometano), proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 704,6.

Intermedio 223

- 30 2-[etil({4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]fenil}metil)amino] etanol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 101 usando 4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] benzaldehído y 2-(etilamino) etanol (18,8 mmol), proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 665,4.

Intermedio 224

- 35 2-[{4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil}metil](etil) aminoetanol:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 2-[etil({4-[4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]fenil}metil)amino] etanol, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 495,4.

Intermedio 225

- 40 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(3-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina

Una disolución de 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-2-(3-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,44 mmol), ácido 3-piridinilborónico (0,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,013 mmol) en una disolución 4:1 de 1,4-dioxano (4 ml) carbonato sódico saturado (1 ml) se agitó durante 18 h a 100°C en un tubo precintado. Después de concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (0 - 20% de acetato de etilo/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo

(50%). EMES [M + H]⁺: 414,8.

Intermedio 226

4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)]-1-(fenilsulfonil)-2-(3-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 1-isopropil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 565,2.

Intermedio 227

4-{1-(1-metiletil)-4-[2-(3-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il} anilina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 4-[1-(1-metiletil)-3-(4-nitrofenil)]-1-(fenilsulfonil)-2-(3-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 395,1.

Intermedio 228

N,N-dimetil-2-[3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il] etanamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 usando 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (2,4 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 261,2.

Intermedio 229

2-[4-bromo-(3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

Una disolución de N,N-dimetil-2-[3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il] etanamina (1,9 mmol) y bromo (2,9 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de una concentración a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una disolución 1:1 de bicarbonato sódico (5 ml):tiosulfato sódico (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La trituración con hexanos y la filtración proporcionaron el compuesto del título (89%). EMES [M + H]⁺: 339,0/341,0.

Intermedio 230

N,N-dimetil-2-{3-(4-nitrofenil)-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il]-1H-pirazol-1-il} etanamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina y 2-[4-bromo-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetiletanamina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 517,2.

Intermedio 231

Carboxilato de 1,1-dimetiletil 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-hidroxi-1-piperidina:

A una disolución de isopropilamina (5,5 mmol) en THF (15 ml) enfriada a -78°C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,5 mmol) gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 20 min se añadió una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (5,0 mmol) en THF (5,0 ml) gota a gota. La disolución de color naranja resultante se agitó a -78°C durante 2 h, seguido de la adición gota a gota de una disolución de carboxilato de 1,1-dimetiletil-4-oxo-1-piperidina (6,1 mmol) en THF (5,0 ml). Después de 1,5 h adicionales a -78°C, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl saturado (ac.). La extracción con EtOAc (3), el lavado con salmuera, el secado (Na₂SO₄), la filtración y la concentración a vacío proporcionaron el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (120 g de SiO₂, 0 - 5% de EtOAc en CHCl₃) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85%). EMES [M + H]⁺: 536,0.

Intermedio 232

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-hidroxi-4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-piperidina:

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 100 usando 1-metil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-4-hidroxi-1-piperidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 659,2.

Intermedio 233

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-4-hidroxi-1-piperidina:

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 102 usando 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-hidroxi-4-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1-piperidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 489,2.

Intermedio 234

Carboxilato de 1,1-dimetiletil 4-(5-bromo-2-pirimidinil)-1-piperacina

10 Una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (5,17 mmol) y carboxilato de 1,1-dimetiletil 1-piperacina (11,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La separación de la capa orgánica, el secado (MgSO_4), la filtración y la concentración a vacío proporcionaron un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58%). EMES [M + H-Boc]⁺: 245,0/243,0.

15 Intermedio 235

Carboxilato de 1,1-dimetiletil 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-pirimidinil]-1-piperacina

20 Una mezcla de carboxilato de 1-dimetiletil 4-(5-bromo-2-pirimidinil)-1-piperacina (3,00 mmol), bis(pinacolato) de diboro (3,30 mmol) y acetato potásico (9,00 mmol) se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,15 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95°C durante una noche en una atmósfera de argón. Después de la refrigeración y la dilución con EtOAc (100 ml), la mezcla se sonicó durante 10 minutos. La filtración a través de una capa de sílice y la concentración a vacío proporcionaron un residuo sólido que se purificó en 40 g gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ agua/MeOH al 0,1%). La recristalización en éter dietílico/hexanos produjo el producto del título en forma de unas agujas blancas (44%). EMES [M + H]⁺: 391,2

25 Intermedio 236

5-bromo-2-(4-metil-1-piperacinal) pirimidina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 234 usando 5-bromo-2-cloropirimidina y N-metilpiperacina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 257,0/259,0.

Intermedio 237**30 2-(4-metil-1-piperacinal)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidina**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 235 usando 5-bromo-2-(4-metil-1-piperacinal) pirimidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 305,2.

