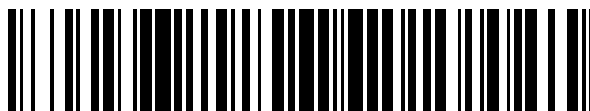


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 779**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 07864681 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2086972**

54 Título: **Compuestos que modulan la actividad de c-fms y/o c-kit y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.11.2006 US 860749 P

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

12.03.2014

73 Titular/es:

**PLEXXIKON, INC. (100.0%)
91 BOLIVAR DRIVE, SUITE A
BERKELEY, CA 94710, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, CHAO;
ZHANG, JIAZHONG;
IBRAHIM, PRABHA N.;
ARTIS, DEAN R.;
BREMER, RYAN;
WU, GUOXIAN;
ZHU, HONGYAO y
NESPI, MARIKA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 447 779 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

Compuestos que modulan la actividad de c-fms y/o c-kit y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ligandos para c-fms y c-kit y a procedimientos para uso de los mismos. Está previsto que la información proporcionada ayude únicamente en el entendimiento del lector. Ninguna de la información proporcionada ni las referencias citadas se admite que sea técnica anterior a la presente invención.

Antecedentes de la invención

10 C-fms y c-kit son ambas proteínas tirosina cinasas de receptores transmembrana tipo III (RPTK) que regulan cascadas de transducción de señales clave que controlan el crecimiento y proliferación celular. Ambos receptores tienen características estructurales similares que comprenden cinco dominios de inmunoglobulina extracelular (IG), un único dominio transmembrana y un dominio de cinasa citoplásmico fraccionado separado por un segmento de inserto de cinasa.

c-Fms

15 C-fms es un miembro de la familia de genes originalmente aislada de la cepa de Susan McDonough de virus del sarcoma felino. El proto-oncogén celular FMS (c-fms, sarcoma de McDonough felino celular, de cellular feline McDonough sarcoma) codifica el receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). C-fms es crucial para el crecimiento y diferenciación del linaje de monocitos-macrófagos, y tras la unión de M-CSF al dominio extracelular de c-fms, el receptor dimeriza y trans-autofosforila residuos de tirosina citoplásmica.

20 M-CSF, descrito por primer vez por Robinson y colaboradores (Blood. 1969, 33:396-9), es una citocina que controla la producción, diferenciación y función de macrófagos. M-CSF estimula la diferenciación de células progenitoras en monocitos maduros y prolonga la supervivencia de monocitos. Además, M-CSF potencia la citotoxicidad, producción de superóxido, fagocitosis, quimiotaxia y producción de citocinas secundarias de factores adicionales en monocitos y macrófagos. Ejemplos de tales factores adicionales incluyen factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8). M-CSF estimula la hematopoyesis, promueve la diferenciación y proliferación de células progenitoras de osteoclastos y tiene profundos efectos sobre el metabolismo de los lípidos. Además, M-CSF es importante en el embarazo. Fisiológicamente, grandes cantidades de M-CSF se producen en la placenta, y se cree que M-CSF desempeña una función esencial en la diferenciación de trofoblastos (Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67:109-22). Los elevados niveles en suero de M-CSF al principio del embarazo pueden participar en los mecanismos inmunológicos responsables del mantenimiento del embarazo (Flanagan & Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5:181-5).

35 Relacionados con c-fms y c-kit están dos receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, de platelet-derived growth factor receptors, alfa (es decir, pdgfra) y beta (pdgfrb) (PDGF). El gen que codifican pdgfra se localiza en el cromosoma 4q 11-q 12 en la misma región del cromosoma 4 que el oncogén que codifica c-kit. Los genes que codifican pdgfra y c-fms parecen haber evolucionado de un gen ancestral común por duplicación génica, en la medida en que estos dos genes están ligados en tándem sobre el cromosoma 5. Están orientados cabeza a cola con el exón de 5 prima del gen c-fms localizado solo a 500 pb del último exón de 3 prima del gen que codifica pdgfra. La mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tienen mutaciones activantes en c-kit, y la mayoría de los pacientes con GIST responden bien a Gleevec, que inhibe c-kit. Heinrich y col. (Science 2003, 299:708-10) han mostrado que aproximadamente el 35 % de GIST que carecen de mutaciones de c-kit tienen mutaciones de activación intragénicas en el gen que codifica pdgfra, y que los tumores que expresan c-kit o pdgfra son indistinguibles con respecto a la activación de productos intermedios de señalización en la dirección 3' y cambios citogenéticos asociados a la progresión tumoral. Así, las mutaciones de c-kit y pdgfra parecen ser mecanismos oncogénicos alternativos y mutuamente exclusivos en GIST.

45 De manera similar, la observación de que la producción de M-CSF, el principal factor de crecimiento de macrófagos, es elevada en tejidos durante la inflamación señala una función para c-fms en enfermedades tales como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias. Más particularmente, debido a que se encuentran niveles elevados de M-CSF en el estado de enfermedad, la modulación de la actividad de c-fms puede mejorar la enfermedad asociada a elevados niveles de M-CSF.

c-Kit

50 El receptor del factor de citoblastos (SCF) c-kit desempeña una función importante en el desarrollo de melanocitos y mastocitos, células germinativas y hematopoyéticas. El factor de citoblastos (SCF) es una proteína codificada por el sitio S1 y también se ha llamado "ligando kit" (KL) y factor de crecimiento de mastocitos (MGF), basándose en las propiedades biológicas usadas para identificarlo (revisado en Tsujimura, Pathol Int 1996, 46:933-938; Loveland y col., J. Endocrinol 1997, 153:337-344; Vliagoftis y col., Clin Immunol 1997, 100:435-440; Broudy, Blood 1997, 90:1345-1364; Pignon, Hematol Cell Ther 1997, 39:114-116; y Lyman y col., Blood 1998, 91:1101-1134). En el presente documento la abreviatura SCF se refiere al ligando fisiológico para c-kit.

5 SCF se sintetiza como una proteína transmembrana con un peso molecular de 220 ó 248 Dalton, dependiendo del corte y empalme alternativo del ARNm para codificar el exón 6. La proteína más grande puede escindirse proteolíticamente para formar una proteína glucosilada soluble que se dimeriza no covalentemente. Tanto las formas solubles como unidas a membrana de SCF pueden unirse a y activar c-kit. Por ejemplo, en la piel, SCF se expresa predominantemente por fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, que modulan la actividad de melanocitos y mastocitos que expresan c-kit. En hueso, las células de la médula ósea del estroma expresan SCF y regulan la hematopoyesis de citoblastos que expresan c-kit. En el tubo gastrointestinal, células epiteliales intestinales expresan SCF y afectan las células intersticiales de Cajal y linfocitos intraepiteliales. En los testículos, las células de Sertoli y las células granulosas expresan SCF que regulan la espermatogénesis por interacción con c-kit sobre células germinativas.

Solicitudes de patente relacionadas

Los documentos WO 2006/009755 A2 y WO 2006/009797 A1 se refieren ambos a compuestos para modular la actividad de Kit, teniendo dichos compuestos una estructura de núcleo de azaindol.

Resumen de la invención

15 La presente invención se refiere a compuestos activos en c-fms, c-kit, o tanto c-fms como c-kit. Según un aspecto de la presente invención, se ha descubierto que en el tratamiento de enfermedades susceptibles a tratamiento por una cantidad eficaz de un modulador de tanto c-fms solo como c-kit solo la eficacia de tratamiento puede potenciarse si dichos compuestos son inhibidores duales de tanto c-fms como c-kit. En otro aspecto de la presente invención, los compuestos activos en c-fms, c-kit, o tanto c-fms como c-kit, también son activos en uno o más de TrkA, TrkB y HGK.

Generalmente, en el presente documento se desvelan compuestos de fórmula II, y todas las fórmulas sub-genéricas de los mismos (por ejemplo, la fórmula IIa, IIb, IIc, IIg y IIp), la fórmula III, o compuestos adicionales como se describen en los ejemplos de síntesis, además de procedimientos de uso de tales compuestos como se describen más adelante.

25 La materia de la presente invención son compuestos que tienen la estructura química de fórmula III en la que R⁸¹ es cloro.

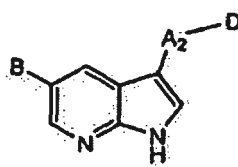
Materia adicional de la presente invención es una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la presente invención, es decir, un compuesto que tiene la estructura química de fórmula III en la que R⁸¹ es cloro.

30 Materia adicional de la presente invención es un kit que comprende la composición anterior.

Materia adicional de la presente invención es el uso de un compuesto o composición, respectivamente, según la presente invención para tratar un sujeto que padece o en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-kit y/o c-fms, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto según la presente invención.

35 Así, la invención proporciona procedimientos de uso de compuestos que pueden usarse terapéuticamente y/o profilácticamente que implican la modulación de c-fms, c-kit, o tanto c-fms como c-kit, o que implican uno o más de TrkA, TrkB y HGK, además de c-fms, c-kit, o tanto c-fms como c-kit.

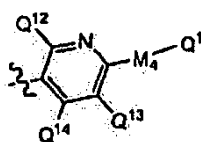
Los compuestos de fórmula II tienen la siguiente estructura:

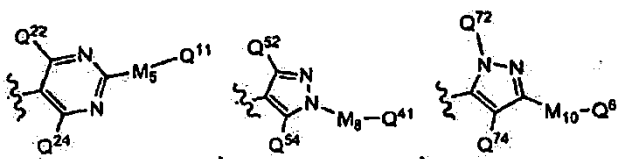


Fórmula II

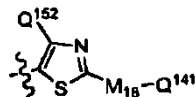
40 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que:

D tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en





y



en la que



5

indica el punto de unión de D a A₂ de fórmula II;

A₂ es -CH₂- o -C(O)-;

B está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -CN, -OR⁴¹, -SR⁴¹, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -NR¹⁹C(O)R⁴¹, -NR³⁹S(O)₂R⁴¹, -C(O)NR³⁹R⁴¹, -C(O)R⁴¹, -S(O)NR³⁹R⁴¹, -S(O)₂R⁴¹, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como B o como sustituyentes de alquilo inferior están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

M₄ es -NR³⁹CH₂-, -NR³⁹CH(R⁴⁰)-, -NR³⁹CH₂CH₂- o -NR³⁹C(O)-;

M₅, M₁₀ y M₁₈ están seleccionados del grupo que consiste en un enlace, -NR³⁹-, -S-, -O-, -NR³⁹CH₂-, -NR³⁹CH₂CH₂-, -NR³⁹CH(R⁴⁰)-, -SCH₂-, -OCH₂-, -C(O)NR³⁹-, -S(O)₂NR³⁹-, -CH₂NR³⁹-, -CH(R⁴⁰)NR³⁹-, -NR³⁹C(O)- y -NR³⁹S(O)₂-;

M₈ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -CH₂-, -CH₂C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)-, -S(O)₂CH₂CH₂-, -S(O)₃NR³⁹-, -S(O)₂NR³⁹CH₂-, -S(O)₂NR³⁹CH(CH₃)-, -S(O)₂NR³⁹CH₂CH₂-, -C(O)-, -C(O)CH₂-, -C(O)CH(CH₃)-, -C(O)CH₂CH₂-, -C(O)NR³⁹-, -C(O)NR³⁹CH₂-, -C(O)NR³⁹CH(CH₃)- y -C(O)NR³⁹CH₂CH₂-;

Q¹ es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR⁴¹, -SR⁴¹, -S(O)R⁴¹, -S(O)₂R⁴¹, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -NR³⁹C(O)R⁴¹, -NR³⁹S(O)₂R⁴¹, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como sustituyente de Q¹ o como sustituyente de alquilo inferior están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

Q¹¹, Q⁴¹, Q⁶¹ y Q¹⁴¹ son alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR⁴¹, -SR⁴¹, -S(O)R⁴¹, -S(O)₂R⁴¹, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -NR³⁹C(O)R⁴¹, -NR³⁹S(O)₂R⁴¹, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como sustituyente de Q¹¹, Q⁴¹, Q⁶¹ o Q¹⁴¹ o como sustituyente de alquilo inferior están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

Q¹² es flúor, cloro o -CF₃;

Q¹³ y Q¹⁴ son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

Q²², Q²⁴, Q⁵² y Q⁵⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NR⁴⁴R⁴⁴, -OR⁴⁴ y -SR⁴⁴, a condición de que, sin embargo, al menos uno de Q²² y Q²⁴ y al menos uno de Q⁵² y Q⁵⁴ sea hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

Q⁷⁴ y Q¹⁵² son hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NR⁴⁴R⁴⁴, -OR⁴⁴ o -SR⁴⁴;

Q⁷² es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

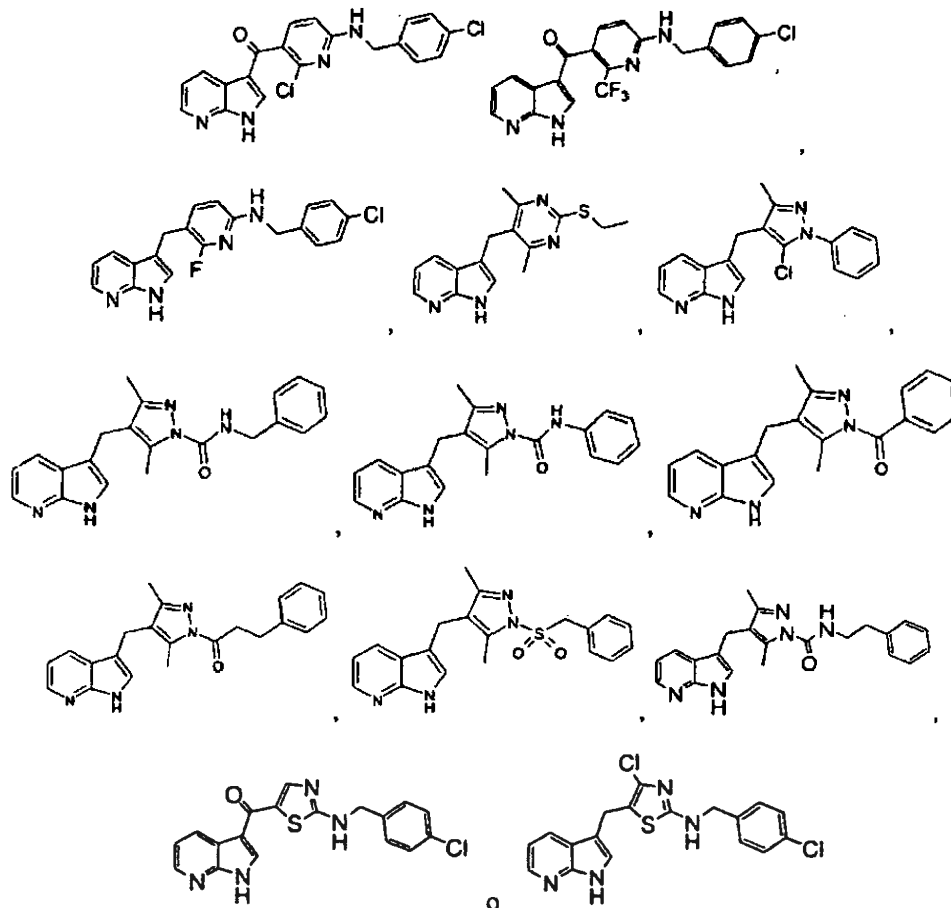
R³⁹ en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴⁰ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

5 R⁴¹ en cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁴¹ o como sustituyentes de alquilo inferior están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

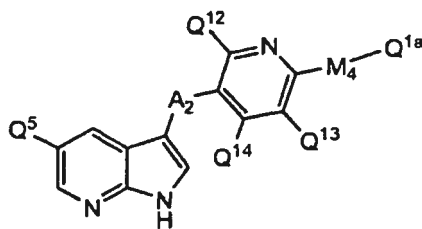
10 R⁴² en cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino y cicloalquilamino, y en el que heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y

15 cada R⁴⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor; a condición de que, sin embargo, el compuesto no sea



25

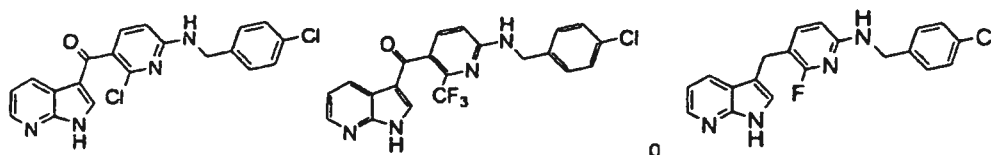
En una realización, un compuesto de fórmula II tiene una estructura según la siguiente estructura subgenérica, la fórmula IIa,



Fórmula IIa,

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que:

- 5 Q^{1a} es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ y $-OR^{41}$; Q^5 es hidrógeno, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ y $-OR^{41}$; y
- 10 A_2 , M_4 , Q^{12} , Q^{13} , Q^{14} y R^{41} son como se definen para la fórmula II; a condición de que, sin embargo, el compuesto no sea



- 15 En una realización de compuestos de fórmula IIa, A_2 es $-CH_2-$ y M_4 es $-NHCH_2-$. En una realización A_2 es $-C(O)-$ y M_4 es $-NHCH_2-$. En una realización A_2 es $-C(O)-$ y M_4 es $-NHC(O)-$. En una realización A_2 es $-CH_2-$ y M_4 es $-NHC(O)-$.

- En una realización de compuestos de fórmula IIa, A_2 es $-CH_2-$, M_4 es $-NHCH_2-$, Q^5 es $-OR^{41}$, $-CN$, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con flúor, flúor, cloro, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{13} y Q^{14} son hidrógeno.

- 20 En una realización de compuestos de fórmula IIa, A_2 es $-C(O)-$, M_4 es $-NHCH_2-$, Q^5 es $-OR^{41}$, $-CN$, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con flúor, flúor, cloro, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{13} y Q^{14} son hidrógeno.

- 25 En una realización de compuestos de fórmula IIa, A_2 es $-C(O)-$, M_4 es $-NHC(O)-$, Q^5 es $-OR^{41}$, $-CN$, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con flúor, flúor, cloro, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{13} y Q^{14} son hidrógeno.

- 30 En una realización de compuestos de fórmula IIa, A_2 es $-CH_2-$, M_4 es $-NHC(O)-$, Q^5 es $-OR^{41}$, $-CN$, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con flúor, flúor, cloro, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{13} y Q^{14} son hidrógeno.

En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIa anteriores, R^{41} es R^{42} como se define para la fórmula II.

- 35 En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIa anteriores, Q^{1a} es fenilo o piridinilo, en el que fenilo o piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi; A_2 es $-CH_2-$; M_4 es $-NHCH_2-$; y Q^5 es $-CN$, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor. En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIa anteriores, Q^{1a} es fenilo monosustituido con cloro, preferentemente en la posición 4; A_2 es $-CH_2-$; M_4 es $-NHCH_2-$; y Q^5 es $-CN$, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor. En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIa, Q^{1a} es piridin-3-ilo monosustituido con metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometoxi o
- 40

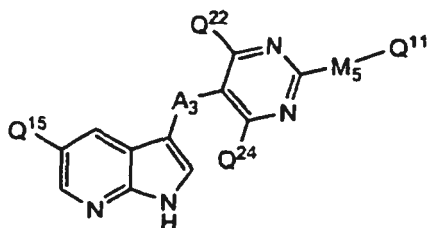
trifluorometoxi, preferentemente en la posición 6; A₂ es -CH₂-; M₄ es -NHCH₂-; Q⁵ es -CN, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor.

- 5 En una realización de compuestos de fórmula IIa, A₂ es -CH₂-; M₄ es -NHCH₂-; Q^{1a} es fenilo o piridinilo, en el que fenilo o piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi; Q⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -CN o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; Q¹² es flúor o cloro; y Q¹³ y Q¹⁴ son hidrógeno. En una realización, A₂ es -CH₂-; M₄ es -NHCH₂-; Q^{1a} es fenilo mono sustituido con cloro, preferentemente en la posición 4; Q⁵ es hidrógeno, cloro, metilo, metoxi o -CN; Q¹² es flúor o cloro; y Q¹³ y Q¹⁴ son hidrógeno. En una realización, A₂ es -CH₂-; M₄ es -NHCH₂-; Q^{1a} es piridin-3-ilo monosustituido con metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente en la posición 6; Q⁵ es hidrógeno, cloro, metilo, metoxi, -CN o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; Q¹² es flúor o cloro; y Q¹³ y Q¹⁴ son hidrógeno.

En una realización de compuestos de fórmula IIa, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 (4-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (**P-0132**),
 (4-Cloro-bencil)-[6-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0161**),
 [6-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0174**),
 [6-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0176**),
 {6-Cloro-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-
 20 amina (**P-0179**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0186**),
 [6-Fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0187**),
 [6-Fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0188**).
 3-[2-Cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0232**).
 25 [6-Cloro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0233**),
 [6-Cloro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0234**),
 [6-Fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0378**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0379**),
 30 (5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0414**),
 3-[2-Fluoro-6-[(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0415**),
 3-[6-(4-Cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0432**), y
 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos.

- En una realización, un compuesto de fórmula II tiene una estructura según la siguiente estructura subgenérica, la
 35 fórmula IIb,



Fórmula IIb,

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que:

- 40 A₃ es -CH₂- o -C(O)-;
 Q¹⁵ es hidrógeno, -CN, -OR⁴¹, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹ y -OR⁴¹; y M₅, Q¹¹, Q²², Q²⁴ y R⁴¹ son como se definen para la fórmula II.
- 45 En una realización de compuestos de fórmula IIb, M₅ es -NR³⁹CH₂-, -NR³⁹CH(R⁴⁰)-, -NR³⁹CH₂CH₂- o -NR³⁹C(O)-; A₃ es -CH₂- o -C(O)-, preferentemente -CH₂-; Q¹¹ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -OR⁴¹ y -S(O)₂R⁴¹; Q¹⁵ es hidrógeno, -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -OR⁴¹ y -S(O)₂R⁴¹; y Q²² y Q²⁴ son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o -CF₃, más preferentemente tanto Q²² como Q²⁴ son hidrógeno; en las que R⁴¹ es como se define para la fórmula II.

- 5 En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIb anteriores, R⁴¹ es R⁴² como se define para la fórmula II.

En una realización de compuestos de fórmula IIb, M₅ es -NHCH₂CH₂-, -NHCH₂-N(CH₃)CH₂- o -NHCH(CH₃)-, preferentemente -NHCH₂-; A₃ es -CH₂-; Q¹¹ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, en el que fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, di-
10 alquilamino y heterocicloalquilo; Q¹⁵ es hidrógeno, -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y
15 alcoxi inferior sustituido con flúor; y Q²² y Q²⁴ son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o -CF₃, más preferentemente tanto Q²² como Q²⁴ son hidrógeno.

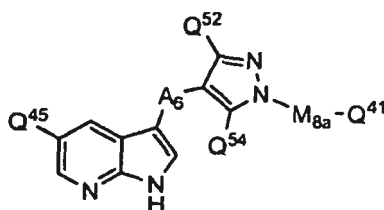
En una realización de compuestos de fórmula IIb, M₅ es -NHCH₂-; A₃ es -CH₂-; Q¹¹ es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metilo sustituido con flúor, metoxi y metoxi
20 sustituido con flúor; Q¹⁵ es hidrógeno, -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno o cloro; y Q²² y Q²⁴ son hidrógeno.

En una realización de compuestos de fórmula IIb, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- (4-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0260**),
25 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina (**P-0261**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0262**),
(2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0263**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (**P-0264**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina (**P-0265**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0266**),
30 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina (**P-0267**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0268**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-amina (**P-0289**),
(2-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0291**),
(2,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0292),
35 (2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0293**),
(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0294**),
(3,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0295),
(2-Fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0300),
(2-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0301),
40 [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0302**),
[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-0303**),
(5-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0304**),
(2,4-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0305),
(2,4-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0306),
45 (4-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0307),
[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0308**),
(2-Fluoro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0309**),
(2,5-Dicloro-bencil)-[5-(H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0310),
(3-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0311**),
50 (2-Difluorometoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0312**),
(2,3-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0313),
(4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0314**),
(5-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0315**),
(2-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0316**),
55 (5-Cloro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0317**),
(5-Fluoro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0318**),
(2-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0319**),
(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0320**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-difluorometoxi-bencil)-amina (**P-0390**),
60 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0391**),
(3-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0392**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-amina (**P-0393**),

- 5 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-4-trifluorometilbencil)-amina (P-0394),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,3-difluoro-bencil)-amina (P-0395),
 (2-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0396),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (P-0402),
 (2-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0407),
 (2-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0408),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (P-0416),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (P-0417),
 Bencil-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0418),
 Bencil-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (P-0419),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometoxi-bencil)-amina (P-0420),
 (3-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0421),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (P-0422),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0423),
 (3-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metilamina (P-0424),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3,5-difluoro-bencil)-amina (P-0425),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amina (P-0426),
 [1-(4-Cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0427),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina (P-0428),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0429),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metilamina (P-0430),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-bencil)-amina (P-0431),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metoxi-bencil)-amina (P-0433),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (P-0434),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexilmetil-amina (P-0435),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil-amina (P-0436),
 [2-(4-Cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0437),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-difluorometoxi-bencil)-amina (P-0438),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina (P-0439),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-bencil)-amina (P-0440),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina (P-0441),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-bencil)-amina (P-0442),
 (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0443),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-etoxi-bencil)-amina (P-0444),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina (P-0445),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-difluorometoxi-bencil)-amina (P-0446),
 (4-Cloro-3-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0447),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amina (P-0448),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-dimetilamino-bencil)-amina (P-0449), y
 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula II tiene una estructura según la siguiente estructura subgenérica, la fórmula IIe,



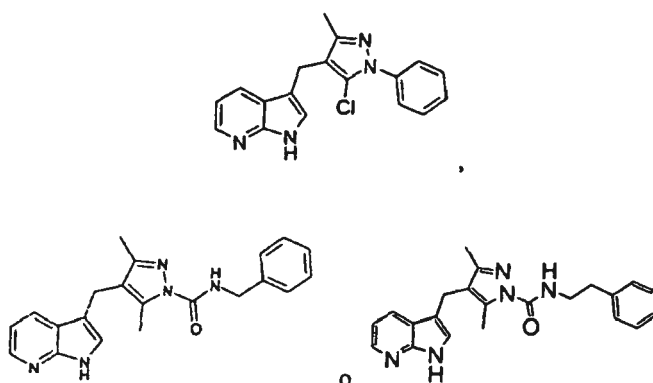
Fórmula IIe,

- 45 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que:

A₆ es -CH₂- o -C(O)-;

M_{8a} es -CH₂-, -CH₂C(O)-, -C(O)NR³⁹CH₂-, -C(O)NR³⁹CH(R⁴⁰)- o -C(O)NR³⁹CH₂CH₂-;

- 50 Q⁴⁵ es hidrógeno, -CN, -OR⁴¹, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹ y -OR⁴¹; y Q⁴¹, Q⁵², Q⁵⁴, R³⁹, R⁴⁰ y R⁴¹ son como se definen para la fórmula II; a condición de que, sin embargo, el compuesto no sea



En una realización de compuestos de fórmula IIe, M_{8a} es $-C(O)NR^{39}CH_2-$, $-C(O)NR^{39}CH(CH_3)-$ o $-C(O)NR^{39}(CH_2)_2-$; A_6 es $-CH_2-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$; Q^{41} es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; Q^{45} es hidrógeno, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{52} y Q^{54} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, preferentemente Q^{52} y Q^{54} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o $-CF_3$; en las que R^{41} es como se define en la fórmula II.

En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIe anteriores, R^{41} es R^{42} como se define para la fórmula II.

En una realización de compuestos de fórmula IIe, M_{8a} es $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)NHCH(CH_3)-$ o $-C(O)NH(CH_2)_2-$; A_6 es $-CH_2-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$; Q^{41} es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metilo sustituido con flúor, metoxi y metoxi sustituido con flúor; Q^{45} es hidrógeno, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno o cloro; y Q^{52} y Q^{54} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, preferentemente Q^{52} y Q^{54} son metilo.

En una realización de compuestos de fórmula IIe, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- 3-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-0133),
- 2-[3,5-Dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-il]-1-fenil-etanona (**P-0134**),
- 4-Metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0135**),
- 2-Cloro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0136**),
- 2-Fluoro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0137**),
- 3-[3,5-Dimetil-1-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0138**),
- 3-[3,5-Dimetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0139**),
- 4-Cloro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0140**),
- [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0141**),
- 3-Metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0142**),
- 3-[3,5-Dimetil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil)-fenil]-tiazol-5-ilmetil]-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0143**),
- 3-[3,5-Dimetil-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0144**),
- 2-Metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0145**),
- [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0146**),
- [2-(4-Fluorofenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0147**),
- [2-(2-Fluorofenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0148**),
- ((S)-1-Feniletil)-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0149**),
- 3-Fluoro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0150**),
- 4-Fluoro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0151**),
- 4-Metil-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0152**),
- 2-Metil-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0153**),
- [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico

(P-0157),

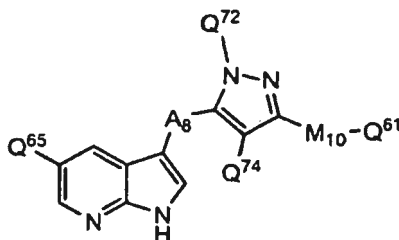
4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (P-0158),

4-Cloro-bencilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (P-0159),

[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (P-0160), y

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula II tiene una estructura según la siguiente estructura subgenérica, la fórmula IIg,



Fórmula IIg,

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que:

A_8 es $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

Q^{65} es hidrógeno, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; Q^{65} es hidrógeno, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{74} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, en las que R^{41} es como se define para la fórmula II.

En una realización de compuestos de fórmula IIg, M_{10} es $-NR^{39}CH_2-$ o $-NR^{39}-(CH_2)_2-$; A_8 es $-CH_2-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$; Q^{61} es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; Q^{65} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{74} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, en las que R^{41} es como se define para la fórmula II.

En una realización, además de cualquiera de las realizaciones de fórmula IIg anteriores, R^{41} es R^{42} como se define para la fórmula II.

En una realización de compuestos de fórmula IIg, M_{10} es $-NHCH_2-$; A_8 es $-CH_2-$; Q^{61} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; Q^{65} es hidrógeno, flúor, $-CN$ o 1-metil-pirazol-4-ilo; Q^{72} es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor; y Q^{74} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor. En una realización, M_{10} es $-NHCH_2-$; A_8 es $-CH_2-$; Q^{61} es 4-fluoro-fenilo; Q^{65} es hidrógeno, cloro, $-CN$ o 1-metil-pirazol-4-ilo; Q^{72} es metilo o etilo; y Q^{74} es hidrógeno o cloro.

En una realización, el compuesto de fórmula IIg está seleccionado del grupo que consiste en:

[1-Etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0165),

(4-Fluoro-bencil)-[1-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amina (P-0169),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0170),

(4-Fluoro-bencil)-[1-metil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-pirazol-3-il]-amina (P-0180),

(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona (P-0184),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0185),

3-[5-(4-Fluoro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (P-0191),

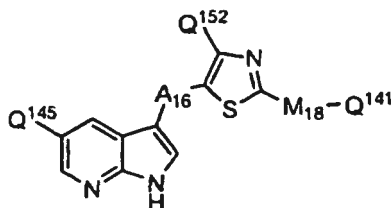
(3-Cloro-bencil)-[5-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1-metil-1H-pirazol-3-il]-amina (P-0410),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina (P-0411),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (P-0413), y

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula II tiene una estructura según la siguiente estructura subgenérica, la fórmula Iip,



5 **Fórmula Iip,**

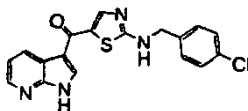
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que:

A_{16} es $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

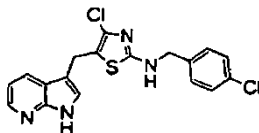
10 Q^{145} es hidrógeno, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ y $-OR^{41}$;

Q^{152} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor; y

15 M_{18} , Q^{141} y R^{41} son como se definen para la fórmula II; a condición de que, sin embargo, el compuesto no sea



o



20 En una realización de compuestos de fórmula Iip, M_{18} es $-NR^{39}CH_2-$ o $-NR^{39}-(CH_2)_2-$; A_{16} es $-CH_2-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$; Q^{141} es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; Q^{145} es hidrógeno, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y Q^{152} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor; en las que R^{41} es como se define para la fórmula II.

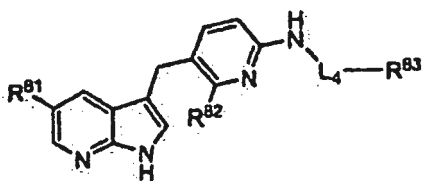
30 En una realización de compuestos de fórmula Iip, M_{18} es $-NH-CH_2-$ o $-NH-(CH_2)_2-$, preferentemente $-NH-CH_2-$; A_{16} es $-CH_2-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$; Q^{141} es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor y heterocicloalquilo; Q^{145} es hidrógeno, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno, $-CN$ o cloro; y Q^{152} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno o cloro, más preferentemente cloro.

40 En una realización, el compuesto de fórmula Ii está seleccionado del grupo que consiste en [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0156**), [4-Etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0162**), (4-Fluoro-bencil)-[4-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0163**), [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0164**), [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-2-ilmetil-amina (**P-0167**), [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (**P-0168**), [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0171**),

[4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0172**),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0173**),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0175**),
 [2-(4-Fluoro-bencilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0177**),
 5 {2-[(4-Cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0178),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-tiazol-2-ilmetil-amina (**P-0189**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0190**),
 Bencil-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0192**),
 (4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il)-(3-metoxi-bencil)-amina (**P-0193**),
 10 (4-Cloro-bencil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0194**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0195**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0196**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0197**),
 15 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0198**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0199**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0200**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina (**P-0201**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0202**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0203**),
 20 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0204**),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0205**),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0206**),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0207**),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4,5-dimetil-tiofen-2-ilmetil)-amina (**P-0208**),
 25 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-tiofen-3-ilmetil)-amina (**P-0209**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0231**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0236**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (**P-0237**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0238**),
 30 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina (**P-0239**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0240**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0241**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0242**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-6-fluorobencil)-amina (**P-0243**),
 35 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-fenetil-amina (**P-0244**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina (**P-0245**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (**P-0246**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0247**),
 (2-Cloro-bencil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0248**),
 40 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina (**P-0249**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-amina (**P-0250**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0251**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0252**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0253**),
 45 (4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0254**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0255**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0290**), y
 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos.

La materia de la presente invención son compuestos según la fórmula III en la que R⁸¹ es cloro, o una sal, tautómero
 50 o estereoisómero de los mismos.

Sin embargo, en el presente documento se desvelan generalmente compuestos de fórmula III que tiene la siguiente
 estructura:



Fórmula III,

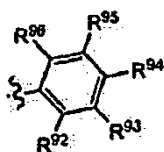
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que:

L_4 es $-CH_3-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(R^{40})-$, $-C(O)-$ o $-C(O)NH-$;

R^{81} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^{41}$, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$;

R^{82} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con flúor, OH, alcoxi C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} sustituido con flúor;

R^{63} es heterocicloalquilo, heteroarilo, o



en la que

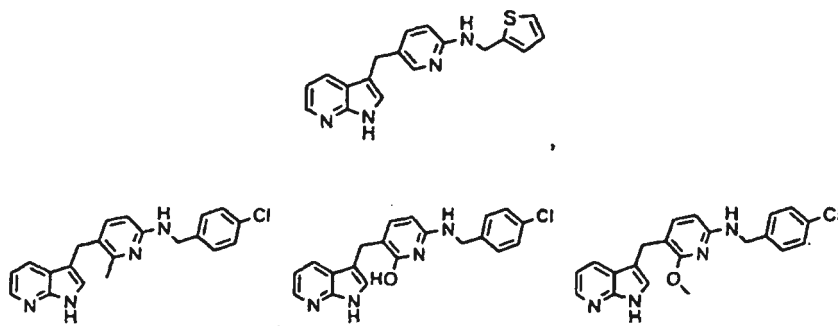


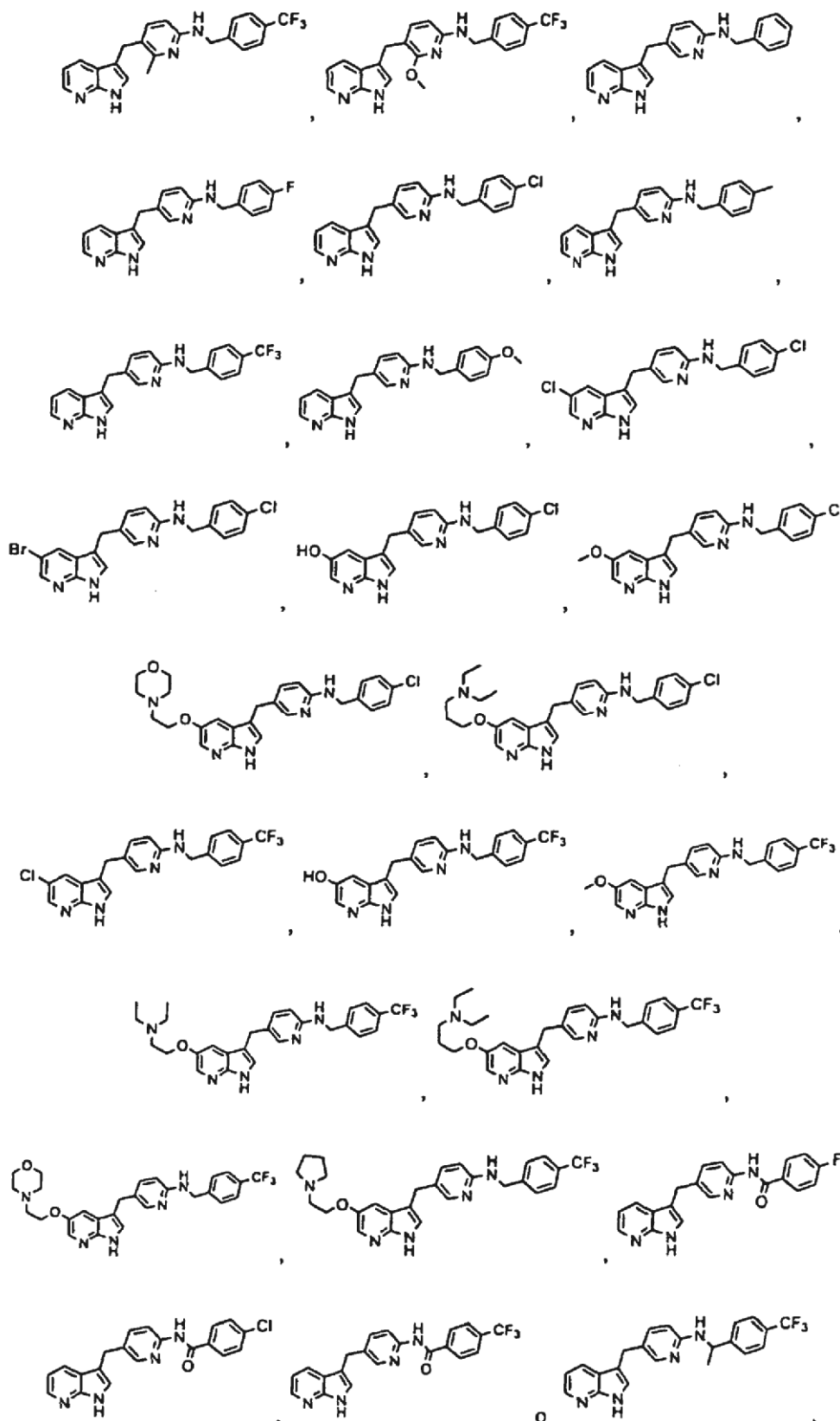
indica el punto de unión de R^{83} a L_4 de fórmula III, en el que heterocicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilamino, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$;

R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} y R^{96} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilamino, $-NHS(O)_2R^{41}$, $-NHC(O)R^{41}$, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$; y

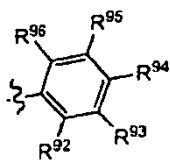
R^{40} , R^{41} y R^{42} son como se definen para la fórmula II;

a condición de que, sin embargo, el compuesto no sea



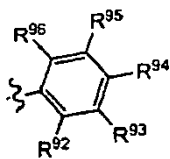


En una realización de compuestos de fórmula III, L_4 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-C(O)-$; R^{81} es hidrógeno, flúor, cloro, $-CN$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor; R^{82} es hidrógeno; R^{83} es

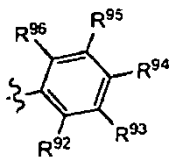


- 5 en la que R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor, a condición de que, sin embargo, cuando R^{94} sea flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor, al menos uno de R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} sea flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor.

En una realización de compuestos de fórmula III, L_4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{C}(\text{O})-$; R^{81} es hidrógeno, flúor, cloro, $-\text{CN}$, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno, cloro, $-\text{CN}$ o metilo; R^{82} es hidrógeno; R^{83} es

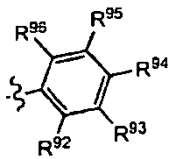


- 10 en la que R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente hidrógeno, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi, a condición de que, sin embargo, cuando R^{94} sea flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, al menos uno de R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} sea flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 15 En una realización de compuestos de fórmula III, L_4 es $-\text{CH}_2-$; R^{81} es flúor, cloro, $-\text{CN}$, metilo o metoxi, preferentemente cloro, $-\text{CN}$ o metilo; R^{82} es hidrógeno; R^{83} es



en la que R^{94} es hidrógeno y R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.

- 20 En una realización de compuestos de fórmula III, L_4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, preferentemente $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$; R^{81} es hidrógeno o flúor; R^{82} es hidrógeno; R^{83} es



- 25 en la que R^{92} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, cloro, metilo o trifluorometilo y R^{93} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente hidrógeno o flúor. En una realización, L_4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; R^{81} es hidrógeno; R^{82} es hidrógeno; R^{83} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, metilo o trifluorometilo; y R^{93} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno. En una realización, L_4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; R^{81} es hidrógeno; R^{82} es hidrógeno; R^{92} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, metilo o trifluorometilo; R^{94} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno; y R^{93} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, cloro, trifluorometilo o metoxi, más preferentemente flúor. En una realización, L_4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; R^{81} es hidrógeno; R^{82} es hidrógeno; R^{92} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, metilo o trifluorometilo; R^{93} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno; y R^{94} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, metilo o trifluorometilo; R^{93} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno; y R^{94} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, más preferentemente flúor. En una realización, L_4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$; R^{81} es hidrógeno; R^{82} es hidrógeno; R^{92} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno; R^{93} es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, más preferentemente flúor, cloro, trifluorometilo o metoxi; y R^{94} es hidrógeno,

flúor o cloro; a condición de que, sin embargo, cuando L_4 sea $-C(O)-$ y R^{94} sea flúor o cloro, R^{93} no sea hidrógeno. En una realización, L_4 es $-CH_2CH_2-$; R^{81} es hidrógeno; R^{82} es hidrógeno; R^{92} , R^{94} , R^{93} y R^{96} son hidrógeno; y R^{93} es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente hidrógeno o flúor. En una realización, L_4 es $-C(O)-$; R^{81} es hidrógeno; R^{82} es hidrógeno; R^{92} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno; R^{93} es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor, cloro, trifluorometilo o metoxi y R^{94} es hidrógeno, flúor o cloro.

En una realización de compuestos de fórmula III, R^{83} es pirrolidina, morfolina, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o bencimidazol, en la que R^{83} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilamino, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ y $-S(O)_2R^{41}$, preferentemente en la que R^{83} está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor o cicloalquilamino, más preferentemente flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o morfolina.

En una realización de compuestos de fórmula III, L_4 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-C(O)-$; R^{81} es hidrógeno, flúor, cloro, $-CN$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido con flúor, preferentemente hidrógeno, cloro, metilo o $-CN$; R^{82} es hidrógeno; y R^{83} es pirrolidina, morfolina, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o bencimidazol, en la que R^{83} está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor o cicloalquilamino, preferentemente flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o morfolina.

En una realización de compuestos de fórmula III, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

Piridin-3-ilmetil-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0094),
 (5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0095),
 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0096),
 [1-(4-Metanosulfonil-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0097),
 (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0099),
 3,4-Dicloro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0100),
 2-Cloro-4-fluoro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0101),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (P-0102),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (P-0103),
 2-Metoxi-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida (P-0104),
 N-[5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida (P-0105),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido pirazin-2-carboxílico (P-0106),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico (P-0107),
 6-Metil-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-nicotinamida (P-0108),
 4-Fluoro-3-metil-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0109),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (P-0110),
 3-Cloro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0111),
 4-Fluoro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-benzamida (P-0112),
 N-[5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-benzamida (P-0113),
 N-[5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-benzamida (P-0114),
 3-Cloro-4-fluoro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0115),
 3,4-Difluoro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0116),
 2-Cloro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0117),
 5-Fluoro-2-metil-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0118),
 2-Fluoro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0119),
 3-Metoxi-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0120),
 3-Fluoro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0121),
 3-Metil-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0122),
 2-Cloro-N-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida (P-0123),
 ((R)-1-Fenil-etil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0125),
 (3-Morfolin-4-il-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0126),
 [1-(2-Fluoro-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0127),
 [2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0128),
 (3-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0129),
 (1-Metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0130),
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0131),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil]-amina (P-0181),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil]-amina (P-0182),
 (3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0183),
 (2-Cloro-6-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0210),
 Fenetil-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0211),
 (2,4-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0212),

- (2-Fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0213**),
 (3-Bromo-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0214**),
 (2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0215**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0216**),
 5 (2-Metil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0217**),
 (1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0218**),
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0219**),
 (1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0220**),
 (2-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0221**),
 10 (5-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0222**),
 (3-Fluoro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0223**),
 (6-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0224**),
 (4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0225**),
 15 [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0226**),
 (3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0227**),
 (6-Morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0228**),
 (3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0229**),
 (5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0230**),
 (3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0235**),
 20 3-[6-[(3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0256**),
 3-[6-(4-Cloro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0257**),
 (2,4-Difluoro-3-[[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-fenil)-amida de ácido propano-1-
 sulfónico (**P-0258**),
 25 (3-[[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido propano-
 1-sulfónico (**P-0259**),
 3-[6-(4-Trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0269**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (**P-0270**),
 3-[6-(2-Fluoro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0271**),
 (2-Fluoro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0272**),
 30 3-[6-[(6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0273**),
 3-[6-(2-Trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0274**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0275**),
 [5-(5-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0276**),
 3-[6-(2,6-Difluoro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0277**),
 35 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina (**P-0278**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0279**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0280**),
 3-[6-(2-Cloro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0281**),
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0282**),
 40 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0283**),
 3-[6-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0284**),
 (2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0285**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0286**),
 3-[6-[(2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0287**),
 45 (2-Etoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0288**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0296**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0297**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina (**P-0298**),
 3-[6-(2,5-Difluoro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0299**),
 50 3-[6-(2-Trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0321**),
 [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-0322**),
 3-[6-(2-Etoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0323**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0324**),
 [5-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0325**),
 55 [5-(5-Metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0326**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0327**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0328**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0329**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0330**),
 60 [5-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0331**),
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0332**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0333**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0334**),
 (2-Metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0336**),
 65 3-[6-(2-Metoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0337**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-difluorometoxi-bencil)-amina (**P-0338**),

- 3-[6-(2-Difluorometoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0339**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0340**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0341**),
 (2,4-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0342**),
 5 (3-Fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0343**),
 (2-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0344**),
 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0345**),
 (3-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0346**),
 (2-Morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0347**),
 10 (4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0348**),
 (2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0349**),
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0350**),
 (2,3-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0351**),
 (2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0352**),
 15 Dimetil-(5-{[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil})-pirimidin-2-il)-amina (**P-0353**),
 (3-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0354**),
 (5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0355**),
 (3,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0356**),
 (2-Propoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0357**),
 20 (2-Morfolin-4-il-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0358**),
 (2-Cloro-3-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0359**),
 (2-Fluoro-6-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0360**),
 [2-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-bencil]-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0361**),
 (2,3-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0362),
 25 (2-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0363**),
 (2-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0364**),
 (2-Fluoro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0365**),
 (5-Fluoro-2-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0366**),
 (2-Difluorometoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0367**),
 30 (2-Fluoro-4-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0368**),
 [2-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0369**),
 (2,6-Dimetoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0370**),
 (2-Fluoro-5-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0371**),
 (4-Fluoro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0372**),
 35 (3-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0373**),
 (6-Ciclopentiloxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0374**),
 (5-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0375**),
 [5-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0376**),
 (2-Fluoro-3-{[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
 40 (**P-0377**),
 (2,5-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0380**),
 Pirimidin-5-ilmetil-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0381**),
 (5-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0382**),
 (2-Etil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0383**),
 45 2,2-Dimetil-N-(3-{[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil})-piridin-2-il)-propionamida (**P-0384**),
 Metil-(3-{[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil})-piridin-2-il)-amina (**P-0385**),
 Metil-(5-{[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil})-pirimidin-2-il)-amina (**P-0386**),
 (2-Cloro-4-metanosulfonil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0387**),
Posiblemente se añada (P-0388),
 50 (5-Fluoro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0397**),
 Dimetil-(3-{[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil})-piridin-2-il)-amina (**P-0399**),
 (5-Cloro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0400**),
 (2-Metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0401**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0409**),
 55 1-(3-Fluoro-fenil)-3-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-urea (**P-0412**), y todas las sales, profármacos,
 tautómeros e isómeros de los mismos.