Intermedio 238

4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina

35 Una disolución de *N,N*-diisopropilamina (3,6 mmol) en THF (9 ml) se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 3,3 mmol) gota a gota durante 3 minutos. Después de 30 minutos de agitación, se añadió una disolución de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (3,1 mmol) en THF (9 ml) gota a gota durante 9 minutos. Después de 2 horas de agitación adicionales a -78°C, se añadió clorotrimetilsilano (3,1 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (ac.) (10 ml), se calentó hasta la temperatura ambiente, y se partieron entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (isocrático de CHCl_3) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (82%). EMES [M + H]⁺: 410,8.

Intermedio 239**45 4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina**

Una mezcla de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (37 mmol) y 1-metil-3-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (37 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y NaHCO₃ saturado (ac.) (100 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, tiempo tras el cual se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (1,85 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 105°C durante una noche. Después, la reacción se concentró, se diluyó con CHCl_3 (200 ml) y EtOAc (200 ml), se sonicó durante 10 minutos, se filtró a través de Celite 545 y se

concentró para producir un aceite rojo que se purificó en 400 g de gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ agua/ MeOH al 0,1%) para dar el producto del título en forma de una espuma de color amarillo claro (36%). EMES $[\text{M} + \text{H}]^+$: 532,0.

Intermedio 240

2-yodo-4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina

- 5 A una disolución de ICI (1 M en CH_2Cl_2 , 43,3 mmol) en acetonitrilo (250 ml) a -10°C se añadió una disolución de 4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (8,67 mmol) en acetonitrilo (46 ml) seguido de una agitación a -10°C durante 5 minutos. La reacción se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen total y después se diluyó con EtOAc (500 ml). La disolución se lavó con NaHCO_3 saturado (ac.) (100 ml), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (ac.) (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y la concentración a vacío produjeron un sólido de color castaño que se trituró con acetonitrilo caliente/ Et_2O , proporcionando el producto del título en forma de un sólido de color castaño claro (53%). EMES $[\text{M} + \text{H}]^+$: 586,0.

Intermedio 241

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[5-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil]-1-piperacina

- 15 A una disolución de 2-yodo-4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridina (0,321 mmol) y 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-pirimidinil]-1-piperacina (0,353 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió NaHCO_3 saturado (ac.) (0,85 ml). Después de desgasificar con argón durante 10 minutos, se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,0161 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95°C durante una noche. Después de la refrigeración, la reacción se concentró y se particionó entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (cuant.). EMES $[\text{M} + \text{H}]^+$: 722,2.

Intermedio 242

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[5-[4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil]-1-piperacina

- 25 A una disolución de cloruro de amonio (3,00 mmol) en H_2O (5 ml) se añadió polvo de hierro (1,66 mmol) seguido de una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[5-[4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil]-1-piperacina (0,333 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 2 horas, la disolución caliente se filtró a través de una capa de celite 545 y se concentró para producir producto del título en forma de un sólido de color amarillo (cuant.) que se usó en bruto en la siguiente etapa. EMES $[\text{M} + \text{H}]^+$: 692,2.

Intermedio 243

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-(5-[4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil)-1-piperacina

- 35 A una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-[5-[4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil]-1-piperacina (0,333 mmol) en metanol (20 ml) se añadió NaOH 6 M (ac.) (1,5 ml). La disolución resultante se calentó a 70°C durante 4 horas, se concentró a vacío y el residuo de color amarillo se recogió en cloroformo. Después de lavar con NH_4Cl saturado (ac.), la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir el producto del título (99%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en bruto en la siguiente etapa. EMES $[\text{M} + \text{H}]^+$: 552,2.

Intermedio 244

1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-(5-[4-[3-(4-[(dimetilamino)carbonil]amino)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil)-1-piperacina

- 45 A una disolución de 1,1-dimetiletilcarboxilato de 4-(5-[4-[3-(4-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-pirimidinil)-1-piperacina (0,326 mmol) en piridina (8 ml) en argón a 0°C se añadió cloroformiato de isopropenilo (1,31 mmol) poco a poco durante 3 horas, manteniendo la temperatura de la reacción a 0°C. La disolución resultante se concentró, se purificó mediante fase inversa. Este intermedio se disolvió en THF (10 ml) y se añadió dimetilamina (2 M en THF, 20 ml). Después de calentar durante 2 horas a 50°C, la concentración a vacío proporcionó el producto del título (27%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EMES $[\text{M} + \text{H}]^+$: 623,2.

Intermedio 245

4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 241 usando 2-yodo-4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina y 2-(4-metil-1-piperacinal)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 636,0.

Intermedio 246

(4-{1-metil-4-[2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil] amina

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 242 usando 4-[1-metil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 606,2.