En una realización, un compuesto es:

- (4-Cloro-bencil)-[6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina (**P-0092**),
 (4-Morfolin-4-ilmetil-bencil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0093**),
 60 (2-Metoxi-etil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0098),
 [4-Cloro-1-etil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina (**P-0166**),
 ((2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0398**); o
 cualquier sal, profármaco, tautómero e isómero de los mismos.

En ciertas realizaciones de los compuestos anteriores se excluyen compuestos en los que N (excepto cuando N sea un átomo del anillo de heteroarilo), O o S estén unidos a un carbono que también esté unido a N (excepto cuando N sea un átomo del anillo de heteroarilo), O o S, excepto cuando el carbono forme un doble enlace con uno de los heteroátomos, tales como en una amida, ácido carboxílico y similares; o cuando N (excepto cuando N sea un átomo del anillo de heteroarilo), O, C(S), C(O) o S(O)_n (n es 0-2) estén unidos a un carbono de alqueno de un grupo alqueno o unidos a un carbono de alquino de un grupo alquino; por consiguiente, en ciertas realizaciones se excluyen compuestos que incluyen enlaces tales como los siguientes: -NR-CH₂-NR-, -O-CH₂-NR-, -S-CH₂-NR-, -NR-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -S-CH₂-O-, -NR-CH₂-S-, -O-CH₂-S-, -S-CH₂-S-, -NR-CH=CH-, -CH=CH-NR-, -NR-C≡C-, -C≡C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)_{0,2}-CH=CH-, -CH=CH-S(O)_{0,2}-, -S(O)_{0,2}-C≡C-, -C≡C-S(O)_{0,2}-, -C(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-, -C≡C-C(O)- o -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)- o -C(S)-C≡C-,

En referencia a los compuestos en el presente documento, la memoria descriptiva de un compuesto o grupo de compuestos incluye sales farmacéuticamente aceptables de tal(es) compuesto(s), y todos los estereoisómeros, a menos que se indique claramente lo contrario. En referencia a compuestos de fórmula II, se entiende que tal referencia incluye compuestos de fórmulas IIa, IIb, IIc, IIg y IIp, y todas las sub-realizaciones de las mismas.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por c-kit en un sujeto animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales para deportes, animales de interés comercial tales como ganado vacuno, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad de c-kit anormal (por ejemplo, actividad de cinasas). Los usos de la invención implican administrar al sujeto que padece o en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-kit una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o fórmula III, y todas las sub-realizaciones de las mismas. La enfermedad mediada por c-kit está seleccionada del grupo que consiste en tumores malignos, que incluyen tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, que incluyen asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante e hipereosinofilia.

En un aspecto relacionado, los compuestos de fórmula II o fórmula III, y todas las sub-realizaciones de las mismas, pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por c-kit seleccionada del grupo que consiste en tumores malignos, que incluyen tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante e hipereosinofilia.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por c-fms en un sujeto animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales para deportes, animales de interés comercial tales como ganado vacuno, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad de c-fms anormal (por ejemplo, actividad de cinasas). Los usos de la invención implican administrar al sujeto que padece o en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-fms una cantidad eficaz de compuesto de fórmula II o fórmula III, y todas las sub-realizaciones de las mismas. En una realización, la enfermedad mediada por c-fms está seleccionada del grupo que consiste en trastornos inmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y rechazo de trasplante; enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, síndrome inflamatorio del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción de hueso, que incluyen osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por residuos de desgaste y metástasis de cáncer al hueso; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética) e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, que incluyen esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, que incluye dolor de huesos; y cánceres, que incluyen mieloma múltiple, leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crónica (LMC), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis.

En un aspecto relacionado, los compuestos de fórmula II o fórmula III, y todas las sub-realizaciones de las mismas, pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por c-fms seleccionada del grupo que consiste en trastornos inmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y rechazo de trasplante; enfermedades inflamatorias, que incluyen osteoartritis, síndrome inflamatorio del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción de hueso, que incluyen osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por residuos de desgaste y metástasis de cáncer al hueso; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética) e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, que incluyen esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, que incluye dolor de huesos; y cánceres, que incluyen mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en procedimientos para tratar, en un sujeto animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales para deportes, animales de interés comercial tales como ganado vacuno, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), una enfermedad o afección mediada por c-fms y c-kit, por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad de c-fms y actividad c-kit anormales (por ejemplo, actividad de cinasas). Los usos de la invención implican administrar al sujeto que padece o en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-fms y c-kit una cantidad eficaz de compuesto de fórmula II o fórmula III, y todas las sub-realizaciones de las mismas. En una realización, la afección mediada por c-fms y c-kit está seleccionada del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mastocitosis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores de mastocitos caninos, metástasis de cáncer al hueso u otros tejidos, enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis, hipertrofia renal, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, osteoartritis, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, aterosclerosis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, lipólisis, hipereosinofilia, osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por residuos de desgaste, endometriosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio, dolor crónico y dolor de huesos.

En un aspecto relacionado, los compuestos de fórmula II o fórmula III, y todas las sub-realizaciones de las mismas, pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por c-fms y c-kit seleccionada del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mastocitosis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores de mastocitos caninos, metástasis de cáncer al hueso u otros tejidos, enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis, hipertrofia renal, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, osteoartritis, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, aterosclerosis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, lipólisis, hipereosinofilia, osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por residuos de desgaste, endometriosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio, dolor crónico y dolor de huesos.

En realizaciones particulares, el compuesto tiene una CI_{50} inferior a 100 nM, inferior a 50 nM, inferior a 20 nM, inferior a 10 nM o inferior a 5 nM como se determina en un ensayo de actividad de cinasas generalmente aceptado. En ciertas realizaciones, la selectividad del compuesto es de forma que el compuesto es al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces o 100 veces más activo en c-kit que en Ret, PDGF, o tanto Ret como PDGF. En ciertas realizaciones, la

selectividad del compuesto es de forma que el compuesto es al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces o 100 veces más activo en c-kit que en c-fms. En ciertas realizaciones, la selectividad del compuesto es de forma que el compuesto es al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces o 100 veces más activo en c-fms que en c-kit. En ciertas realizaciones, el compuesto tiene en combinación cada par de actividad (por ejemplo, CI_{50}) y/o selectividad como se ha especificado en este párrafo.

En realizaciones particulares, el compuesto tiene una CI_{50} inferior a 100 nM, inferior a 50 nM, inferior a 20 nM, inferior a 10 nM o inferior a 5 nM como se determina en un ensayo de actividad de cinasas generalmente aceptado para actividad de cinasas c-kit, c-fms, o tanto c-kit como c-fms. En ciertas realizaciones, la selectividad del compuesto es de forma que el compuesto es al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces o 100 veces más activo en c-kit, c-fms, o tanto c-kit como c-fms que en Ref, PDGF, o tanto Ret como PDGF.

En realizaciones particulares, el compuesto tiene una CI_{50} inferior a 100 nM, inferior a 50 nM, inferior a 20 nM, inferior a 10 nM o inferior a 5 nM como se determina en un ensayo de actividad de cinasas generalmente aceptado para actividad de cinasas c-kit, c-fms, o tanto c-kit como c-fms, y adicionalmente tiene una CI_{50} inferior a 100 nM, inferior a 50 nM, inferior a 20 nM, inferior a 10 nM o inferior a 5 nM como se determina en un ensayo de actividad de cinasas generalmente aceptado para al menos una de la actividad de cinasas HGK, TrkA o TrkB.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o fórmula III y todas las sub-realizaciones de las mismas y al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, que incluye combinaciones de cualesquiera dos o más compuestos de fórmula II o fórmula III. La composición puede incluir adicionalmente uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, que pueden incluir uno o más compuestos de fórmula II o fórmula III.

En un aspecto, la invención proporciona tratar un cáncer administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye un compuesto de fórmula II o fórmula III, en combinación con una o varias de otras terapias o procedimientos médicos eficaces en el tratamiento del cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen terapia contra el cáncer adecuada (por ejemplo, farmacoterapia, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento con radiación, calentamiento por hipertermia, trasplante de médula ósea o de citoblastos). En un aspecto, la una o más terapias contra el cáncer adecuadas o los procedimientos médicos están seleccionados de tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), tratamiento con radiación (por ejemplo, rayos X, rayos γ , o haz de electrones, protones o partículas α), calentamiento por hipertermia (por ejemplo, ablación por microondas, ultrasonidos, radiofrecuencia), terapia con vacuna (por ejemplo, vacuna para el carcinoma hepatocelular del gen AFP, vacuna para el vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna para cáncer de mama de secreción de GM-CSF alógeno, vacunas de péptidos de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, factor de necrosis tumoral alfa para adenovirus 5), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, motexafina luteo), cirugía, y trasplante de médula ósea y citoblastos.

En un aspecto, la invención proporciona tratar un cáncer administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye un compuesto de fórmula II o fórmula III, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados. En un aspecto, el uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados están seleccionados de un agente alquilante, que incluye, pero no se limitan a, adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfano, carboplatino, carbocina, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfano, irofulvenol, lomustina, mecloretamina, melfalan, oxaliplatino, piposulfano, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y treosulfano; un antibiótico, que incluye, pero no se limita a, bleomicina, dactinomina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; un antimetabolito, que incluye, pero no se limita a, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, ftorafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina y trimetrexato; una inmunoterapia, que incluye, pero no se limita a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y 90Y-ibritumomab tiuxetano; una hormona o antagonista de hormona, que incluye, pero no se limita a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, que incluye, pero no se limita a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; un retinoide, que incluye, pero no se limita a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, que incluye, pero no se limita a, etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, que incluye, pero no se limita a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, que incluye, pero no se limita a, amsacrina, edotecarina, exatecan, irinotecan (también el metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecan, topotecan y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de cinasas, que incluye, pero no se limita a, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, sorafenib, maleato de sunitinib; AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina) y vatalanib; un inhibidor de la transducción de señales elegido como diana que incluye, pero no se limita a, bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de la respuesta biológica, que incluye, pero no se limita a, imiquimod, interferón- α e interleucina-2; y otros quimioterapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a 3-AP (tiosemicarbazona de 3-amino-2-

carboxialdehído), aminoglutetimida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, E7389, ixabepilona, procarbazona, sulindac, temsirolimus, tipifarnib. Preferentemente, el procedimiento para tratar un cáncer implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de fórmula II, fórmula III o fórmula IV en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab o erlotinib.

En otro aspecto, la invención proporciona el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en un mamífero administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o fórmula III, un profármaco de tal compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. El compuesto puede estar solo o puede ser parte de una composición.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona kits que incluyen una composición como se describe en el presente documento. En realizaciones particulares, la composición está envasada, por ejemplo, en un vial, botella, matraz, que puede estar adicionalmente envasado, por ejemplo, dentro de una caja, sobre o bolsa; la composición está aprobada por la Agencia Estadounidense del Medicamento o agencia reguladora similar para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; la composición está aprobada para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por c-kit- y/o c-fms; el kit de la invención incluye instrucciones escritas sobre el uso y/u otra indicación de que la composición es adecuada o está aprobada para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por c-kit y/o c-fms; la composición está envasada en forma de dosis unitaria o dosis única, por ejemplo, píldoras de dosis única, cápsulas, o similares.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona modular la actividad de c-kit o c-fms poniendo en contacto c-kit o c-fms con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o fórmula III y todas las sub-realizaciones de las mismas activo en c-kit y/o c-fms (tales como los compuestos desarrollados usando procedimientos descritos en el presente documento). El compuesto se proporciona preferentemente a un nivel suficiente para modular la actividad de c-kit o c-fms al menos el 10 %, más preferentemente al menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o superior al 90 %. En muchas realizaciones, el compuesto estará a una concentración de aproximadamente 1 μ M, 100 μ M o 1 mM, o en un intervalo de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 μ M, 100-500 μ M o 500-1000 μ M. En realizaciones particulares, la puesta en contacto se lleva a cabo *in vitro*.

Aspectos y realizaciones adicionales serán evidentes de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

30 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Como se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones:

“Halo” y “halógeno” se refieren a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

“Hidroxilo” e “hidroxi” se refieren al grupo -OH.

“Tiol” se refiere al grupo -SH.

“Alquilo inferior” solo o en combinación significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) que incluye un alquilo de cadena lineal o alquilo ramificado. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificado está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. En muchas realizaciones, un alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6, 1-4 ó 1-2 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, y similares. “Alquilo inferior opcionalmente sustituido” indica alquilo inferior que está independientemente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3, sustituyentes unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, “alquilo inferior sustituido con flúor” indica un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, tales como perfluoroalquilo, en el que preferentemente el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor, también 1, 2 ó 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, cuando alquilo opcionalmente sustituido es un grupo R de un resto tal como -OR, -NHR, -C(O)NHR, y similares, la sustitución del grupo R alquilo es de forma que la sustitución del carbono del alquilo unido a cualquier -O-, -S- o -N- del resto (excepto cuando -N- sea un átomo del anillo de heteroarilo) excluye sustituyentes que producirían que cualquier -O-, -S- o -N- del sustituyente (excepto cuando -N- sea un átomo del anillo de heteroarilo) se uniera al carbono de alquilo unido a cualquier resto -O-, -S- o -N- del resto.

“Cicloalquilo” se refiere a sistemas de anillo de carbono saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y similares. Un “cicloalquilo sustituido” es un cicloalquilo que está independientemente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3, sustituyentes unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que tiene de 5 a 10 átomos en el que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con heteroátomos de O, S o N, y están opcionalmente condensados con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros de anillo. Heterocicloalquilo también pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfínico, sulfónico y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Heterocicloalquilo también pretende incluir compuestos en los que uno de los carbonos del anillo está sustituido con oxo, es decir, el carbono de anillo es un grupo carbonilo, tal como lactonas y lactamas. El punto de unión del anillo de heterocicloalquilo está en un átomo de carbono o de nitrógeno de forma que se retenga un anillo estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo y dihidroindolilo. Un “heterocicloalquilo sustituido” es un heterocicloalquilo que está independientemente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3, sustituyentes unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

“Ariolo” solo o en combinación se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene hidrocarburos aromáticos tales como fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente condensados con un cicloalquilo de preferentemente 5-7, más preferentemente 5-6, miembros de anillo. Un “arilo sustituido” es un arilo que está independientemente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3, sustituyentes unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

“Heteroarilo” solo o en combinación se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos de anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, incluso más preferentemente 1-2, heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. Heteroarilo también pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfínico, sulfónico y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o de nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo de heteroarilo de forma que se produzca un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinoxalilo, indolizino, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazinilo, furanilo, benzofurilo e indolilo. “Heteroarilo que contiene nitrógeno” se refiere a heteroarilo en el que cualquier heteroátomo es N. Un “heteroarilo sustituido” es un heteroarilo que está independientemente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3, sustituyentes unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

“Alcoxi inferior” indica el grupo $-OR^z$ en el que R^z es alquilo inferior. “Alcoxi inferior sustituido” indica alcoxi inferior en el que R^z es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en el presente documento unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Preferentemente, la sustitución de alcoxi inferior es con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, también 1, 2 ó 3 sustituyentes. Por ejemplo, “alcoxi inferior sustituido con flúor” indica alcoxi inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de flúor, en el que preferentemente el alcoxi inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor, también 1, 2 ó 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones en alcoxi están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alcoxi es tal que -O-, -S- o -N- (excepto cuando N sea un átomo del anillo de heteroarilo) no están unidos al carbono de alquilo unido al alcoxi -O-. Además, si alcoxi se describe como sustituyente de otro resto, el oxígeno de alcoxi no está unido a un átomo de carbono que está unido a un -O-, -S- o -N- del otro resto (excepto cuando N sea átomo del anillo de heteroarilo), o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

“Alquiltio inferior” indica el grupo $-SR^{aa}$ en el que R^{aa} es alquilo inferior. “Alquiltio inferior sustituido” indica alquiltio inferior en el que R^{aa} es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en el presente documento unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Preferentemente, la sustitución de alquiltio inferior es con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, también 1, 2 ó 3 sustituyentes. Por ejemplo, “alquiltio inferior sustituido con flúor” indica alquiltio inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de flúor, en el que preferentemente el alquiltio inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor, también 1, 2 ó 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones en alquiltio están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alquiltio es tal que -O-, -S- o -N- (excepto cuando N sea átomo del anillo de heteroarilo) no están unidos al carbono de alquilo unido al alquiltio -S-. Además, si alquiltio se describe como sustituyente de otro resto, el azufre de alquiltio no está unido a un átomo de carbono que está unido a un -O-, -S- o -N- del otro resto (excepto cuando N sea un átomo del anillo de heteroarilo), o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

“Mono-alquilamino” indica el grupo $-NHR^{bb}$ en el que R^{bb} es alquilo inferior. “Di-alquilamino” indica el grupo $-NR^{bb}R^{cc}$ en el que R^{bb} y R^{cc} son independientemente alquilo inferior. “Cicloalquilamino” indica el grupo $-NR^{dd}R^{ee}$ en el que R^{dd} y R^{ee} se combinan con el nitrógeno para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en el que el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como -O-, -N- o -S-, y también puede estar adicionalmente sustituido con alquilo inferior. Ejemplos de heterocicloalquilo de 5-7 miembros incluyen, pero no se limitan a, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina y tiomorfolina. Aunque se entiende que cuando mono-alquilamino, di-alquilamino o cicloalquilamino son sustituyentes en otros restos que están unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, el nitrógeno de mono-alquilamino, di-alquilamino o cicloalquilamino como sustituyentes no está unido a un átomo de carbono que está unido a un -O-, -S- o -N- del otro resto.

Como se usa en el presente documento, el término enfermedad o afección mediada por c-kit se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de c-kit afecta el desarrollo y/o evolución de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación de c-kit altera el desarrollo, evolución y/o síntomas. Por ejemplo, las mutaciones en el gen c-kit tales como las mutaciones W42, Wv y W41 informadas por Herbst y col. (J. Biol. Chem., 1992, 267: 13210-13216) confieren características fenotípicas graves, intermedias y suaves, respectivamente. Estas mutaciones atenúan la actividad intrínseca de tirosina cinasas del receptor a diferentes grados y son modelos para el efecto de modulación de actividad de c-kit. Una enfermedad o afección mediada por c-kit incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de c-kit proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en el que el tratamiento con inhibidores de c-kit, que incluyen compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o en riesgo de la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, el término enfermedad o afección mediada por c-fms se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de c-fms afecta el desarrollo y/o evolución de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación de c-fms altera el desarrollo, evolución y/o síntomas. Por ejemplo, el ratón mutante *Csflr/Csflr* de Dai y col. (Blood, 2002, 99: 111-120) que carece de c-fms es un modelo animal para enfermedades o afecciones en las que se ha abolido la actividad de c-fms. Una enfermedad o afección mediada por c-fms incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de c-fms proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento con inhibidores de c-fms, que incluyen compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o en riesgo de la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una formulación adecuada para administración a un sujeto animal previsto para fines terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que harían que un médico razonablemente prudente evitara la administración del material a un paciente, teniendo en cuenta la enfermedad o afecciones que van a tratarse y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que un material tal sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

En el presente contexto, los términos "terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" indican que los materiales o cantidad de material es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término "modulando" o "modular" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada a una biomolécula particular tal como c-kit o c-fms. Por ejemplo, un agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima.

El término "actividad de c-kit" se refiere a una actividad biológica de c-kit, que incluye particularmente la actividad de cinasas. El término "actividad de c-fms" se refiere a una actividad biológica de c-fms, que incluye particularmente actividad de cinasas.

I. General

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula III en la que R⁸¹ es cloro y todas las sub-realizaciones de la misma, que son inhibidores de c-kit, c-fms, o tanto c-kit como c-fms, y al uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades que están mediadas por c-kit, c-fms, o tanto c-kit como c-fms.

40 Enfermedades a modo de ejemplo asociadas a c-kit

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para tratar trastornos relacionados con c-kit, por ejemplo, enfermedades relacionadas con la transducción de señales de cinasas reguladas por incremento, que incluye trastornos proliferativos de células, trastornos fibróticos y trastornos metabólicos, entre otros. Como se describe en más detalle más adelante y en Lipson y col., documento U.S. 20040002534 (solicitud de EE.UU. 10/600.868 presentada el 23 de junio de 2003), los trastornos proliferativos de células que pueden tratarse por la presente invención incluyen cánceres, y trastornos proliferativos de mastocitos.

La presencia de c-kit también se ha asociado a varios tipos de cánceres diferentes. Además, la asociación entre anomalías en c-kit y enfermedad no está limitada a cáncer. Como tal, c-kit se ha asociado a tumores malignos, que incluyen tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, que incluyen asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante e hipereosinofilia.

Enfermedades a modo de ejemplo asociadas a c-fms

La presencia de c-fms se ha asociado a varios tipos de enfermedades diferentes. Como tal, c-fms se ha asociado a trastornos inmunitarios, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y rechazo de trasplante; enfermedades inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, síndrome inflamatorio del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción de hueso, que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por residuos de desgaste y metástasis de cáncer al hueso; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética) e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, que incluye, pero no se limita a, dolor de huesos; y cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis.

20 Enfermedades a modo de ejemplo asociadas a TrkA y TrkB

TrkA: Cinasa TrkA diana (es decir, tirosina cinasa neurotrófica, receptor, tipo 1) es una tirosina cinasa de 140 kDa codificada por el cromosoma 1q21-q22 (símbolo: NTRK1). Los inhibidores de TrkA pueden ser útiles en el tratamiento de dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático), cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia mieloide, cáncer pancreático), artritis, trastornos alérgicos (por ejemplo, asma), retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis.

TrkB: Cinasa TrkB diana (es decir, tirosina cinasa neurotrófica, receptor, tipo 2) es una tirosina cinasa de 145 kDa codificada por el cromosoma 9q22.1 (símbolo: NTRK2). Los inhibidores de TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de diversos cánceres y sus metástasis (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, tumores de Wilm, neuroblastoma y cáncer pancreático) y diversas neuropatías (por ejemplo, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, mielitis transversa y encefalitis).

Enfermedades a modo de ejemplo asociadas a HGK

HGK: Cinasa HGK diana (es decir, cinasa similar a cinasa progenitora hematopoyética/cinasa del centro geminal, también conocida como proteína cinasa cinasa cinasa cinasa 4 activada por mitógeno) es una serina/treonina cinasa de 130 kDa codificada por el cromosoma 2q11.2-q12 (símbolo: MAP4K4). Los inhibidores de HGK pueden ser útiles en el tratamiento de indicaciones metabólicas, que incluyen re-sensibilizar células adiposas y de músculo a insulina, mejorar la patología en adipocitos, mejorar la patología en células de músculo y diabetes tipo II; una amplia variedad de indicaciones de oncología, que incluyen bloquear la migración, invasión y metástasis en muchos tipos de tumores diferentes; y enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos T.

V. Técnicas de síntesis orgánica

Existe en la materia una amplia matriz de técnicas de síntesis orgánica para cumplir el reto de construir posibles moduladores. Muchos de estos procedimientos de síntesis orgánica se describen en detalle en fuentes de referencia convencionales usadas por aquellos expertos en la materia. Un ejemplo de una referencia tal es March, 1994, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, Nueva York, McGraw Hill. Así, las técnicas útiles para sintetizar un posible modulador de la función de cinasas están fácilmente disponibles para aquellos expertos en la materia de la síntesis química orgánica.

VI. Formas alternativas de compuestos o derivados

Formas alternativas o derivados, tales como (a) isómeros, profármacos y metabolitos activos (b) tautómeros, estereoisómeros, regioisómeros y formas solvatadas (c) profármacos y metabolitos (d) sales farmacéuticamente aceptables y (e) formas polimórficas se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número US 2007/0032519.

VII. Administración

Los procedimientos y compuestos se usarán normalmente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. En este contexto, los términos "sujeto", "sujeto animal" y similares se refieren a vertebrados humanos y no humanos, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, animales para deportes y comerciales, por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, roedores y mascotas, por ejemplo, caninos y felinos. Una descripción de posibles procedimientos y

vías de administración puede encontrarse, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número US 2007/0032519.

Ejemplos

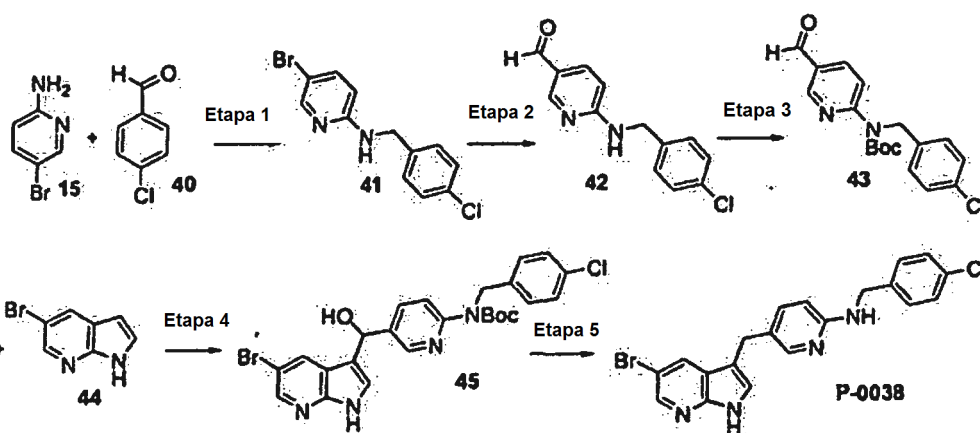
A continuación se describen varios ejemplos, tanto ilustrativos como no, según la presente invención. En la mayoría de los casos también podrían usarse técnicas alternativas. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos. A menos que se mencione específicamente lo contrario, en los casos en los que un número de compuesto no esté precedido por una "P-" (por ejemplo, "P-0001") en la sección de ejemplos, el nombre y/o enumeración del compuesto no está relacionado con el nombre y/o enumeración empleado en otras secciones de la presente solicitud. De manera similar, la estructura y el nombre de sustituyentes y la enumeración dentro de los ejemplos son independientes de la estructura y el nombre de sustituyentes y la enumeración en secciones anteriores de la presente solicitud, a menos que se indique claramente de otro modo.

En los siguientes ejemplos se entiende que los disolventes y reactivos usados o sugeridos no son limitantes, y pueden estar sustituidos apropiadamente con disolventes y reactivos conocidos para aquellos expertos en la materia. Los productos de reacción pueden aislarse por medios conocidos en la técnica, tales como extracción con un disolvente adecuado, precipitación en un disolvente adecuado, cromatografía usando un sistema de disolventes adecuado, que incluye cromatografía en columna de gel de sílice, HPLC, CCF preparativa, y similares. Procedimientos a modo de ejemplo para la síntesis de compuestos de la presente invención pueden encontrarse en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número US 2007/0032519. El núcleo de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina de los compuestos descritos en los **ejemplos también pueden denominarse 7-azaindol en los ejemplos.**

20 **Ejemplo 1: Síntesis de [5-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-bencil)-amina (P-0038)**

Se sintetizó [5-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-bencil)-amina **P-0038** en 5 etapas a partir de la 2-amino-5-bromopiridina **15** comercialmente disponible como se muestra en el Esquema 19.

Esquema 19



25

Etapa 1 - Síntesis de (5-bromo-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-amina (41)

A 2-amino-5-bromopiridina (**15**, 6,10 g, 0,0352 moles) en tolueno (90,0 ml) se añadieron 4-clorobenzaldehído (**40**, 5,00 g, 0,0356 moles), ácido trifluoroacético (8,0 ml, 0,10 moles) y trietilsilano (16,5 ml, 0,103 moles). La reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo en bruto se cristalizó con acetato de etilo dando el compuesto (**41**, 6,8 g, 65,4 %).

30

Etapa 2 - Síntesis de 6-(4-cloro-bencilamino)piridin-3-carbaldehído (42)

A (5-bromo-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-amina (**41**, 10,00 g, 0,03360 moles) en tetrahidrofurano (400,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió n-butil-litio (17,5 ml, 2,00 M en ciclohexano). Después de 90 minutos se añadió *tert*-butil-litio (42,00 ml, 1,70 M en hexano) a la reacción. Después de 80 minutos se añadió N,N-dimetilformamida (6,9 ml, 0,089 moles) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando el compuesto en bruto, que se cristalizó en *tert*-butoxil metil éter proporcionando el compuesto (**42**, 7,66 g, 92,2 %).

40

Etapa 3 - Síntesis de éster terc-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico (43)

A 6-(4-cloro-bencilamino)-piridin-3-carbaldehído (**42**, 2,00 g, 8,11 mmoles) en diclorometano (20,0 ml) se añadieron trietilamina (1,70 ml, 12,2 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,00 g, 9,16 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (52,3 mg, 0,43 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto (**43**, 2,50 g, 89,3 %).

Etapa 4 - Síntesis de éster terc-butílico de ácido {5-[(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-carbámico (45)

A 5-bromo-7-azaindol (**44**, 198,0 mg, 1,01 mmoles) en metanol (30,0 ml, 0,741 moles) se añadieron éster *terc*-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico (**43**, 355,0 mg, 1,02 mmoles) e hidróxido potásico (80,0 mg, 1,42 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 8 % de metanol en diclorometano dando el compuesto (**45**, 200,0 mg, 36,8 %).

Etapa 5 - Síntesis de [5-(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-bencil)-amina (P-0038)

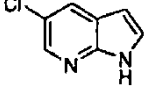
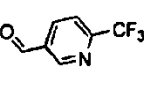
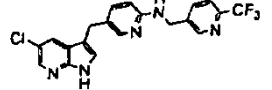
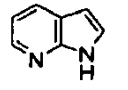
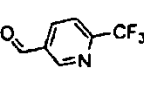
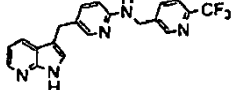
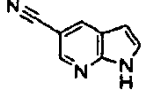
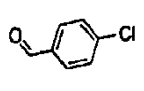
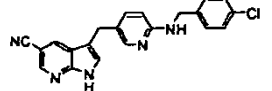
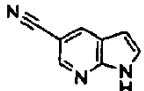
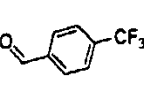
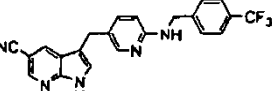
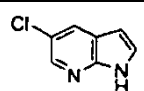
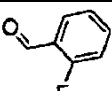
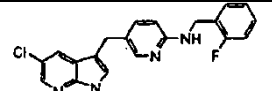
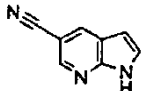
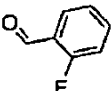
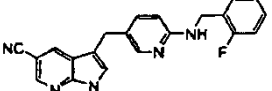
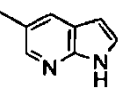
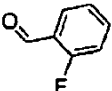
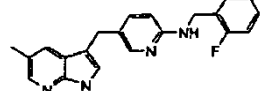
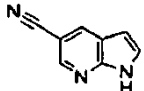
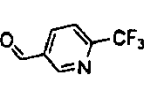
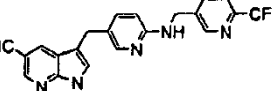
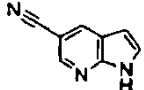
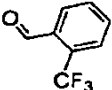
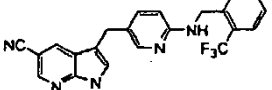
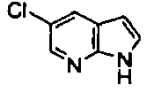
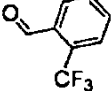
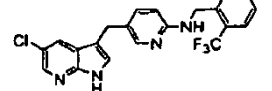
A éster *terc*-butílico de ácido {5-[(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-carbámico (**45**, 180,0 mg, 0,33 mmoles) en acetonitrilo (30,0 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (2,0 ml, 0,026 moles) y trietilsilano (4,0 ml, 0,025 moles). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10 % de metanol en diclorometano dando el compuesto (**P-0038**, 120 mg, 85,2 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 427,2, 429,2$.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 19, sustituyendo opcionalmente el 4-clorobenzaldehído **40** con un aldehído apropiado en la Etapa 1 y sustituyendo opcionalmente el 5-bromo-7-azaindol **44** con un azaindol apropiado en la Etapa 4. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

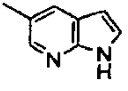
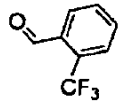
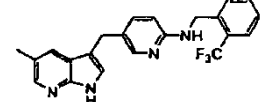
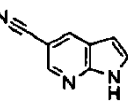
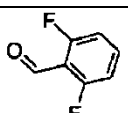
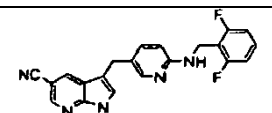
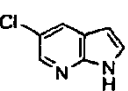
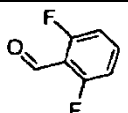
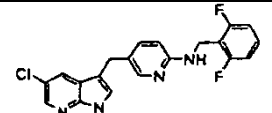
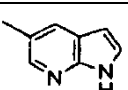
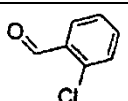
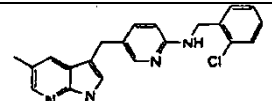
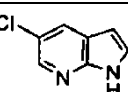
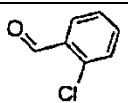
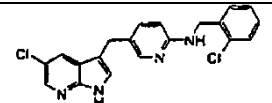
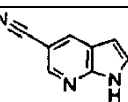
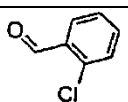
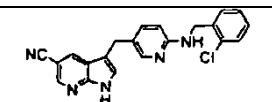
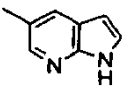
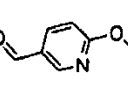
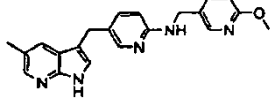
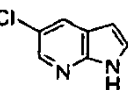
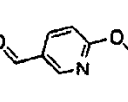
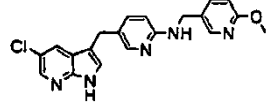
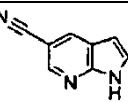
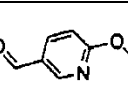
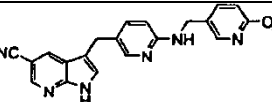
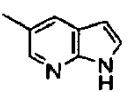
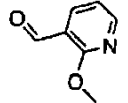
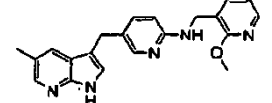
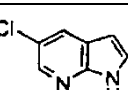
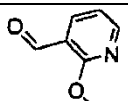
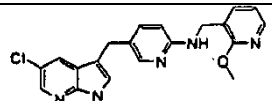
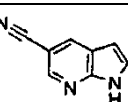
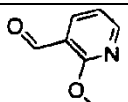
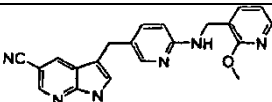
[5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0181**),
 [5-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0182**),
 3-[6-(4-Cloro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0257**),
 3-[6-(4-Trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0269**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (**P-0270**),
 3-[6-(2-Fluoro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0271**),
 (2-Fluoro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0272**),
 3-[6-[(6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0273**),
 3-[6-(2-Trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0274**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0275**),
 [5-(5-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0276**),
 3-[6-(2,6-Difluoro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0277**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina (**P-0278**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0279**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0280**),
 3-[6-(2-Cloro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0281**),
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0282**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0283**),
 3-[6-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0284**),
 (2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0285**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0286**),
 3-[6-[(2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0287**),
 (2-Etoxi-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0288**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0296**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0297**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina (**P-0298**),
 3-[6-(2,5-Difluoro-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0299**),
 3-[6-(2-Trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0321**),
 [5-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-0322**),
 3-[6-(2-Etoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0323**),
 [5-(5-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0325**),
 [5-(5-Metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0326**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0327**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0328**),
 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0329**),

- 5 (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0330**),
 [5-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0331**),
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0332**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0333**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0334**),
 (2-Metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0336**),
 3-[6-(2-Metoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0337**),
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0340**), y
 (2,6-Difluoro-bencil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0341**).

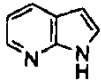
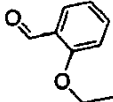
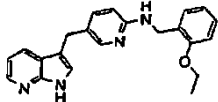
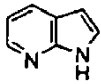
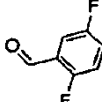
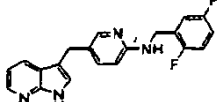
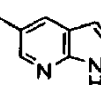
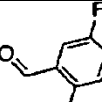
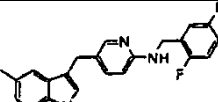
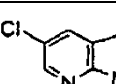
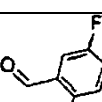
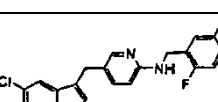
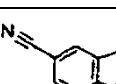
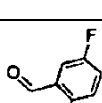
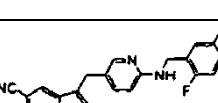
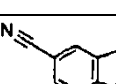
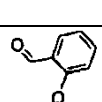
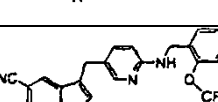
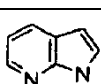
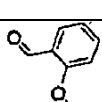
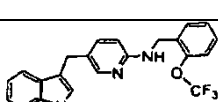
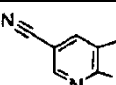
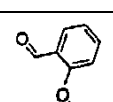
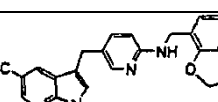
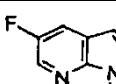
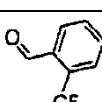
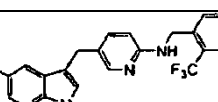
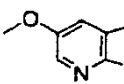
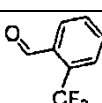
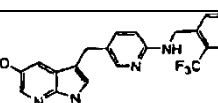
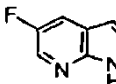
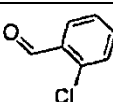
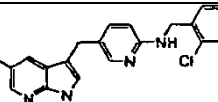
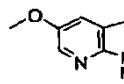
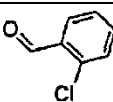
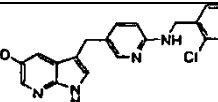
10 La siguiente tabla indica el aldehído usado en la Etapa 1 en la columna 3 y el azaindol usado en la Etapa 4 en la columna 2 proporcionando el compuesto de la columna 4. La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 el resultado de espectrometría de masas medido.

Número de compuesto	Azaindol en la Etapa 4	Aldehído en la Etapa 1	Estructura del compuesto	EM [M+H] ⁺
P-0181				418,2
P-0182				384,2
P-0257				374,2
P-0269				408,7
P-0270				367,0
P-0271				358,0
P-0272				347,0
P-0273				409,4
P-0274				408,5
P-0275				417,0

(continuación)

Número de compuesto	Azaindol en la Etapa 4	Aldehído en la Etapa 1	Estructura del compuesto	EM [M+H] ⁺
P-0276				397,6
P-0277				376,5
P-0278				385,0
P-0279				363,0
P-0280				383,3
P-0281				374,0
P-0282				360,8
P-0283				380,0
P-0284				371,5
P-0285				360,1
P-0286				380,0
P-0287				371,0

(continuación)

Número de compuesto	Azaíndol en la Etapa 4	Aldehído en la Etapa 1	Estructura del compuesto	EM [M+H] ⁺
P-0288				359,6
P-0296				351,6
P-0297				365,5
P-0298				385,9
P-0299				376,4
P-0321				424,6
P-0322				399,5
P-0323				384,7
P-0325				401,5
P-0326				413,4
P-0327				367,2
P-0328				379,0

(continuación)

Número de compuesto	Azaíndol en la Etapa 4	Aldehído en la Etapa 1	Estructura del compuesto	EM [M+H] ⁺
P-0329				369,7
P-0330				381,6
P-0331				364,5
P-0332				376,4
P-0333				369,6
P-0334				381,6
P-0336				345,7
P-0337				370,7
P-0340				351,5
P-0341				365,5

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 19, Etapas 4 y 5, sustituyendo éster *terc*-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico **43** con un aldehído protegido apropiado y 5-bromo-7-azaíndol **44** con un azaíndol apropiado en la Etapa 4. Los aldehídos se prepararon como se describen en el Ejemplo 60. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 5 3-[2-Cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0232**),
 [6-Cloro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0233**),
 10 [6-Cloro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0234**),
 (3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0235**),

3-[6-[(3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0256**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-difluarometoxi-bencil)-amina (**P-0338**),
 3-[6-(2-Difluarometoxi-bencilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**P-0339**),

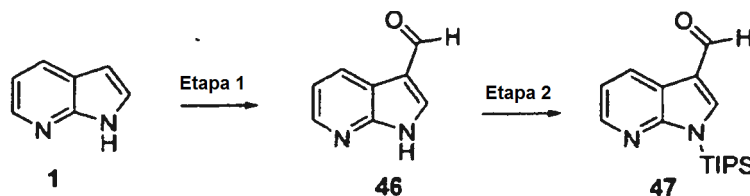
5 La siguiente tabla indica el aldehído usado en la columna 2 y el azaindol usado en la columna 3 proporcionando el compuesto de la columna 4. La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 el resultado de espectrometría de masas medido.

Número de compuesto	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM [M+H] ⁺
P-0232				443,0
P-0233				[M-H] ⁻ = 446,1
P-0234				430,1
P-0235				383,9
P-0256				375,2
P-0338				415,0
P-0339				406,6

Ejemplo 2: Síntesis de 1-trisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído 47.

El compuesto 47 se sintetizó en 2 etapas a partir de 7-azaindol 1 como se describe en el Esquema 20.

Esquema 20



10

Etapas 1 - Preparación de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (46):

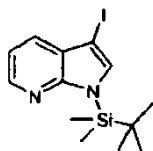
A 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1, 16,0 g, 135 mmoles) en agua (110 ml) se añadieron hexametilentetramina (26,0 g, 185 mmoles) y ácido acético (55,0 ml, 967 mmoles). La reacción se sometió a reflujo durante 12 horas. Se añadió agua (329 ml) y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con agua dando el compuesto (46, 15,0 g, 76 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 147.

15

Etapa 2 - Preparación de 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (47):

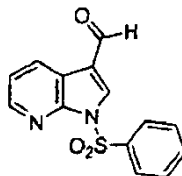
A 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (46, 4,05 g, 27,71 mmoles) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,5 g, 38 mmoles) y cloruro de triisopropilsililo (8,0 ml, 38 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto (47, 3,0 g, 36 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 303$.

Se preparó 1-(*tert*-butil-dimetil-silanil)-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 66



siguiendo el protocolo del Esquema 20 Etapa 2, sustituyendo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído 46 con 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y cloruro de triisopropilsililo con cloruro de *tert*-butil-dimetil-sililo.

Se preparó 1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído 55

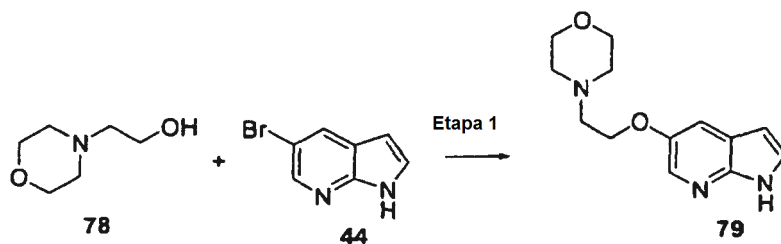


siguiendo el protocolo del Esquema 20, sustituyendo cloruro de triisopropilsililo con cloruro de bencenosulfonilo en la Etapa 2.

Ejemplo 3: Síntesis de productos intermedios de 7-azaindol sustituidos en 5

Se sintetizó 5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 79 en 1 etapa a partir de 5-bromo-azaindol comercialmente disponible como se muestra en el Esquema 31.

Esquema 31



20

Etapa 1 - 5-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (79):

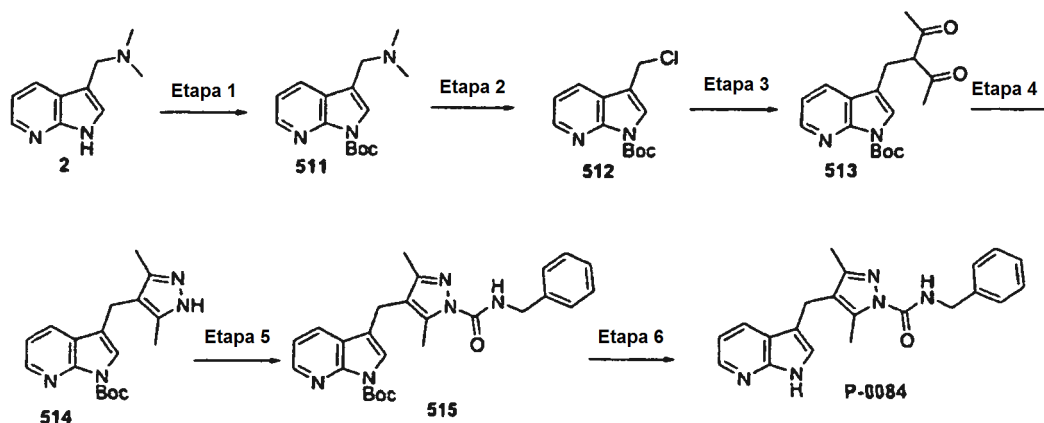
A 4-morfolinetanol (30 ml, 0,2 moles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió lentamente hidruro de sodio (7 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,2 moles). Después de que la disolución se volviera clara se añadieron una disolución de 5-bromo-7-azaindol (44, 1,0 g, 0,0051 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y bromuro de cobre (I) (1,4 g, 0,0098 moles). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con una disolución de cloruro de amonio e hidróxido de amonio (4:1), salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano proporcionando el compuesto como un sólido blanquecino (79, 0,62 g, 50 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 248,25$.

Se prepararon 7-azaindoles sustituidos en 5 adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 31, sustituyendo 4-morfolinetanol con tanto 2-dietilamino-etanol, 3-dietilamino-propan-1-ol, 2-piperidin-1-il-etanol como 2-pirrolidin-1-il-etanol proporcionando dietil-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-etil]-amina, dietil-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-propil]-amina, 5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, respectivamente.

35

Ejemplo 4: Síntesis de bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico P-0084

Se sintetizó bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico **P-0084** en 6 etapas a partir de dimetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina **2** como se muestra en el Esquema 158.