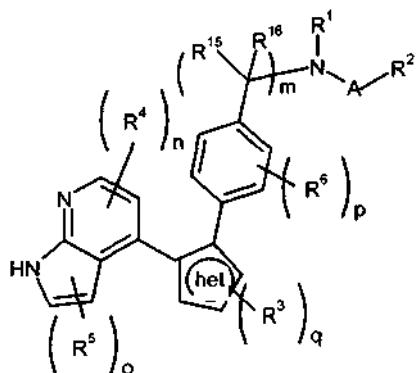
Intermedio 247

[4-(1-metil-4-{2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil] amina

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 243 usando (4-{1-metil-4-[2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-pirazol-3-il)fenil) amina, proporcionó el compuesto del título. EMES [M + H]⁺: 466,2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



5

representa un fragmento de un anillo heteroaromático de 5 miembros;

A es $>\text{C}=\text{Y}$ o $>\text{S}(\text{O})_x$ en la que Y es O, S o N-R¹; en la que x es 1 ó 2;

R¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo;

10 R² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alcoximetilo C₁-C₆, hidroxi, -(CH₂)_y-Ar-(R')_z, o NR⁸R⁹, con la condición de que cuando A sea S(O)_x, R² no sea H; en la que y es 0, 1 ó 2; y z es un número entero no negativo no mayor que el número de posiciones disponibles en el Ar para sustitución;

Ar es fenilo o heteroarilo;

15 R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_w-R¹⁰; en la que w es 1 ó 2;

R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆ o Ar-(R')_z;

19 R⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆-, Ar-(R')_z, -(CH₂)_aNR¹³R¹⁴, -Ar-(CH₂)_aNR¹³R¹⁴, -A'-NR¹-(CH₂)_b-A'', -CH₂CH₂C(O)-A'' o -Ar'-(C(O)(CH₂)_aNR¹³R¹⁴)_c;

20 en la que A' es C(O) o CH₂; A'' es H, NR¹³R¹⁴, tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -SO₂CH₃ u -OH; A''' es -OH, alcoxi C₁-C₆ o -NR¹³R¹⁴; y Ar' es un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

en la que a es independientemente 0, 1 ó 2; b es 1, 2 ó 3, con la condición de que cuando b sea 1, A'' sea H; y c sea 0 ó 1;

25 R⁶ y cada R⁷ son cada uno independientemente halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, COOH, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino-C₁-C₆ alquilo C₁-C₆-, OH, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, heteroarilo o fenilo;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

29 R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_y-Ar-(R')_z; o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ u OH;

R¹⁰ es heterocicloalquilo, Ar-(R')_z, COOH o C(O)-NR¹¹R¹²

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₃;

34 R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, o hidroxialquilo C₁-C₃; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ o hidroxi;

R¹³ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆;

39 R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ o SO₂CH₃; o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ u OH; y

44 R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o halo, o R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, C=O, C=S o C=NR¹;

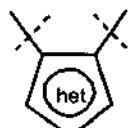
m es 0 ó 1;

n, o y q son cada uno independientemente 0, 1 ó 2; y p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

2. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que m es 0.

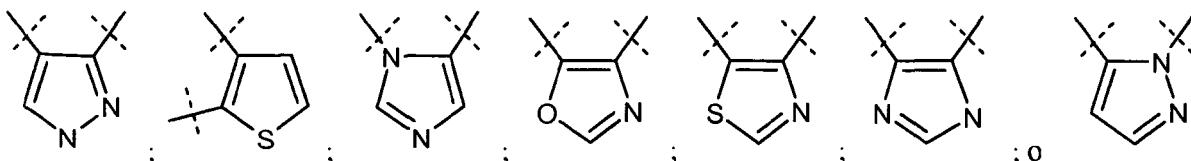
5 3. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que n es 0; p es 0, 1 ó 2, y cada R⁶ es independientemente halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, OH, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

4. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que p es 0 y



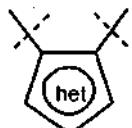
10

es



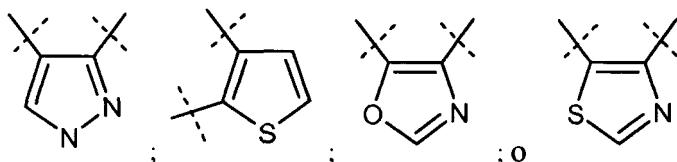
15

5. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que q es 0 ó 1, y R³ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_w-R¹⁰ en la que w es 1 ó 2, R¹⁰ es heterocicloalquilo, Ar-(R⁷)_z, COOH o C(O)-NR¹¹R¹² en la que R¹¹ es H o alquilo C₁-C₃; R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ o hidroxi; y

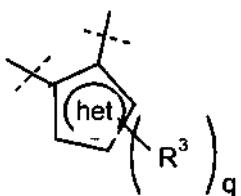


20

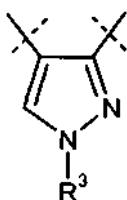
es



6. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:



25 es



7. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R³ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_wR¹⁰ en la que w es 1 ó 2, R¹⁰ es heterocicloalquilo, Ar-(R⁷)₂, 5 C OOH o C(O)-NR¹¹R¹² en la que R¹¹ es H o alquilo C₁-C₃; R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃-; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₆ o hidroxi;

8. El compuesto de fórmula (I) de la Reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R¹ es H, R² es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fenilo, tienilmetilo, cicloalquilo C₃-C₆, halofenilo, cianofenilo, trifluorometifenilo, bencilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, N-metilpirrolilo o NR⁸R⁹, en la que R⁸ es H o alquilo C₁-C₆ y R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, cianofenilo, tolilo, metoxifenilo, trifluorometifenilo, bifenilo, bencilo, pirrolilo, pirodinilo, tiazolilo, o tienilo, o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino, tiomorfólico, tiomorfolinil-1,1-dióxido, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo o piperidinilo; 10 R³ es alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoretilo, 1,1,1,3,3-hexafluoroisopropilo, metoxibencilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, ácido acético, acetamida, morfoliniloxoetilo, metoxifenilacetamida, hidroxietilacetamida o dihidroxipropilo; 15 R⁴ es alquilo C₁-C₆, halo o dimetilaminometifenilo; n es 0 ó 1; y R⁵ es acetanilido, dimetilaminometifenilo, metilaminometifenilo, morfolinometifenilo, pirrolidinilmethifenilo, etil(2-hidroxietil) aminometifenilo, 2-hidroxietil-1-piperaciniilmethifenilo, hidroxilmethifenilo, 4-metil-1-piperaciniplirimidinilo, 20 morfolinoetilaminometilo, hidroxietilaminometilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilaminometilo, dimetilaminometilcarboniltetrahidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinopiridinilo, morfolinocarboniltetrahidropiridinilo, metilsulfoniletilaminometilo, 4-metilpiperaciniplirimidinilo, -CH₂CH₂C(O)-A'', en la que A'' es alcoxi C₁-C₂, OH o 4-metilpiperaciniilo; o -C(O)NH(CH₂)NR¹³R¹⁴, en la que R¹³ y R¹⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman N-morfólico, N-tiomorfólico, piperaciniilo, 4-metilpiperaciniilo o -SCH₃; en la 25 que r es 2 ó 3.

9. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:

N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; 30 N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-fenilurea; N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-etylurea; N'-{4-[4-(1-etyl-4-{2-[3-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; 35 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-etylurea; N'-{4-[4-(1-etyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; 40 N'-{4-[4-{1-etyl-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N'-{4-[4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1-etyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; 45 N'-{4-[4-{2-[4-(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N'-{4-[4-{2-[4-(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N,N-dimetil-N'-{4-(1-metil-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]urea; 50 N'-{4-[4-{2-(4-{ethyl(2-hidroxietil)amino}metil)fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dietilurea; N,N-dietil-N'-{4-(1-etyl-4-{2-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil]urea; 55 N'-{4-[4-{1-etyl-4-[2-(4-{ethyl(2-hidroxietil)amino}metil)fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N'-{4-[4-{2-(4-{ethyl(2-hidroxietil)amino}metil)fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N,N-dietil-N'-{4-{4-[2-(4-{4-(2-hidroxietil)-1-piperaciniil}metil)fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}urea; 60 N'-{4-[1-etyl-4-{2-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; N'-{4-[4-{2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dietilurea; N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dietilurea; N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(metilamino)ethyl]-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; 65 N'-{4-[4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(metilamino)ethyl]-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;

N'-{4-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea; y
 N,N-dimetil-N'-[4-(1-metil-4-{2-[2-(4-metil-1-piperacinal)-5-pirimidinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)fenil] urea; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. El compuesto de la Reivindicación 9, que es N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de la Reivindicación 9, que es N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea.
12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 N'-{4-[2-(4-[[ethyl(2-hidroxietil)amino]metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;
 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;
 N'-{4-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea;
- 15 N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N'-ethylurea; y
 N'-{4-[4-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-diethylurea; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Una composición farmacéutica que comprende a) N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 15. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
16. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
17. N'-{4-[4-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-ethyl-1H-pirazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 30 18. Un compuesto para su uso según la Reivindicación 16 o la Reivindicación 17, en el que el cáncer es un cáncer de tumor sólido o un cáncer hematológico.
19. Un compuesto para su uso según la Reivindicación 18 en el que el cáncer de tumor sólido es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, melanoma y cáncer de páncreas.
- 35 20. Un compuesto para su uso según la Reivindicación 18 en el que el cáncer hematológico es leucemia, linfoma de los linfocitos B, AML o CML.
21. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 40 22. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, en el que el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado solo o en combinación con otros tratamientos u otros agentes terapéuticos.