5 **Esquema 158***Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico de ácido 3-dimetilaminometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (511)*

10 A dimetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina (**2**, 2,50 g, 14,3 mmoles) en tetrahidrofurano (200,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,685 g, 60 % en aceite mineral, 17,1 mmoles). Después de 10 minutos se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,74 g, 17,1 mmoles) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**511**, 3,80 g, 96,7 %).

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico de ácido 3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (512)

15 A éster *tert*-butílico de ácido 3-dimetilaminometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**511**, 2,60 g, 9,44 mmoles) en tolueno (50,00 ml) se añadió cloroformiato de isopropilo (11,3 ml, 1,0 M en tolueno) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**512**, 2,0 g, 79,4 %).

Etapa 3 - Preparación de éster terc-butílico de ácido 3-(2-acetil-3-oxo-butil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (513)

25 A acetilacetona (0,563 g, 5,62 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (29,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,225 g, 60 % en aceite mineral, 5,62 mmoles). Después de 20 minutos se añadió éster *tert*-butílico de ácido 3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**512**, 1,00 g, 3,75 mmoles) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de acetato de etilo en hexano dando un aceite incoloro (**513**, 0,59 g, 48,0 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 331,4$.

Etapa 4 - Preparación de éster terc-butílico de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (514)

30 A éster *tert*-butílico de ácido 3-(2-acetil-3-oxo-butil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**513**, 1,20 g, 3,63 mmoles) en metanol (15,0 ml), enfriado a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidracina (0,128 g, 4,00 mmoles) en diclorometano (6,0 ml). La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró para eliminar los disolventes, y el residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 60 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**514**, 1,0 g, 84,4 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 327,4$.

Etapa 5 - Preparación de éster terc-butílico de ácido 3-(1-bencilcarbamoil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (515)

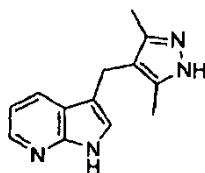
40 A éster *tert*-butílico de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**514**, 60,0 mg, 0,18 mmoles) en diclorometano (6,0 ml) se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,033 ml, 0,220 mmoles) e isocianato de bencilo (29,4 mg, 0,220 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto en bruto (515, aprox. 50 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente. EM (ESI) $[M+H]^+ = 460,5$.

Etapa 6 - Bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (P-0084)

- 5 A éster *tert*-butílico de ácido 3-(1-bencilcarbamoil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**515**, 50,0 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (6,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,20 ml, 2,6 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0084**, 11,0 mg, 28,1 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 360,5$.

Se preparó 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridina **P-0124**



- 15 a partir de éster *tert*-butílico de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**514**, 15,0 mg, 0,046 mmoles) disolviendo en diclorometano (10,0 ml) al que se añadió ácido trifluoroacético (0,10 ml, 1,3 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo en hexano dando un sólido blanquecino (**P-0124**, 7,5 mg, 72,0 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 227,3$.

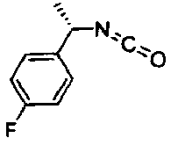
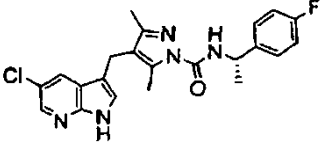
- 20 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 158, sustituyendo dimetil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina 2 con (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 10, Esquema 164, aislada después de la Etapa 1) en la Etapa 1 y sustituyendo isocianato de bencilo con un electrófilo apropiado en la Etapa 5. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 25 [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0157**),
 4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0158**),
 4-Cloro-bencilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0159**), y
 30 [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0160**).

El electrófilo usado en lugar de isocianato de bencilo en la Etapa 5 se indica en la columna 2 de la siguiente tabla, con la estructura de compuesto dada en la columna 3. La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado de espectrometría de masas experimental.

	Electrófilo	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0157			426,2
P-0158			412,2
P-0159			428,2

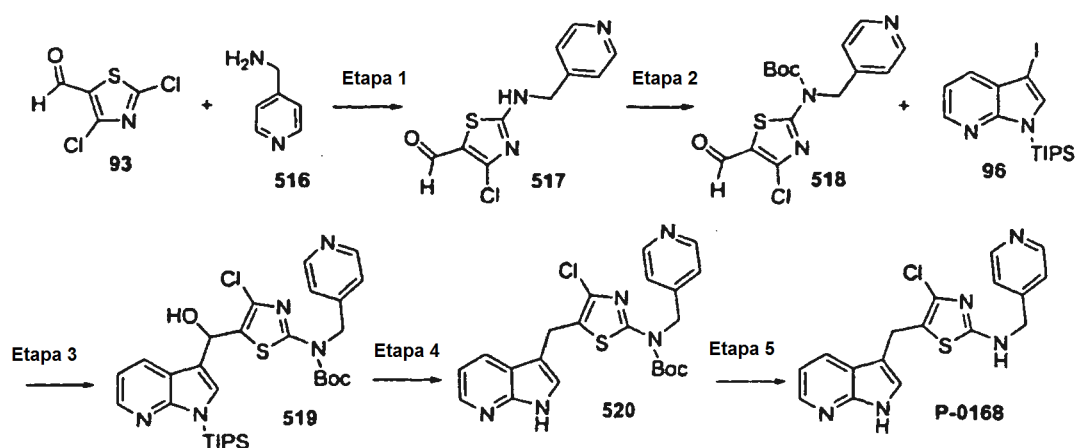
(continuación)

	Electrófilo	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0160			426,2

Ejemplo 5: Síntesis de [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina P-0168

Se sintetizó [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina **P-0168** en 5 etapas como se muestra en el Esquema 159.

5

Esquema 159*Etapa 1 - Preparación de 4-cloro-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carbaldehído (517):*

10 A una disolución de 4-(aminometil)piridina (516, 1,16 ml, 11,5 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,8 ml, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió 2,4-dicloro-5-formil-tiazol-2-il-piridin-4-ilmetil-amina (93, 2,0 g, 11,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El compuesto en bruto 4-cloro-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carbaldehído (517) se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2 - Preparación de éster terc-butílico de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-carbámico (518):

15 Una mezcla de 4-cloro-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carbaldehído (517, 3,28 g, 11,0 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,0 g, 18 mmoles) y trietilamina (10 ml, 74 mmoles) en diclorometano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (518, 564 mg, 15 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 354,1.

Etapa 3 - Preparación de éster terc-butílico de ácido {4-cloro-5-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-tiazol-2-il}-piridin-4-ilmetil-carbámico (519):

25 A una disolución de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (96, 0,44 g, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a -20 °C se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C en 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -40 °C. Se añadió una disolución de éster *terc*-butílico de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-carbámico (518, 0,26 g, 0,73 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a -10 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (519, 397 mg, 86 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 628,3.

30

Etapa 4 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-carbámico (520):

Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido {4-cloro-5-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-metil]-tiazol-2-il}-piridin-4-ilmetil-carbámico (519, 0,397 g, 0,57 mmoles), trietilsilano (1,0 ml, 6,3 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (520, 126 mg, 49 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 456,2.

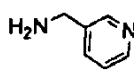
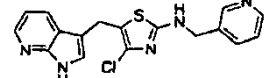
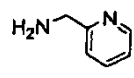
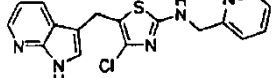
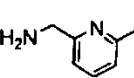
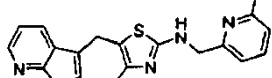
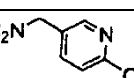
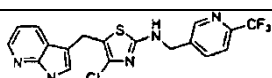
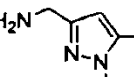
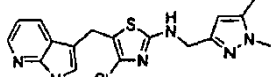
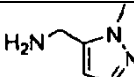
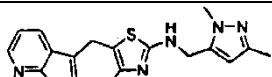
Etapa 5 - Preparación de [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (P-0168):

A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-carbámico (520, 126 mg, 0,000276 moles) en diclorometano (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en disolución fría de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar los disolventes, el residuo se lavó con acetato de etilo proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (P-0168, 68,4 mg, 70 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 356,2.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 159, sustituyendo 4-(aminometil)piridina 516 con una amina apropiada. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

[4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (P-0164),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-2-ilmetil-amina (P-0167),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (P-0171),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0173),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amina (P-0172),
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (P-0175), y
 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0156).

La siguiente tabla indica la amina (columna 2) usada en el Esquema 159 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0164			356,1
P-0167			356,1
P-0171			370,2
P-0173			424,2
P-0172			373,2
P-0175			373,2

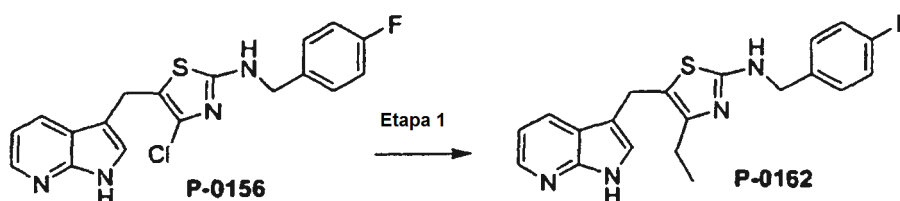
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0156			373,1

Ejemplo 6: Síntesis de [4-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina P-0162 y (4-fluoro-bencil)-[4-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina P-0162

5 Se sintetizó [4-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina **P-0162** en 1 etapa a partir de [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina **P-0156** como se muestra en el Esquema 160.

Esquema 160



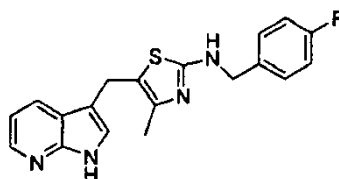
Etapa 1 - Preparación de [4-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0162):

10 En un matraz redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno, se dispuso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1), con tolueno (15 ml, 140 mmoles). Se añadió [4-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0156**, 145 mg, 0,4 mmoles) en 5 ml de tolueno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos. A la reacción con agitación se añadió gota a gota una disolución de bromuro de etilmagnesio 3,13 M en éter (1,86 ml) a temperatura ambiente. La disolución opaca se calentó a 60

15 °C. Se añadió tetrahidrofurano (10 ml) a la disolución caliente. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas adicionales. Después de enfriarse a 0 °C, la reacción se inactivó con una disolución de ácido cítrico a pH 4-5 en agua con hielo y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación con cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos (20:100), dio un sólido amarillo que se lavó adicionalmente con acetato de etilo dando **P-0162** (15

20 mg, 10 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) [M+H]⁺ = 367,2.

Se preparó (4-fluoro-bencil)-[4-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina **P-0163**

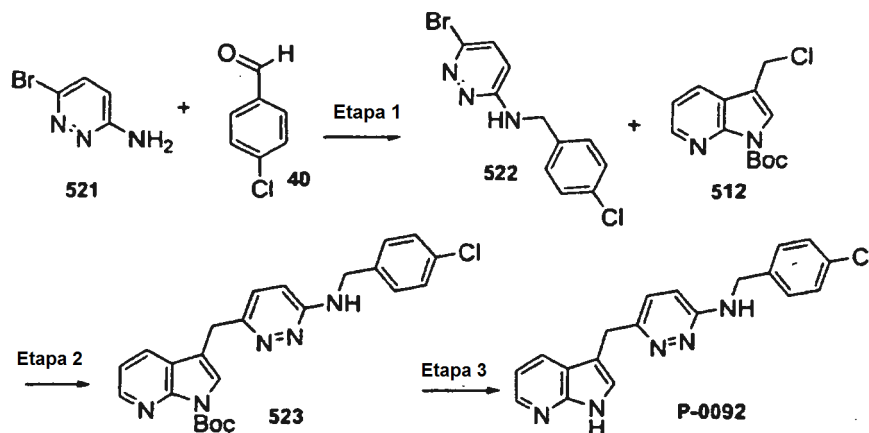


25 usando el protocolo del Esquema 160, sustituyendo el bromuro de etilmagnesio 3,13 M en disolución de éter con 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano. EM (ESI) [M+H]⁺ = 353,2.

Ejemplo 7: Síntesis de (4-cloro-bencil)-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina P-0092

Se sintetizó (4-cloro-bencil)-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina **P-0092** en 3 etapas como se muestra en el Esquema 161.

Esquema 161



Etapa 1 - Síntesis de (6-bromo-piridazin-3-il)-(4-cloro-bencil)-amina (522):

5 A 6-bromo-piridazin-3-ilamina (**521**, 0,85 g, 0,0049 moles) en acetonitrilo (30,0 ml) se añadieron 4-clorobenzaldehído (40, 0,82 g, 0,0058 moles), trietilsilano (4,0 ml, 0,025 moles) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 0,026 moles). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo dando un sólido blanco (**522**, 1,0 g). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 298,3, 300,2.

10 *Etapa 2 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridazin-3-ilmetil]-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (523):*

15 A (6-bromo-piridazin-3-il)-(4-cloro-bencil)-amina (**522**, 0,560 g, 1,88 mmoles) en tetrahidrofurano (45,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadió *n*-butil-litio (2,50 M en hexano, 0,760 ml) lentamente. Después de 10 minutos se añadió 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (0,201 g, 0,94 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de 1,70 M de *tert*-butil-litio en hexano (1,20 ml) lentamente. La reacción se agitó durante 20 minutos, seguido de la adición de una disolución de CuCN·2LiCl (0,6 M en tetrahidrofurano, 3,00 ml) y éster *tert*-butílico de ácido 3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**512**, 0,47 g, 1,8 moles) en tetrahidrofurano (10,0 ml). Después de 30 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml) disuelto en diclorometano (10,0 ml) durante 10 minutos. La reacción se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 60 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**523**, 0,10 g, 23,8 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 450,1.

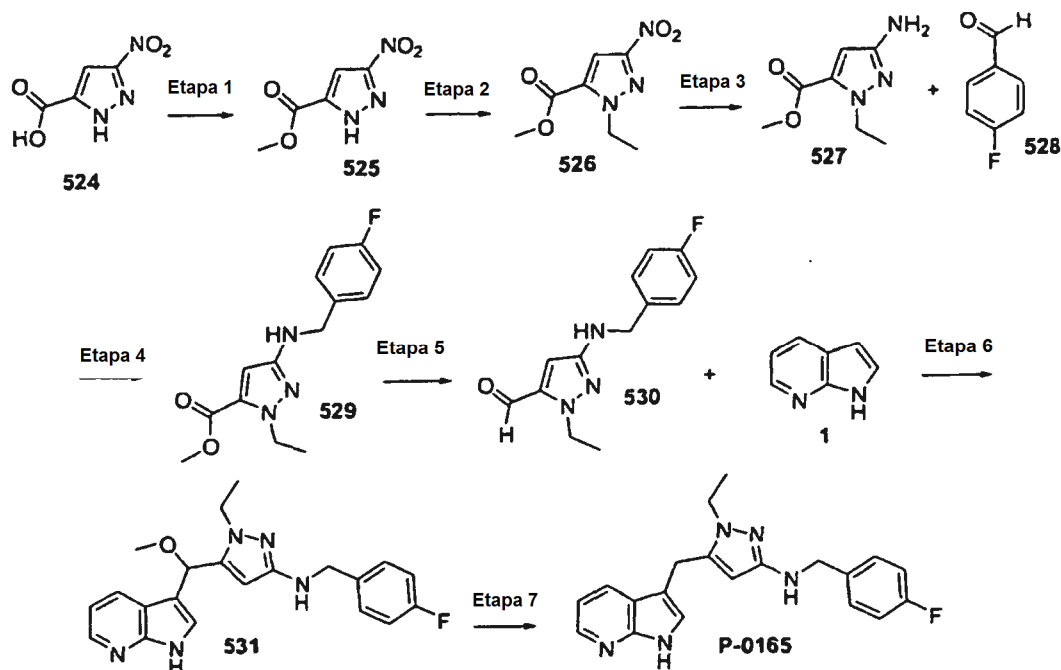
25 *Etapa 3 - Preparación de (4-cloro-bencil)-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina (P-0092):*

30 A éster *tert*-butílico de ácido 3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridazin-3-ilmetil]-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**523**, 50,0 mg, 0,111 mmoles) en diclorometano (10,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml, 0,0039 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo y hexano dando un sólido blanquecino (**P-0092**, 7,3 mg, 19,0 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 350,1.

Ejemplo 8: Síntesis de [1-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina P-0165

35 Se sintetizó [1-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina **P-0165** en 7 etapas como se muestra en el Esquema 162.

Esquema 162



Etapa 1 - Preparación de éster metílico de ácido 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (525):

5 A ácido 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (**524**, 10,0 g, 0,0637 moles) en metanol (100,0 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,00 ml, 0,0180 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**525**, 1,5 g, 13,8 %).

Etapa 2 - Preparación de éster metílico de ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (526):

10 A éster metílico de ácido 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (**525**, 2,50 g, 0,0146 moles) en N,N-dimetilformamida (62,5 ml) se añadieron yodoetano (1,2 ml, 0,016 moles) y carbonato de potasio (4,17 g, 0,0301 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**526**, 1,3 g, 44,7 %).

Etapa 3 - Preparación de éster metílico de ácido 5-amino-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico (527):

A éster metílico de ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (**526**, 1,30 g, 6,53 mmoles) en metanol (60,0 ml) se añadió 20 % de Pd(OH)₂/C (0,1 g). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró y se concentró dando un sólido amarillo claro (**527**, 1,0 g, 90,6 %).

20 *Etapa 4 - Preparación de éster metílico de ácido 2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-carboxílico (529):*

25 A éster metílico de ácido 5-amino-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico (**527**, 1,00 g, 5,91 mmoles) en acetonitrilo (27,5 ml) se añadieron 4-fluorobenzaldehído (**528**, 0,660 ml, 6,26 mmoles), trietilsilano (4,77 ml, 0,0298 moles) y ácido trifluoroacético (2,38 ml, 0,0310 moles). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**529**, 1,00 g, 61 %).

Etapa 5 - Preparación de 2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-carbaldehído (530):

30 A éster metílico de ácido 2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-carboxílico (**529**, 1,00 g, 3,61 moles) en tetrahidrofurano (70,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió lentamente tetrahidroaluminato de litio (1,00 M de en tetrahidrofurano, 10,00 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de lentamente sulfato de sodio decahidratado (15,0 g). Después de 2 horas, la reacción se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un aceite amarillo (**530**, 0,16 g, 18 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 248,2.

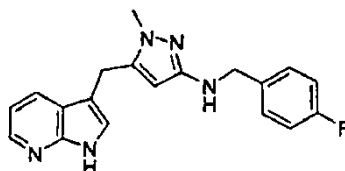
Etapas 6 - Preparación de 1-etil-5-[metoxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-1H-pirazol-3-il-(4-fluoro-bencil)-amina (531):

5 A 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1, 54,0 mg, 0,46 mmoles) en metanol (15,0 ml) se añadieron 2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-carbaldehído (**530**, 110,0 mg, 0,44 mmoles) e hidróxido potásico (0,60 g, 0,011 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**531**, 0,12 g, 71,1 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 378,2.

Etapas 7 - Preparación de [1-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0165):

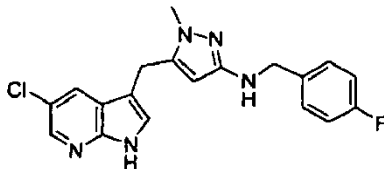
10 A 1-etil-5-[metoxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-1H-pirazol-3-il-(4-fluoro-bencil)-amina (**531**, 0,12 g, 0,32 mmoles) en acetonitrilo (10,0 ml, 0,191 moles) se añadieron trietilsilano (0,60 ml, 0,0038 moles) y ácido trifluoroacético (0,30 ml, 0,0039 moles). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo y hexano dando el compuesto en bruto. La RMN ¹H indicó que la reacción estaba incompleta. El compuesto en bruto se disolvió en diclorometano (15,0 ml), ácido trifluoroacético (0,30 ml) y trietilsilano (0,60 ml). La reacción se agitó a 43 °C durante 72 horas. La reacción se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo y hexano dando un sólido blanquecino (P-0165, 18,7 mg, 17 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 350,3.

20 Se preparó (4-fluoro-bencil)-[1-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amina **P-0169**



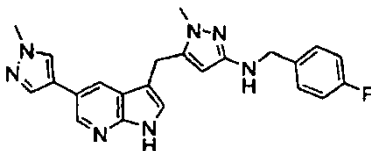
usando el protocolo del Esquema 162, sustituyendo yodoetano con yodometano en la Etapa 2. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 336,3.

Se preparó [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina **P-0170**



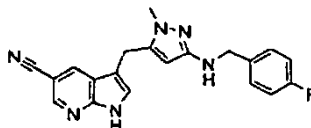
25 usando el protocolo del Esquema 162, sustituyendo yodoetano con yodometano en la Etapa 2 y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 con 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 6. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 370,3

Se preparó (4-fluoro-bencil)-[1-metil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-pirazol-3-il]-amina **P-0180**



30 usando el protocolo del Esquema 162, sustituyendo yodoetano con yodometano en la Etapa 2 y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 con 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada como se describe en el Ejemplo 18, Esquema 172) en la Etapa 6. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 416,2.

Se preparó 3-[5-(4-fluoro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **P-0191**



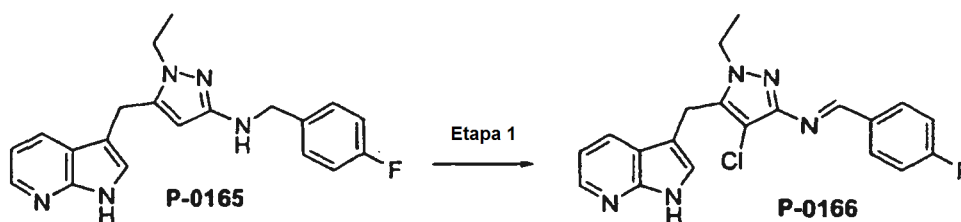
35

usando el protocolo del Esquema 162, sustituyendo 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 con 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo en la Etapa 6. EM (ESI) $[M+H]^+ = 361,5$.

Ejemplo 9: Síntesis de [4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina P-0166

- 5 Se sintetizó [4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina **P-0166** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 163.

Esquema 163



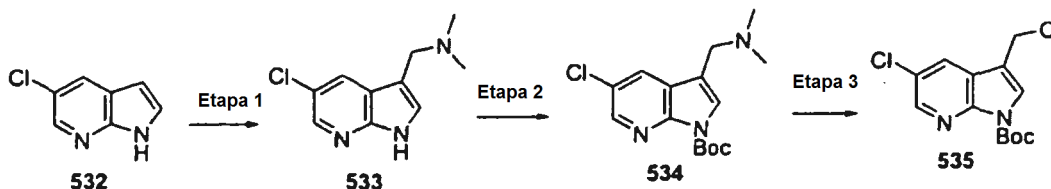
- 10 **Etapa 1 - Preparación de [4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina (P-0166):**

A [1-(4-fluorobencil)-3-(1-ethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrazol-5-yl]amina (**P-0165**, 10,1 mg, 0,0289 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 8, Esquema 162) en acetonitrilo (8,0 ml) se añadió N-cloro-succinimida (4,18 mg, 0,0318 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0166**, 1,1 mg). EM (ESI) $[M+H]^+ = 382,1$.

Ejemplo 10: Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico

Se sintetizó éster *terc*-butílico de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico en 3 etapas como se muestra en el Esquema 164.

Esquema 164



- 20 **Etapa 1 - Preparación de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina (533):**

A 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**532**, 8,00 g, 0,0524 moles) en alcohol isopropílico (250,0 ml) se añadieron clorhidrato de dimetilamina (4,79 g, 0,0587 moles) y formaldehído (1,77 g, 0,0589 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguida de reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto en bruto (**533**, 10,0 g, 91 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 y 3 - Preparación de éster *terc*-butílico de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (535):

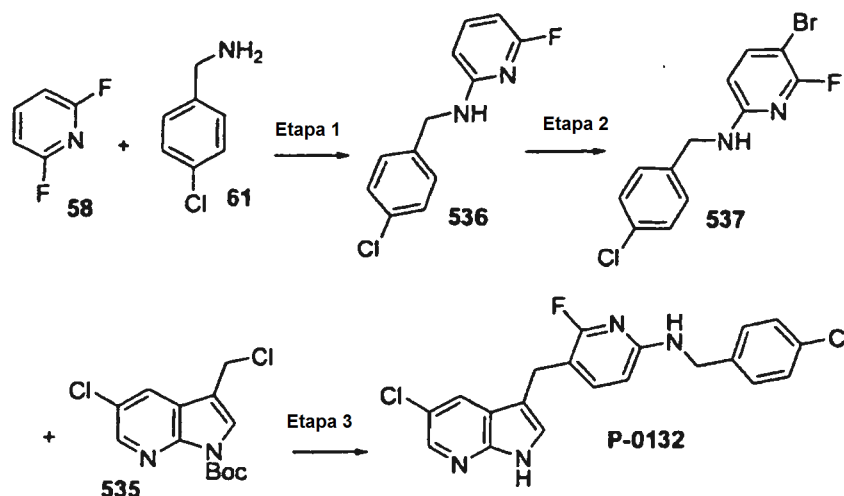
Se preparó éster *terc*-butílico de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico **535** siguiendo el protocolo del Esquema 158 (Ejemplo 4) Etapas 1 y 2, sustituyendo dimetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina **2** con (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina **533** en la Etapa 1.

Ejemplo 11: Síntesis de (4-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina P-0132

Se sintetizó (4-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina **P-0132** en 3 etapas como se muestra en el Esquema 165.

35

Esquema 165



Etapa 1 - Preparación de (4-cloro-bencil)-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina (536):

5 A 2,6-difluoropiridina (**58**, 9,85 g, 0,0856 moles) en N-metilpirrolidiona (50,0 ml) se añadieron p-clorobencilamina (**61**, 10,5 ml, 8,63 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (30,0 ml, 0,172 moles). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25 % de acetato de etilo en hexano, luego se lavó con acetato de etilo/hexano dando un sólido blanco (**536**, 10 g, 50 %).

10 *Etapa 2 - Preparación de (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-amina (537):*

A (4-cloro-bencil)-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina (**536**, 1,03 g, 4,35 mmoles) en acetonitrilo (30,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (0,820 g, 4,61 moles). Después de 2 horas, la reacción se vertió en una disolución de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cristalizó con acetato de etilo y hexano dando un sólido blanco (**537**, 1,10 g, 80,1 %).

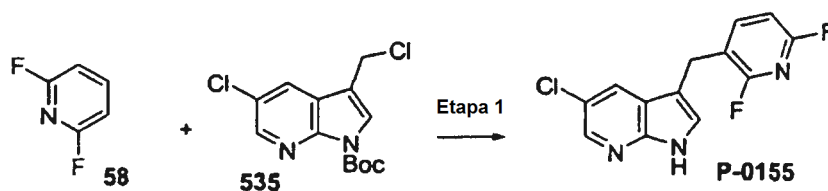
15 *Etapa 3 - Preparación de (4-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (P-0132):*

20 A (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-amina (**537**, 2,76 g, 8,75 moles) en tetrahidrofurano (90,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadió lentamente n-butil-litio (2,50 M en hexano, 3,64 ml). Después de 60 minutos se añadió 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (0,942 g, 4,38 moles) en tetrahidrofurano (8,0 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de *tert*-butil-litio (1,70 M en hexano, 10,50 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de 0,65 M de CuCN·2LiCl en tetrahidrofurano (14,0 ml). La reacción se agitó a -35 °C durante 10 minutos, seguido de la adición de éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**535**, 1,70 g, 5,64 moles, preparado como se describe en el Ejemplo 10, Esquema 164) en tetrahidrofurano (10,0 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió HCl 2 N (30 ml) a la mezcla de reacción, luego se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió en amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**P-0132**, 0,75 g, 33,1 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 401,1.

Ejemplo 12: Síntesis de 5-cloro-3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-0155

Se sintetizó 5-cloro-3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **P-0155** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 166.

Esquema 166



Etapa 1 - Preparación de 5-cloro-3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-0135):

5 A 2,6-difluoropiridina (**58**, 3,40 g, 0,0295 moles) en tetrahidrofurano (200,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadió lentamente 2,50 M de n-butil-litio en hexano (12,0 ml). Después de 60 minutos se añadió CuCN·2LiCl (0,75 M en tetrahidrofurano, 40,0 ml) a la mezcla de reacción. Después de 5 minutos se añadió éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**535**, 4,20 g, 0,0139 moles, preparado como se describe en el Ejemplo 10, Esquema 164) en tetrahidrofurano (20 ml) a la reacción. La reacción se agitó a -78 °C durante la noche, luego se vertió en agua y amoníaco (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 15 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0155**, 300 mg, 7,7 %). EM (ESI) [M-H⁻] = 278,1.

Ejemplo 13: Síntesis de 3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-0154

15 Se sintetizó 3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **P-0154** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 167.

Esquema 167



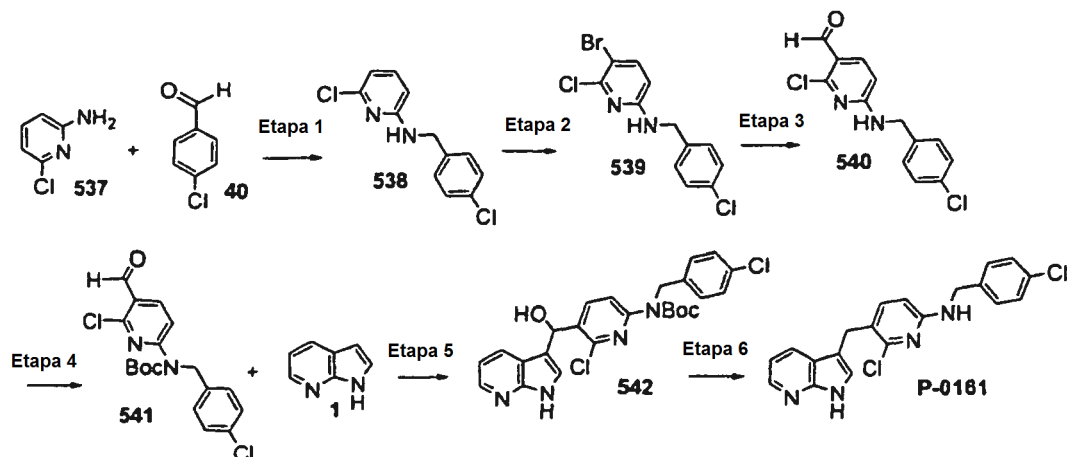
Etapa 1 - Preparación de 3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-0154):

20 A éster *tert*-butílico de ácido 3-(2,6-difluoro-piridin-3-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (536, 0,35 g, 1,0 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 10, Esquema 164, sustituyendo 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 532 con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 1) en N-metilpirrolidinona (3,00 ml) se añadieron *p*-clorobencilamina (0,20 ml, 1,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml, 0,0017 moles). La reacción se agitó a 50 °C durante 72 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el producto intermedio en bruto se disolvió en diclorometano (15,0 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 35 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0154**, 0,18 g, 72 %). EM (ESI) [M+H⁺] = 246,2.

Ejemplo 14: Síntesis de 5-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-(4-clorobencil)-6-cloropiridin-2-amina P-0161

30 Se sintetizó 5-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-(4-clorobencil)-6-cloropiridin-2-amina **P-0161** en 6 etapas como se muestra en el Esquema 168.

Esquema 168



Etapa 1 - Preparación de (4-cloro-bencil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina (538):

5 A 6-cloro-piridin-2-ilamina (**537**, 5,60 g, 0,0436 moles) en acetonitrilo (300 ml) se añadieron 4-clorobenzaldehído (**40**, 6,7 g, 0,048 moles), ácido trifluoroacético (13 ml, 0,17 moles) y trietilsilano (21 ml, 0,13 moles). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se concentró, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El filtrado se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**538**, 6,5 g, 59 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 255,1$.

10 *Etapa 2 - Preparación de (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-amina (539):*

15 A (4-cloro-bencil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina (**538**, 4,00 g, 0,0158 moles) en acetonitrilo (66,7 ml, 1,28 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente N-bromosuccinimida (2,81 g, 0,0158 moles) en acetonitrilo (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cristalizó con acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**539**, 2,60 g, 95,3 %).

20 *Etapa 3 - Preparación de 2-cloro-6-(4-cloro-bencilamino)-piridin-3-carbaldehído (540):*

25 A (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-amina (**539**, 2,60 g, 7,83 mmoles) en tetrahidrofurano (60,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,00 M en tetrahidrofurano, 4,20 ml) durante 10 minutos. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió *tert*-butil-litio (1,70 M en hexano, 10,2 ml) a la reacción durante 10 minutos. Después de 40 minutos se añadió N,N-dimetilformamida (1,80 ml, 0,0232 moles) a la reacción. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 35 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido amarillo claro (**540**, 1,0 g, 45,4 %). EM (ESI) $[M-H]^- = 279,0$.

30 *Etapa 4 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-(6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico (541):*

35 A 2-cloro-6-(4-cloro-bencilamino)-piridin-3-carbaldehído (**540**, 0,40 g, 1,42 mmoles) en diclorometano (10,0 ml) se añadieron 4-dimetilaminopiridina (10,0 mg, 0,082 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,693 g, 3,17 mmoles) y trietilamina (0,50 ml, 0,0036 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**541**, 0,45 g, 83,0 %).

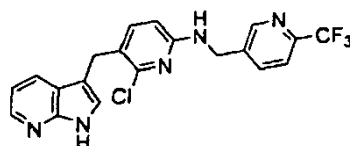
40 *Etapa 5 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-6-cloro-5-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbámico (542):*

35 A 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1**, 465 mg, 3,93 mmoles) en metanol (50 ml) se añadieron hidróxido sódico (0,630 g, 0,0157 moles) y éster *tert*-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-(6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico (**541**, 1,5 g, 0,0039 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**542**, 1,0 g, 51 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 499,1$.

Etapa 6 - Preparación de 5-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-(4-clorobencil)-6-cloropiridin-2-amina (P-0161):

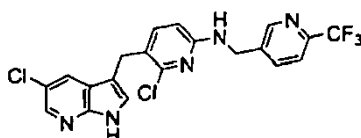
- 5 A éster *terc*-butílico de ácido (4-cloro-bencil)-6-cloro-5-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbámico (**542**, 1,00 g, 2,00 mmoles) en acetonitrilo (130,0 ml) se añadieron trietilsilano (11,5 ml, 0,0720 moles) y ácido trifluoroacético (5,5 ml, 0,071 moles). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo y hexano dando un sólido amarillo claro (**P-0161**, 480 mg, 62 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 383,1, 385,1$.

Se preparó [6-cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0174**



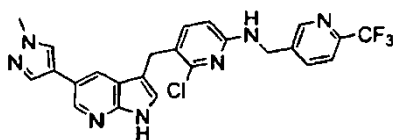
- 10 siguiendo el protocolo del Esquema 168, sustituyendo 4-cloro-benzaldehído **40** con 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído en la Etapa 1. EM (ESI) $[M+H]^+ = 418,2$.

Se preparó [6-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0176**



- 15 siguiendo el protocolo del Esquema 168, sustituyendo 4-cloro-benzaldehído **40** con 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído en la Etapa 1 y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina **1** con 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 5. EM (ESI) $[M+H]^+ = 452,0$.

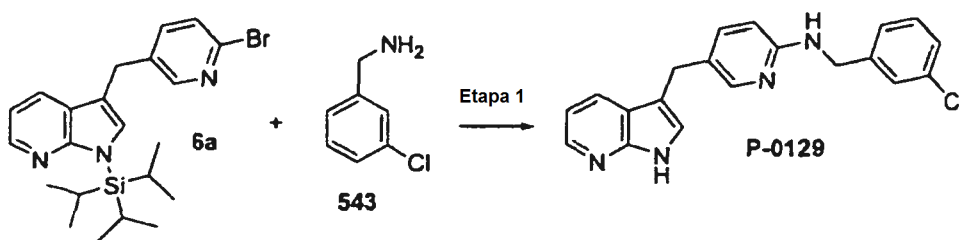
Se preparó {6-cloro-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0179**



- 20 siguiendo el protocolo del Esquema 168, sustituyendo 4-cloro-benzaldehído **40** con 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído en la Etapa 1 y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina **1** con 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada como se describe en el Ejemplo 18, Esquema 172) en la Etapa 5. EM (ESI) $[M+H]^+ = 498,0$.

Ejemplo 15: Síntesis de (3-cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0129

- 25 Se sintetizó (3-cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0129** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 169.

Esquema 169**Etapa 1 - Preparación de (3-cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0129):**

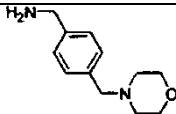
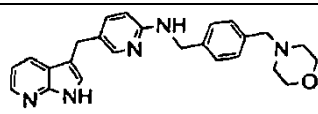
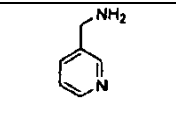
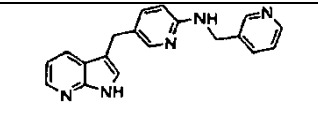
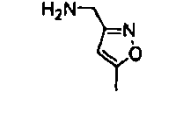
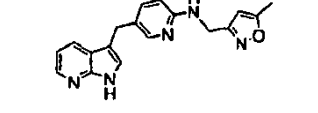
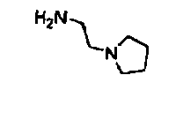
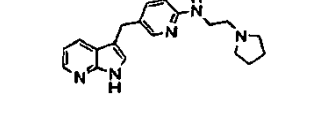
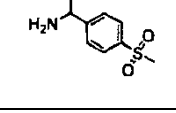
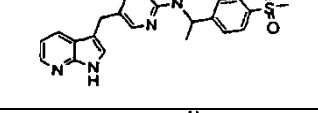
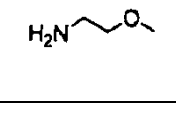
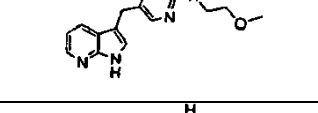
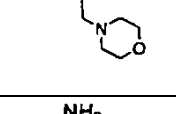
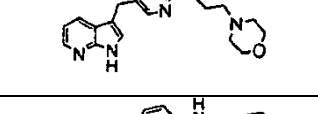
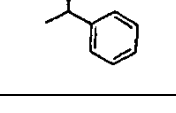
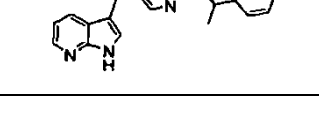
- 30 Se combinó 3-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**, 10 mg, 0,023 mmoles) con 3-clorobencilamina (**543**, 13 mg, 0,093 mmoles) en dioxano (0,3 ml). Se añadieron tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (3 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 3 mg) y *terc*-butóxido de sodio (15 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y los disolventes se eliminaron a presión

reducida. El residuo restante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna YMC-Pack ODS-A C-18 (50 mm x 10 mm de DI), eluyendo con agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético y 5-40 % de acetonitrilo con 0,1 % de ácido trifluoroacético durante 13 minutos a una velocidad de flujo de 6 ml/minuto para proporcionar el compuesto deseado **P-0129**. EM (ESI) $[M+H]^{+} = 349,1$.

- 5 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 169, sustituyendo 3-clorobencilamina **543** con una amina apropiada. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- (4-Morfolin-4-ilmetil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0093**),
 Piridin-3-ilmetil-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0094**),
 (5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0095**),
 10 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0096**),
 [1-(4-Metanosulfonyl-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0097**),
 (2-Metoxi-etil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0098**),
 (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0099**),
 ((R)-1-Fenil-etil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0125**),
 15 (3-Morfolin-4-il-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0126**),
 [1-(2-Fluoro-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0127**),
 [2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0128**),
 (1-Metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0130**), y
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0131**).

- 20 La siguiente tabla indica la amina (columna 2) usada en el Esquema 169 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^{+}$ observada
P-0093			414,3
P-0094			316,3
P-0095			319,9
P-0096			322,3
P-0097			407,1
P-0098			283,5
P-0099			338,3
P-0125			329,1

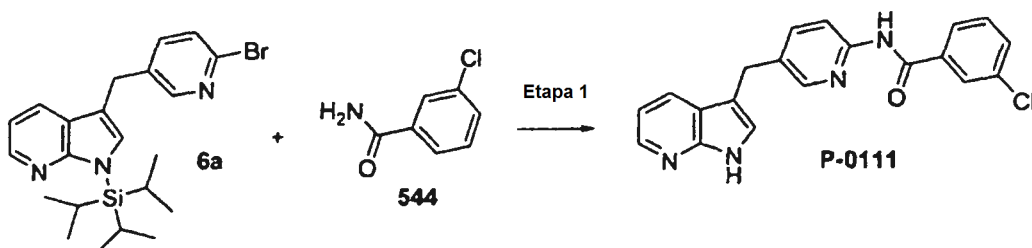
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0126			400,3
P-0127			347,1
P-0128			347,1
P-0130			319,1
P-0131			333,1

Ejemplo 16: Síntesis de 3-cloro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida P-0111

Se sintetizó 3-cloro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida **P-0111** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 170.

5

Esquema 170*Etapa 1 - Preparación de 3-cloro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (P-0111):*

Se combinó 3-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**, 10 mg, 0,023 mmoles) con 3-cloro-benzamida (**544**, 15 mg, 0,096 mmoles) en dioxano (0,4 ml). Se añadieron tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (3 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 3 mg) y *terc*-butóxido de sodio (15 mg). Se añadió carbonato de cesio (20 mg) y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo restante se disolvió en DMSO (0,2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna YMC-Pack ODS-A C-18 (50 mm x 10 mm de DI), eluyendo con agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético y 5-40 % de acetonitrilo con 0,1 % de ácido trifluoroacético durante 13 minutos a una velocidad de flujo de 6 ml/minuto para proporcionar el compuesto deseado **P-0111**. EM (ESI) [M+H]⁺ = 363,1.

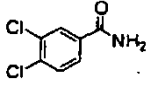
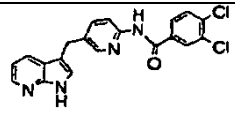
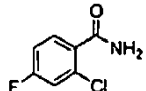
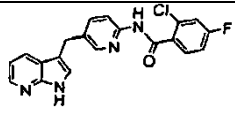
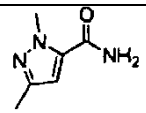
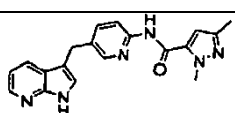
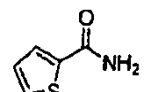
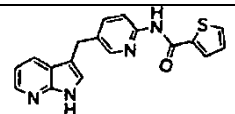
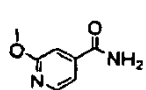
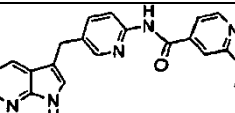
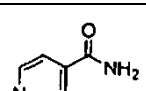
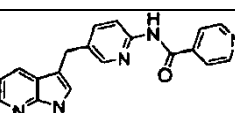
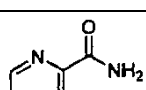
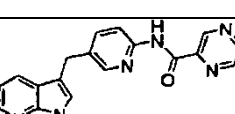
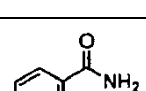
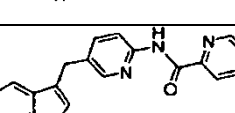
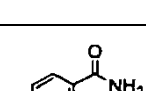
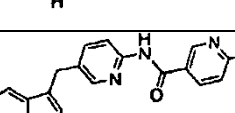
Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 170, sustituyendo 3-cloro-benzamida **544** con una amida apropiada. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 3,4-Dicloro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0100**),
- 2-Cloro-4-fluoro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0101**),
- 5-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (**P-0102**),
- 5-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (**P-0103**),
- 2-Metoxi-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida (**P-0104**),
- N-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida (**P-0105**),
- 5-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido pirazin-2-carboxílico (**P-0106**),
- 5-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico (**P-0107**),

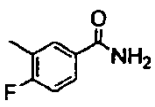
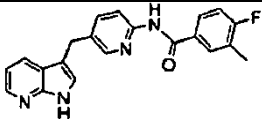
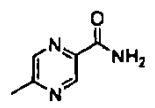
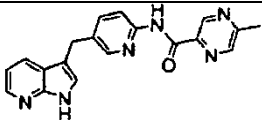
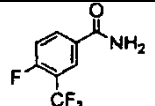
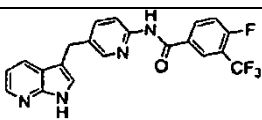
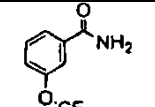
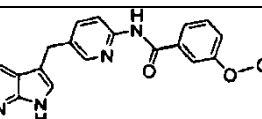
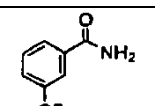
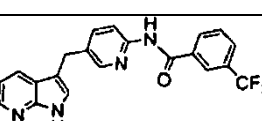
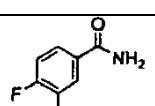
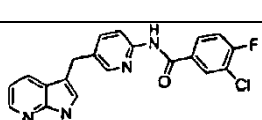
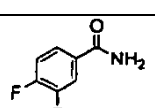
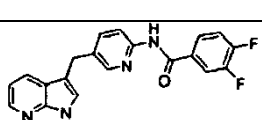
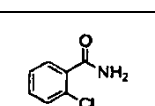
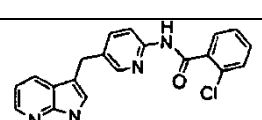
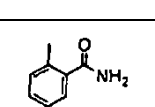
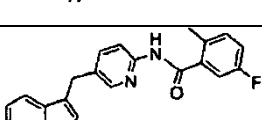
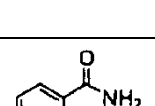
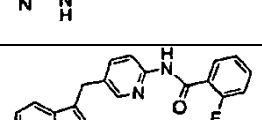
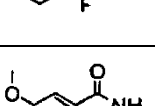
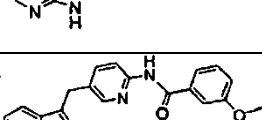
25

- 6-Metil-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-nicotinamida (**P-0108**),
 4-Fluoro-3-metil-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0109**),
 [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (**P-0110**),
 4-Fluoro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-benzamida (**P-0112**),
 5 N-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-benzamida (**P-0113**),
 N-[5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-benzamida (**P-0114**),
 3-Cloro-4-fluoro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0115**),
 3,4-Difluoro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0116**),
 2-Cloro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0117**),
 5-Fluoro-2-metil-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0118**),
 2-Fluoro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0119**),
 3-Metoxi-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0120**),
 3-Fluoro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0121**),
 3-Metil-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0122**), y
 2-Cloro-N-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida (**P-0123**).

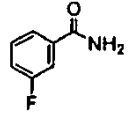
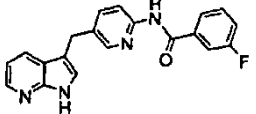
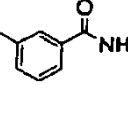
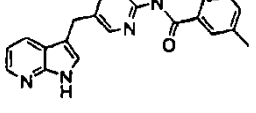
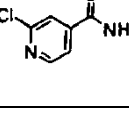
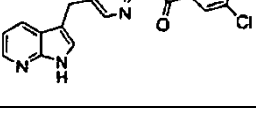
La siguiente tabla indica la amida (columna 2) usada en el Esquema 170 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

Número de compuesto	Amida	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0100			397,1
P-0101			381,1
P-0102			347,1
P-0103			335,1
P-0104			360,3
P-0105			329,9
P-0106			331,1
P-0107			329,9
P-0108			344,3

(continuación)

Número de compuesto	Amida	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0109			361,1
P-0110			345,1
P-0112			415,1
P-0113			413,1
P-0114			397,1
P-0115			381,1
P-0116			365,1
P-0117			363,1
P-0118			361,1
P-0119			347,1
P-0120			359,1

(continuación)

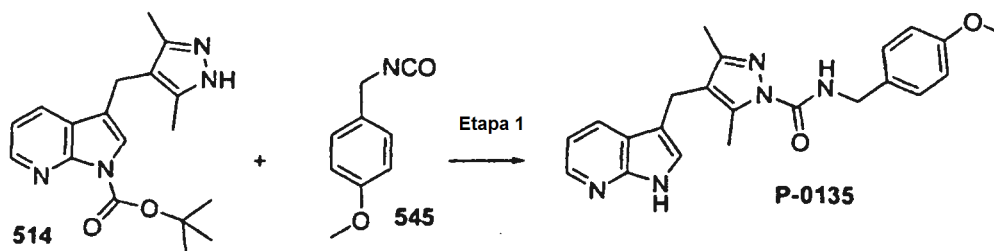
Número de compuesto	Amida	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0121			347,1
P-0122			343,1
P-0123			364,3

Ejemplo 17: Síntesis de 4-metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico P-0135

Se sintetizó 4-metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico **P-0135** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 171.

5

Esquema 171



Etapa 1 - Preparación de 4-metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (P-0135):


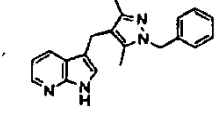

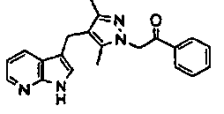
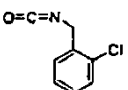
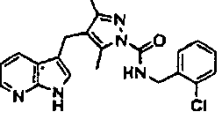

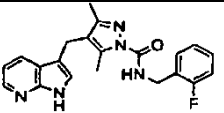
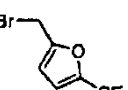
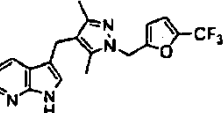

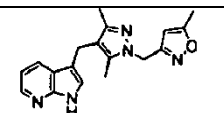

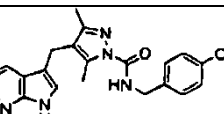
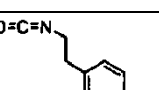
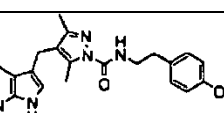

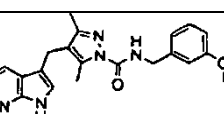
Se disolvió éster *tert*-butílico de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**514**, 10 mg, 0,03 mmoles) en diclorometano (0,5 ml). Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (6 mg, 0,04 mmoles). Se añadió 1-isocianatometil-4-metoxibenceno (**545**, 6,5 mg, 0,04 mmoles). La reacción se dejó avanzar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (0,2 ml) a la reacción. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (0,2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna Phenomenex (50 mm x 10 mm de DI), eluyendo con agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético y 20-100 % de acetonitrilo con 0,1 % de ácido trifluoroacético durante 16 minutos a una velocidad de flujo de 6 ml/minuto para proporcionar el compuesto deseado **P-0135**. EM (ESI) [M+H]⁺ = 390,3.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 171, sustituyendo 1-isocianatometil-4-metoxi-benceno **545** con un isocianato o bromuro apropiado. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

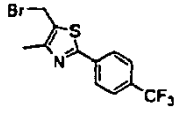
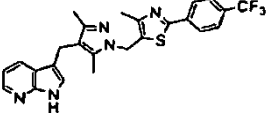
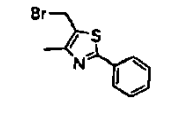
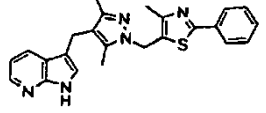
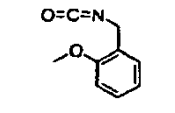
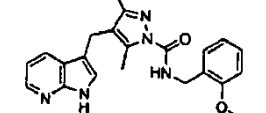
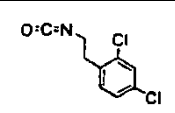
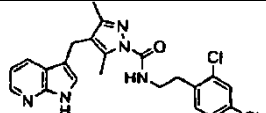
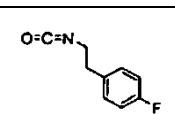
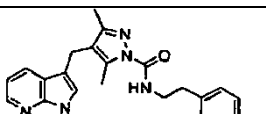
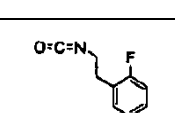
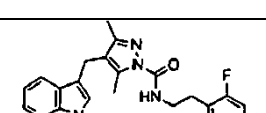
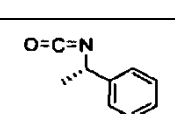
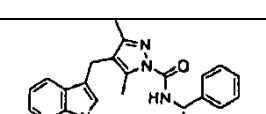
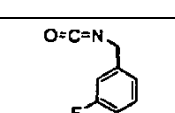
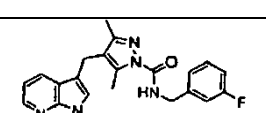
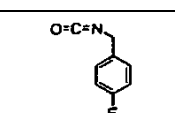
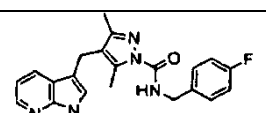
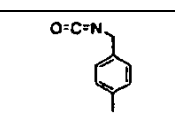
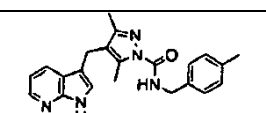
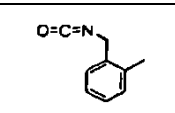
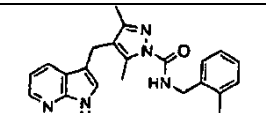
- 3-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0133**),
 2-[3,5-Dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)pirazol-1-il]-1-fenil-etanona (**P-0134**),
 2-Cloro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0136**),
 2-Fluoro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0137**),
 3-[3,5-Dimetil-1-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0138**),
 3-[3,5-Dimetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0139**),
 4-Cloro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0140**),
 [2-(4-Etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0141**),
 3-Metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0142**),
 3-[3,5-Dimetil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0143**),
 3-[3,5-Dimetil-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0144**),

2-Metoxi-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0145**),
 [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0146**),
 [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0147**),
 [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0148**),
 ((S)-1-Fenil-etil)-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0149**),
 3-Fluoro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0150**),
 4-Fluoro-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0151**),
 4-Metil-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0152**), y
 2-Metil-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0153**).

La siguiente tabla indica el isocianato o bromuro (columna 2) usado en el Esquema 171 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

Número de compuesto	Isocianato o bromuro	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0133			317,1
P-0134			345,1
P-0136			394,3
P-0137			378,3
P-0138			375,1
P-0139			322,3
P-0140			393,9
P-0141			404,3
P-0142			390,3

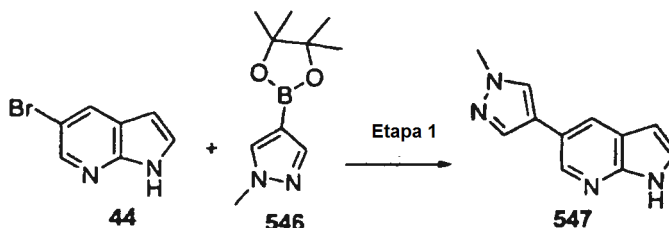
(continuación)

Número de compuesto	Isocianato o bromuro	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0143			482,3
P-0144			414,3
P-0145			390,3
P-0146			442,3
P-0147			392,3
P-0148			392,3
P-0149			374,3
P-0150			378,3
P-0151			378,3
P-0152			374,3
P-0153			374,3

Ejemplo 18: Síntesis de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 547.

Se sintetizó 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **547** en 1 etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **44** como se muestra en el Esquema 172.

Esquema 172



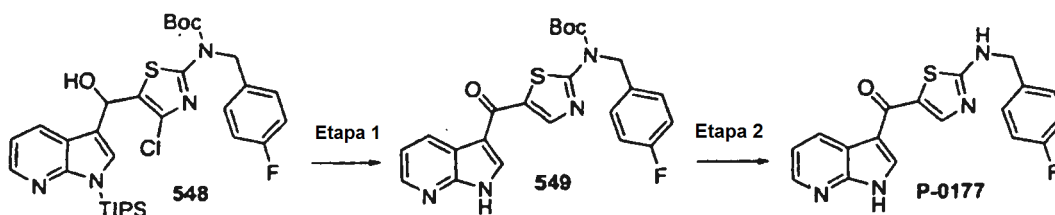
Etapa 1 - Preparación de 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**547**):

5 A 5-bromo-7-azaindol (**44**, 1,04 g, 5,28 mmoles) en carbonato de potasio 1,00 M en agua (15,8 ml) y tetrahidrofurano (50,0 ml) se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**546**, 1,65 g, 7,92 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,305 mg, 0,26 mmoles) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,20 g, 0,53 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25 % de acetato de etilo en hexano proporcionando un sólido amarillo claro (**547**, 670 mg, 64,0 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 199,4.

Ejemplo 19: Síntesis de [2-(4-fluoro-bencilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-0177.

Se sintetizó [2-(4-fluoro-bencilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0177** en 2 etapas como se muestra en el Esquema 173.

Esquema 173



15 **Etapa 1 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-tiazol-2-il]-carbámico (**549**):**

20 Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido {4-cloro-5-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-tiazol-2-il}-piridin-4-ilmetil-carbámico (**548**, 0,397 g, 0,57 mmoles, preparado según el protocolo del Esquema 159, Ejemplo 5, sustituyendo 4-(aminometil)piridina **516** con 4-fluoro-bencilamina en la Etapa 1, aislado después de la Etapa 3), trietilsilano (1,0 ml, 6,3 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico y salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (**549**, 0,11 g, 9 %). EM (ESI) $[M-H]^+$ = 451,10.

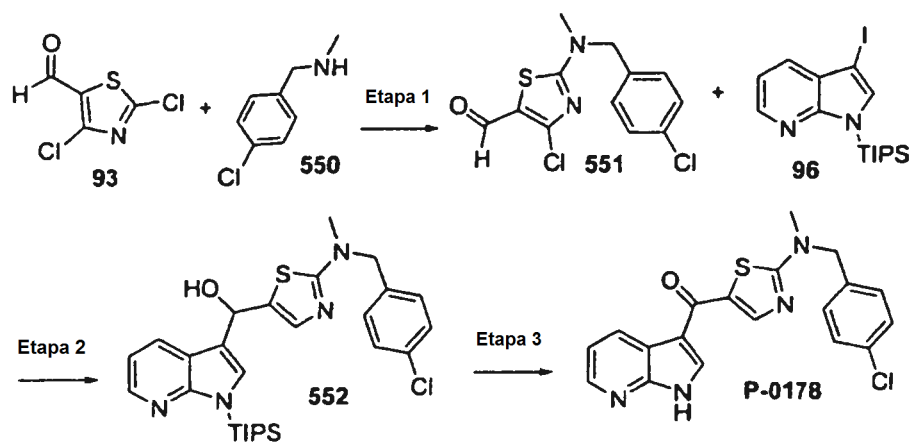
Etapa 2 - Preparación de [2-(4-fluoro-bencilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0177**):**

30 A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-tiazol-2-il]-carbámico (**549**, 0,11 g, 0,2 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en disolución fría de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar los disolventes, el residuo se lavó con acetato de etilo proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (**P-0177**, 9 mg, 10 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 353,12.

Ejemplo 20: Síntesis de [2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-0178.

35 Se sintetizó [2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0178** en 3 etapas como se muestra en el Esquema 174.

Esquema 174



Etapa 1 - Preparación de 4-cloro-2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-carbaldehído (551):

5 A una disolución de (4-cloro-bencil)-metil-amina (**550**, 2 g, 0,01 moles) y N,N-diisopropiletilamina (4 ml, 0,03 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió 2,4-dicloro-tiazol-5-carbaldehído (**93**, 3 g, 0,01 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se recogió por filtración y se lavó con hexanos proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (**551**, 3,6 g, 90 %).

10 *Etapa 2 - Preparación de {4-cloro-2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-metanol (552):*

15 A una disolución de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (**96**, 0,82 g, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -20 °C se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 1,1 ml, 2,2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C en 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -40 °C. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 4-cloro-2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-carbaldehído (**551**, 0,41 g, 1,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a -10 °C en 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (**552**, 0,5 g, 60 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 575,29$.

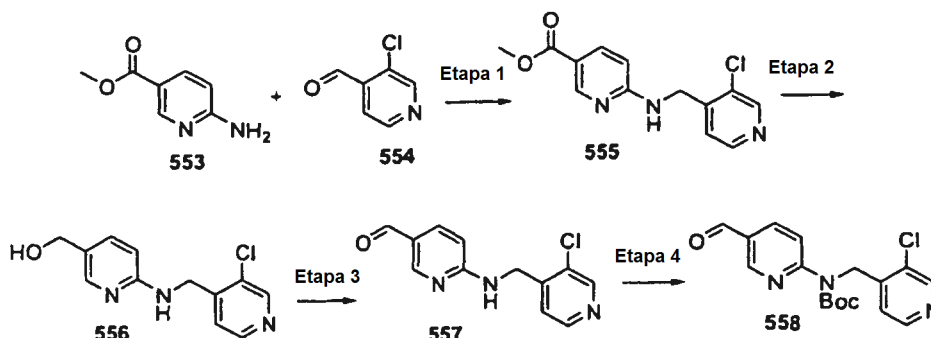
20 *Etapa 3 - Preparación de {2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0178):*

25 Una mezcla de {4-cloro-2-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**552**, 1 g, 2 mmoles), trietilsilano (2 ml, 12 mmoles) y ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico y salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano proporcionando el compuesto deseado como un sólido amarillo (**P-0178**, 0,17 g, 30 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 383,09$.

Ejemplo 21: Síntesis de productos intermedios de aldehído.

30 Se sintetizó éster *terc*-butílico de ácido (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico **558** en 4 etapas a partir de éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico **553** como se muestra en el Esquema 175.

Esquema 175



Etapa 1 - Síntesis de éster metílico de ácido 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (555):

5 A éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico (**553**, 2,15 g, 0,014 moles) en acetonitrilo (60,0 ml) se añadieron 3-cloro-piridin-4-carbaldehído (**554**, 2,00 g, 0,014 moles), trietilsilano (11,00 ml, 0,069 moles) y ácido trifluoroacético (5,00 ml, 0,065 moles). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**555**, 1,5 g, 38,2 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 278,9.

10 *Etapa 2 - Síntesis de 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanol (556):*

15 A éster metílico de ácido 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (**555**, 1,00 g, 3,60 mmoles) en tetrahidrofurano (120 ml) se añadió una disolución de tetrahidroaluminato de litio (1,00 M en tetrahidrofurano, 5,00 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguida de la adición de sulfato de sodio decahidratado. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 20 % de metanol en diclorometano dando el compuesto deseado como un sólido blanco (**556**, 0,5 g, 56 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 250,1.

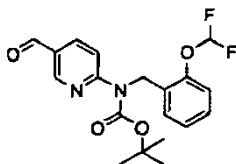
20 *Etapa 3 - Síntesis de 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbaldehído (557):*

20 A 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanol (**556**, 0,50 g, 2,00 mmoles) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,02 g, 2,40 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto en bruto (**557**, 0,45 g, 91 %) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

25 *Etapa 4 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico (558):*

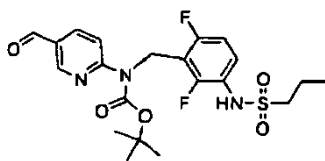
25 A 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbaldehído (**557**, 0,45 g, 1,80 mmoles) en diclorometano (20,0 ml) se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,65 g, 3,00 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,010 mmoles) y trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**558**, 250 mg, 40,0 %).

Se preparó éster *tert*-butílico de ácido (2-difluorometoxi-bencil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico **559**



30 siguiendo el protocolo del Esquema 175, sustituyendo 3-cloro-piridin-4-carbaldehído **554** con 2-difluorometoxi-benzaldehído en la Etapa 1.

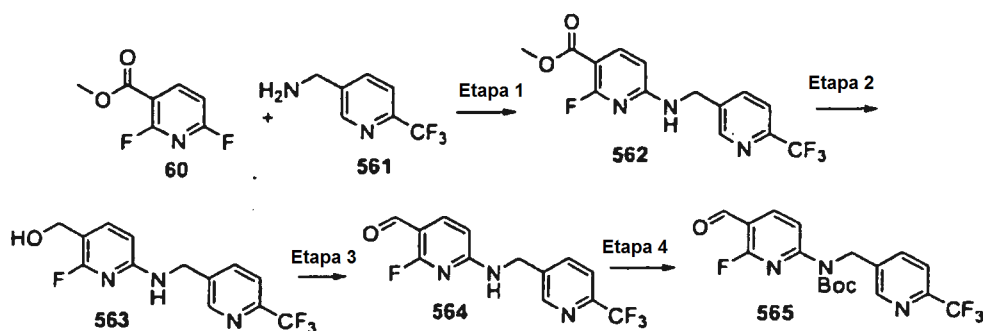
Se preparó éster *tert*-butílico de ácido [2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-bencil]-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico **560**



siguiendo el protocolo del Esquema 175, sustituyendo 3-cloro-piridin-4-carbaldehído **554** con (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico en la Etapa 1. EM (ESI) $[M+H]^+ = 470,3$.

Se sintetizó éster *terc*-butílico de ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico **565** en 4 etapas a partir de éster metílico de ácido 2,6-difluoro-nicotínico **60** como se muestra en el Esquema 176.

Esquema 176



Etapa 1 - Síntesis de éster metílico de ácido 2-fluoro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-nicotínico (**562**):

A éster metílico de ácido 2,6-difluoro-nicotínico (**60**, 1,82 g, 0,0105 moles) en N,N-dimetilformamida (20,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina (**561**, 1,00 g, 5,68 mmoles). La reacción se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 35 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**562**, 1,40 g, 74,9). EM (ESI) $[M+H]^+ = 330,1$.

Etapa 2 - Síntesis de 2-fluoro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanol (**563**):

A éster metílico de ácido 2-fluoro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-nicotínico (**562**, 1,40 g, 4,25 mmoles) en tetrahidrofurano (100,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió lentamente una disolución de tetrahidroaluminato de litio (1,00 M en tetrahidrofurano, 10,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguida de la adición de una cantidad apropiada de sulfato de sodio decahidratado. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y se concentró dando el compuesto en bruto (**563**, 1,2 g, 93,7 %) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3 - Síntesis de 2-fluoro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbaldehído (**564**):

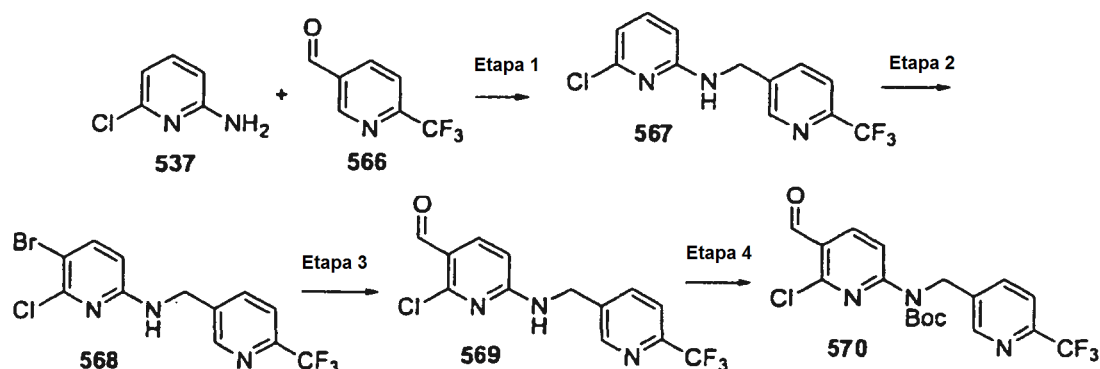
A 2-fluoro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanol (**563**, 1,20 g, 3,98 mmoles) en diclorometano (40,0 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,86 g, 4,38 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se vertió en tiosulfato de sodio acuoso y carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**564**, 0,28 g, 23,5 %).

Etapa 4 - Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**565**):

A 2-fluoro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbaldehído (**564**, 0,28 g, 0,94 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,245 g, 1,12 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,050 g, 0,41 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**565**, 0,22 g, 59 %).

Se sintetizó éster *terc*-butílico de ácido (6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico **570** en 4 etapas a partir de 6-cloro-piridin-2-ilamina **537** como se muestra en el Esquema 177.

Esquema 177

*Etapa 1 - Síntesis de (6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (567):*

5 A 6-cloro-piridin-2-ilamina (**537**, 0,760 g, 5,91 mmoles) en acetonitrilo (30,0 ml) se añadieron 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído (**566**, 1,06 g, 6,05 mmoles), ácido trifluoroacético (3,00 ml, 0,0389 moles) y trietilsilano (6,00 ml, 0,0376 moles). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**567**, 1,60 g, 94,1 %).

Etapa 2 - Síntesis de (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (568):

15 A (6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**567**, 4,50 g, 0,0156 moles) en acetonitrilo (120,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente N-bromosuccinimida (3,03 g, 0,0170 moles) en acetonitrilo (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**568**, 6,20 g, 80,2 %).

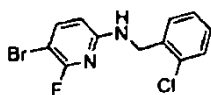
Etapa 3 - Síntesis de 2-cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbaldehído (569):

20 A (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**568**, 4,60 g, 0,0125 moles) en tetrahidrofurano (60,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,00 M en tetrahidrofurano, 6,44 ml) durante 10 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de *tert*-butil-litio (1,70 M en hexano, 15,3 ml) durante 10 minutos. Después de 40 minutos se añadió N,N-dimetilformamida (1,23 ml, 0,0158 moles) y la reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 35 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido amarillo claro (**569**, 2,84 g, 71,7 %).

*Etapa 4 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido (6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (570):*

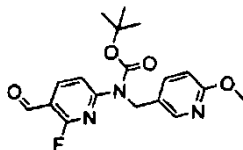
30 A una disolución de 2-cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbaldehído (**569**, 0,545 g, 1,73 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,40 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,10 mmoles) y una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,41 g, 0,0019 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**570**, 0,60 g, 83,6 %).

Se preparó (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina **571**



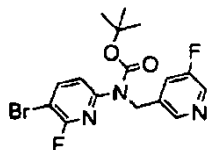
40 siguiendo el protocolo de las Etapas 1 y 2 del Esquema 177, sustituyendo 6-cloro-piridin-2-ilamina 537 y 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído 566 con 6-fluoro-piridin-2-ilamina y 2-cloro-benzaldehído, respectivamente, en la Etapa 1.

Se preparó éster *terc*-butílico de ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico **572**



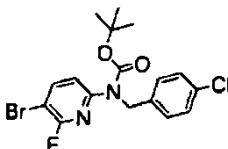
siguiendo el protocolo del Esquema 177, sustituyendo 6-cloro-piridin-2-ilamina **537** y 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído **566** con 6-fluoro-piridin-2-ilamina y 6-metoxi-piridin-3-carbaldehído, respectivamente, en la Etapa 1.

5 Se preparó éster *terc*-butílico de ácido (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-carbámico **631**



siguiendo el protocolo del Esquema 177, sustituyendo 6-cloro-piridin-2-ilamina **537** y 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído **566** con 6-fluoro-piridin-2-ilamina y 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído, respectivamente, en la Etapa 1, sin Etapa 3 (es decir, el producto de la Etapa 2 se hace reaccionar según la Etapa 4).

10 Se preparó éster *terc*-butílico de ácido (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-carbámico **637**

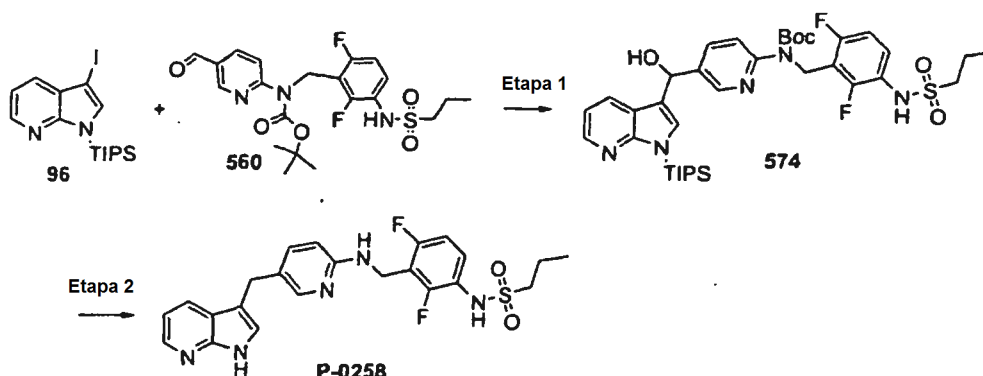


siguiendo el protocolo del Esquema 177, sustituyendo 6-cloro-piridin-2-ilamina **537** y 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído **566** con 6-fluoro-piridin-2-ilamina y 5-cloro-benzaldehído, respectivamente, en la Etapa 1, sin Etapa 3 (es decir, el producto de la Etapa 2 se hace reaccionar según la Etapa 4).

15 **Ejemplo 22: Síntesis de (2,4-difluoro-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico P-0258**

Se sintetizó (2,4-difluoro-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico **P-0258** en 2 etapas a partir de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **96** como se muestra en el Esquema 178.

20 **Esquema 178**



*Etapa 1 - Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido [2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-bencil]-5-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbámico (**574**):*

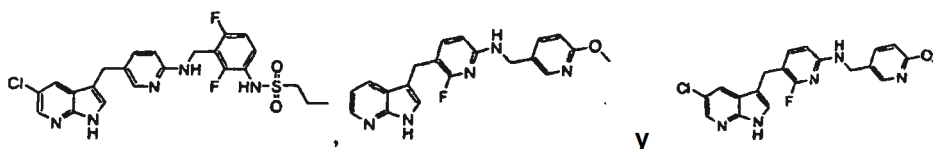
25 A una disolución de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**96**, 0,644 g, 1,61 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) a -40 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,80 ml). La reacción se dejó calentar a 15 °C durante 100 minutos, luego se enfrió a -40 °C, seguido de la adición de éster *terc*-butílico de ácido [2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-bencil]-5-(formil-piridin-2-il)-carbámico (**560**, 0,100 g, 0,21 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 21, Esquema 175) en

tetrahidrofurano (2,0 ml). La reacción se dejó calentar a 5 °C durante 2 horas, luego se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido amarillo (**574**, 75 mg, 47 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 744,7$.

5 **Etapa 2 - Síntesis de (2,4-difluoro-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-0258):**

A éster *terc*-butílico de ácido [2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-bencil]-5-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbámico (**574**, 75,0 mg, 0,10 mmoles) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadieron trietilsilano (0,40 ml, 2,5 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,20 ml, 2,6 mmoles). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 15 % de metanol en diclorometano dando un sólido blanquecino (**P-0258**, 29,3 mg, 61,6 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 472,4$.

Se prepararon (3-[[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0259**), [6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0378**) y [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0379**),

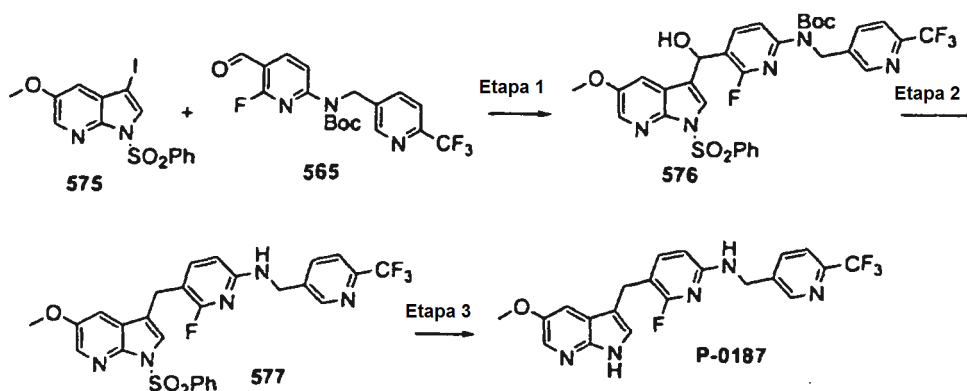


respectivamente, siguiendo el protocolo del Esquema 178. **P-0259** se preparó reemplazando 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **96** con 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 1 (EM $[M+H]^+ = 506,1$). **P-0378** se preparó reemplazando éster *terc*-butílico de ácido [2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-bencil]-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico **560** con éster *terc*-butílico de ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico **572** (preparado como se describe en el Ejemplo 21, Esquema 177) en la Etapa 1 (EM $[M+H]^+ = 364,1$). **P-0379** se preparó reemplazando tanto azaindol **96** con 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como aldehído **560** con aldehído **572** en la Etapa 1 (EM $[M+H]^+ = 400,0$).

Ejemplo 23: Síntesis de [6-fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina P-0187

Se sintetizó [6-fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0187** en 3 etapas a partir de 1-bencenosulfonil-3-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **575** como se muestra en el Esquema 179.

Esquema 179



Etapa 1 - Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido 5-[(1-bencenosulfonil-5-metoxi-1H-pirrolo[1,3-b]piridin-3-il)-hidroximetil]-6-fluoro-piridin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (576):

35 A 1-bencenosulfonil-3-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**575**, 0,326 g, 0,000788 moles) en tetrahidrofurano (3,00 ml) a -45 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,380 ml). La reacción se dejó calentar a -25 °C en 30 minutos y luego se enfrió a -45 °C, seguido de la adición de éster *terc*-butílico de ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**565**, 80,0 mg,

0,20 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 21, Esquema 176) en tetrahidrofurano (1,0 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**576**, 0,080 g, 60 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 688,1.

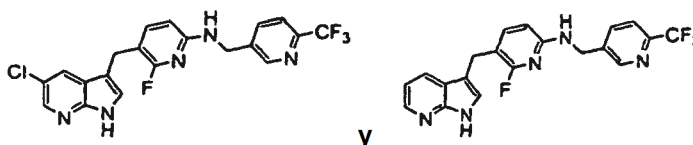
Etapa 2 - Síntesis de [5-(1-bencenosulfonil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (577):

A éster *terc*-butílico de ácido 5-[(1-bencenosulfonil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-6-fluoro-piridin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**576**, 0,100 g, 0,15 mmoles) en acetonitrilo (12,6 ml) se añadieron trietilsilano (0,34 ml, 2,10 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,17 ml, 2,20 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto en bruto (**577**, 90 mg, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3 - Síntesis de [6-fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0187):

A [5-(1-bencenosulfonil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**577**, 0,08 g, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidratado (0,110 g, 0,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanquecino (**P-0187**, 8,1 mg, 10 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 431,9.

Se prepararon [6-fluoro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0186** y [6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0188**,

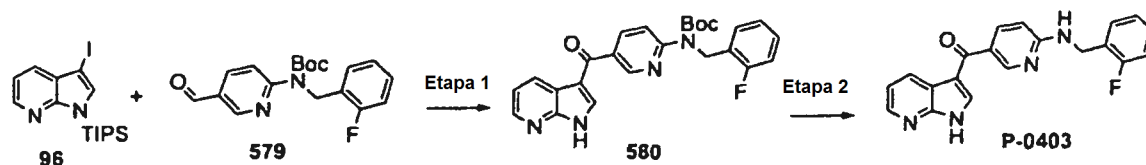


respectivamente, siguiendo el protocolo del Esquema 179, sustituyendo 1-bencenosulfonil-3-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **575** con 1-bencenosulfonil-3-yodo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina o 1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, respectivamente, en la Etapa 1. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 435,7 y 401,6, respectivamente.

Ejemplo 24: Síntesis de [6-(2-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0403**

Se sintetizó síntesis de [6-(2-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0403** en 2 etapas a partir de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **96** como se muestra en el Esquema 180.

Esquema 180



Etapa 1 - Éster *terc*-butílico de ácido (2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbámico (580):

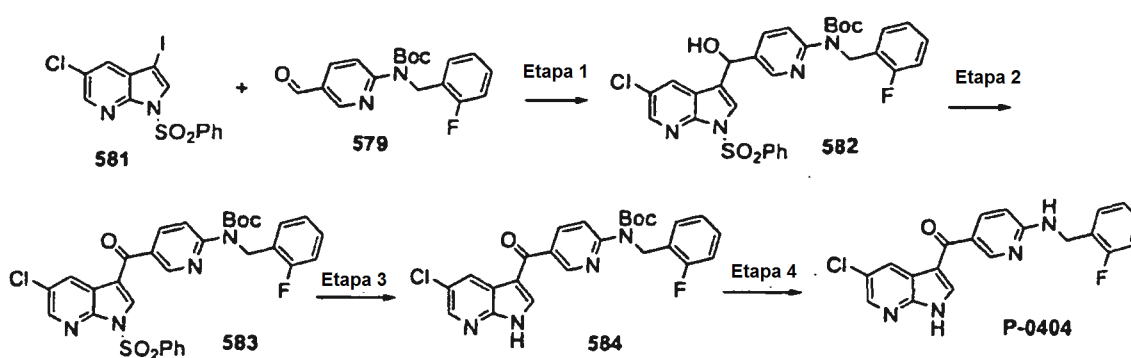
A 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**96**, 0,550 g, 1,37 mmoles) en tetrahidrofurano (15,0 ml) a -40 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,65 ml). La reacción se dejó calentar a 5 °C durante 70 minutos, luego se enfrió a -40 °C, seguido de la adición de éster *terc*-butílico de ácido (2-fluoro-bencil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico (**579**, preparado según el protocolo del Ejemplo 1, Esquema 19, Etapas 1-3, sustituyendo 4-clorobenzaldehído 40 con 2-fluoro-benzaldehído en la Etapa 1) en tetrahidrofurano (4,0 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**580**, 0,14 g, 26 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 447,0.

Etapa 2 - Síntesis de [6-(2-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0403):

A éster *terc*-butílico de ácido (2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbámico (**580**, 0,080 g, 0,18 mmoles) en diclorometano (3,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 0,013 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 15 % de metanol en diclorometano dando el compuesto deseado (**P-0403**, 15,0 mg, 23,0 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 347,5.

Ejemplo 25: Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-(2-fluoro-bencilamino)piridin-3-il]-metanona P-0404

Se sintetizó (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-(2-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-metanona **P-0404** en 4 etapas a partir de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **581** como se muestra en el Esquema 181.

Esquema 181

Etapa 1 - Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido 5-[(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-2-il-(2-fluoro-bencil)-carbámico (582**):**

A una disolución de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**581**, 0,420 g, 1,00 mmoles) en tetrahidrofurano (15,0 ml) a -40 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,49 ml). La reacción se dejó calentar a 5 °C durante 70 minutos, luego se enfrió a -40 °C, seguido de la adición de éster *terc*-butílico de ácido (2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbámico (**579**) en tetrahidrofurano (6,0 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**582**, 0,25 g, 41 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 623,1.

Etapa 2 - Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-carbámico (583**):**

A éster *terc*-butílico de ácido [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-2-il-(2-fluoro-bencil)-carbámico (**582**, 0,25 g, 0,40 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,20 g, 0,48 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**583**, 0,060 g, 24 %).

Etapa 3 - Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-carbámico (584**):**

A éster *terc*-butílico de ácido [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-carbámico (**583**, 60,0 mg, 0,097 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se añadió carbonato de potasio acuoso (1,0 M, 1,0 ml). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 100 °C durante 10 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto en bruto (**584**, 0,040 g, 64 %) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4 - Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-(2-fluoro-bencilamino)piridin-3-il]-metanona (P-0404):

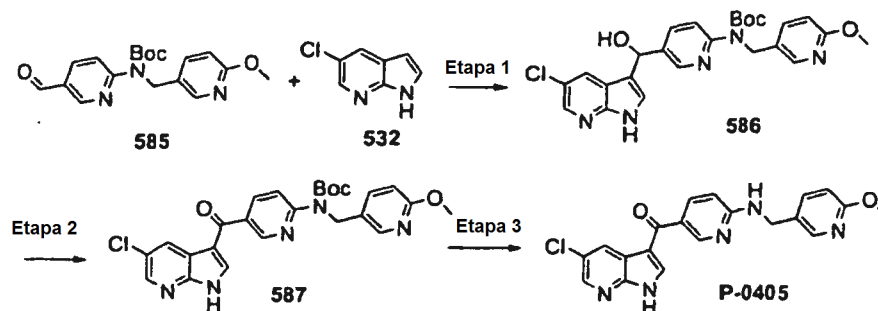
A éster *terc*-butílico de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-carbámico (**584**, 0,030 g, 0,062 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 0,013 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se

extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 15 % de metanol en diclorometano dando el compuesto deseado (**P-0404**, 2,8 mg, 12 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 381,0$.

5 **Ejemplo 26: Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanona P-0405**

Se sintetizó (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanona **P-0405** en 3 etapas a partir de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **532** como se muestra en el Esquema 182.

Esquema 182



10 **Etapas 1 - Síntesis éster terc-butílico de ácido de 5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-2-il-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (586):**

A 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**532**, 0,092 g, 0,60 mmoles) en metanol (15,0 ml) se añadieron éster *terc*-butílico de ácido (5-formil-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**585**, 0,240 g, 0,70 mmoles, preparado según el protocolo del Ejemplo 1, Esquema 19, Etapas 1-3, sustituyendo 4-clorobenzaldehído **40** con 6-metoxi-piridin-3-carbaldehído en la Etapa 1) e hidróxido potásico (1,2 g, 0,021 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**586**, 0,110 g, 37 %).

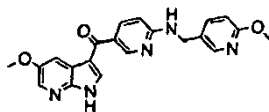
20 **Etapas 2 - Síntesis de éster terc-butílico de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (587):**

A éster *terc*-butílico de ácido 5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-2-il-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**586**, 0,060 g, 0,12 mmoles) en diclorometano (10,0 ml) se añadió peryodina de Dess-Martin (0,062 g, 0,15 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**587**, 0,020 g, 33 %).

25 **Etapas 3 - Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanona (P-0405):**

A éster *terc*-butílico de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**587**, 0,020 g, 0,040 mmoles) en diclorometano (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml, 0,0039 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**P-0405**, 5,5 mg, 34 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 394,3$.

Se preparó 6-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0406**

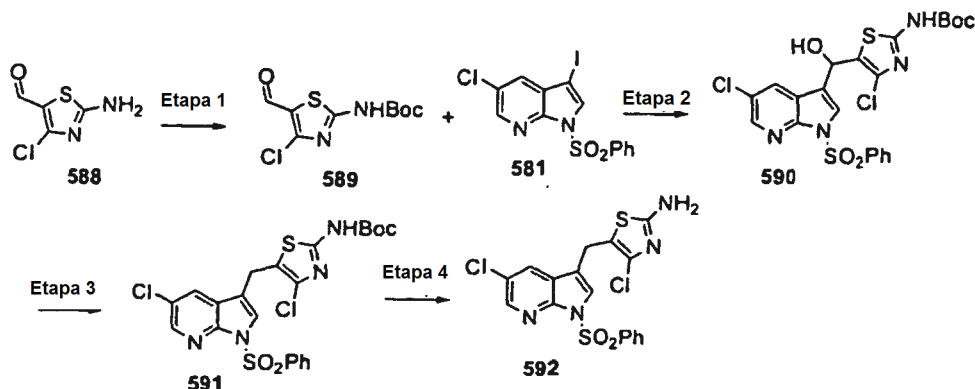


35 siguiendo el protocolo del Esquema 182, sustituyendo 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **532** con 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 1. EM (ESI) $[M+H]^+ = 390,1$.

Ejemplo 27: Síntesis del producto intermedio 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina 592

Se sintetizó 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **592** en 4 etapas a partir de 2-amino-4-cloro-tiazol-5-carbaldehído **588** como se muestra en el Esquema 183.

5

Esquema 183**Etapas 1 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico (589):**

A 2-amino-4-cloro-tiazol-5-carbaldehído (**588**, 5,00 g, 0,0308 moles) en tetrahidrofurano (122 ml) se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,38 g, 0,0338 moles) y 4-dimetilaminopiridina (0,35 g, 0,0029 moles). La reacción se agitó a 58 °C durante 2 horas, luego se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 80 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido amarillo (**589**, 7,0 g, 87 %).

Etapas 2 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido 5-[(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroximetil]-4-cloro-tiazol-2-il)-carbámico (590):

A una disolución de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**581**, 4,40 g, 10,5 mmoles) en tetrahidrofurano (30,0 ml) a -45 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 5,4 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó calentar a -25 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a -65 °C, seguido de la adición de éster *tert*-butílico de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico **589** desprotonado frío, que se preparó *in situ* añadiendo cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 5,0 ml) a éster *tert*-butílico de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico (**589**, 2,51 g, 9,55 mmoles) en tetrahidrofurano (23,0 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en 2 horas, luego se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**590**, 3,70 g, 60,3 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 554,2$.

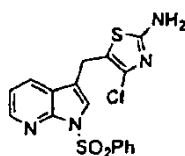
Etapas 3 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-carbámico (591):

A éster *tert*-butílico de ácido 5-[(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroximetil]-4-cloro-tiazol-2-il)-carbámico (**590**, 0,200 g, 0,32 mmoles) en diclorometano (15,0 ml) se añadieron trietilsilano (0,600 ml, 376 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,300 ml, 3,89 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**591**, 0,155 g, 88,7 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 538,9$.

Etapas 4 - Síntesis de 5-(1-Bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-1-ilamina (592):

A éster *tert*-butílico de ácido [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-carbámico (**591**, 4,30 g, 7,97 mmoles) en diclorometano (70,0 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (4,00 M en 1,4-dioxano, 42,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, luego se concentró y se valoró con éter etílico y acetato de etilo dando el compuesto deseado (**592**, 2,60 g, 74,2 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 439,0$.

Se preparó 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **593**

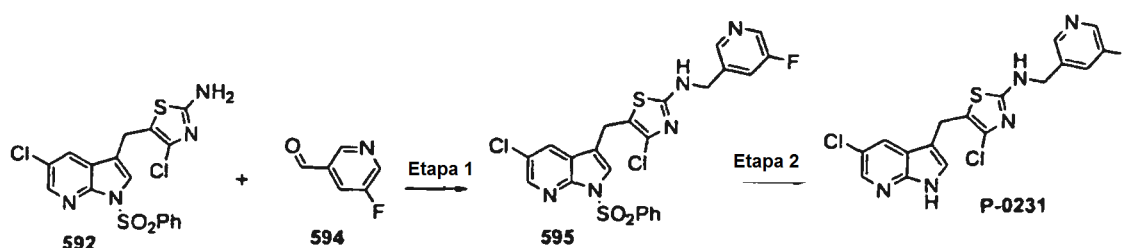


siguiendo el protocolo del Esquema 183, sustituyendo 1-benzenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrololo[2,3-b]piridina **581** con 1-benzenosulfonil-3-yodo-1H-pirrololo[2,3-b]piridina en la Etapa 2. EM (ESI) $[M+H]^+ = 404,4$.

5 **Ejemplo 28: Síntesis de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina P-0231**

Se sintetizó [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0231** en 2 etapas a partir de 5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **592** como se muestra en el Esquema 184.

Esquema 184



10

Etapa 1 - Síntesis de [5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (595):

15 A 5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina (**592**, 50,0 mg, 0,11 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 27, Esquema 183) en etanol (1,60 ml) y ácido acético (0,08 ml) se añadieron 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído (**594**, 43 mg, 0,34 mmoles) y cianoborohidruro soportado sobre sílice (1,21 mmol/g, 0,180 g). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 100 °C durante 7 minutos. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**595**, 0,030 g, 48 %).

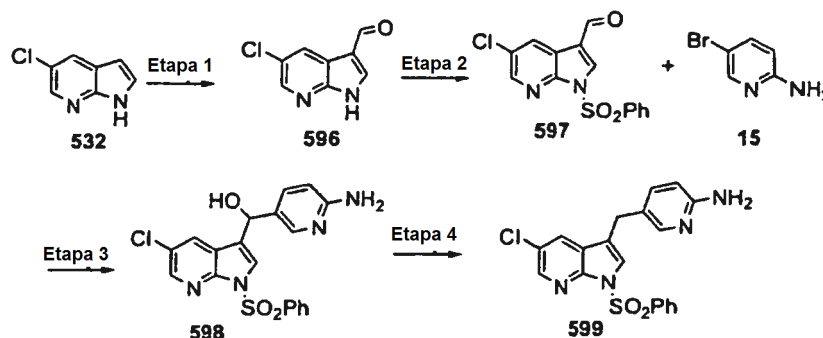
20 *Etapa 2 - Síntesis de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0231):*

25 A [5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (**595**, 0,030 g, 0,055 mmoles) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidratado (0,034 g, 0,11 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**P-0231**, 1,5 mg, 6,7 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 408,1$.

Ejemplo 29: Síntesis de 5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina 599

30 Se sintetizó 5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **599** en 4 etapas a partir de 5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina **532** como se muestra en el Esquema 185.

Esquema 185



Etapa 1 - Síntesis de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (596):

5 A 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (532, 10,0 g, 65,5 mmoles) en ácido acético (28,3 ml) se añadieron hexametilentetramina (11,9 g, 85,2 mmoles) y agua (56,7 ml). La reacción se sometió a reflujo durante la noche, seguido de la adición de 200 ml de agua. Después de 30 minutos, la reacción se filtró para recuperar el sólido, luego se secó bajo aire dando el compuesto deseado (596, 7,0 g, 59 %).

Etapa 2 - Síntesis de 1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (597):

10 A 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (596, 3,60 g, 0,0199 moles) en diclorometano (100 ml) se añadieron una disolución de hidróxido potásico (9 M en agua, 50 ml), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (400 mg, 0,001 moles) y cloruro de bencenosulfonilo (2,9 ml, 0,023 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo dando un sólido blanco (597, 2,3 g, 36,0 %).

Etapa 3 - Síntesis de (6-amino-piridin-3-il)-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (598):

15 A 2-amino-5-bromopiridina (**15**, 3,10 g, 17,9 mmoles) en tetrahidrofurano (80,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió lentamente una disolución n-butil-litio (2,50 M en hexano, 7,10 ml). Después de 30 minutos se añadió lentamente 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (3,90 g disueltos en tetrahidrofurano, 20,0 ml, 18,1 mmoles) a la mezcla de reacción, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de la adición de una disolución de n-butil-litio (2,50 M en hexano, 7,10 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de una disolución de n-butil-litio (2,50 M en hexano, 7,50 ml) lentamente. Después de 60 minutos se añadió 1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (597, 1,90 g en 30 ml de tetrahidrofurano, 5,92 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 20 % de metanol en diclorometano dando el compuesto deseado (**598**, 1,25 g, 50,9 %). EM (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 415,2$.

Etapa 4 - Síntesis de 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (599):

30 A (6-amino-piridin-3-il)-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**598**, 1,00 g, 0,00241 moles) en diclorometano (25,0 ml) se añadieron trietilsilano (3,00 ml, 0,0188 moles) y ácido trifluoroacético (1,50 ml, 0,0195 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**599**, 0,70 g, 73 %).

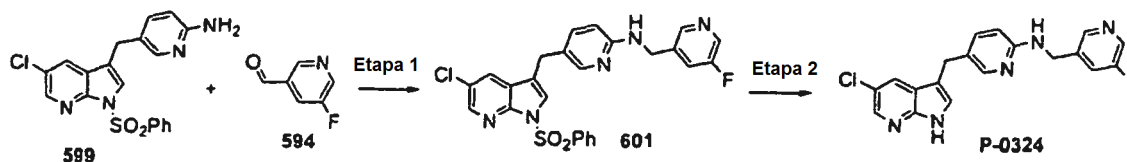
35 Se preparó 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600**



siguiendo el protocolo del Esquema 185, sustituyendo 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **532** con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 1. EM (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 365,2$.

Ejemplo 30: Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina P-0324

Se sintetizó [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0324** en 2 etapas a partir de 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **599** como se muestra en el Esquema 186.

Esquema 186

Etapa 1 - Síntesis de [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (601):

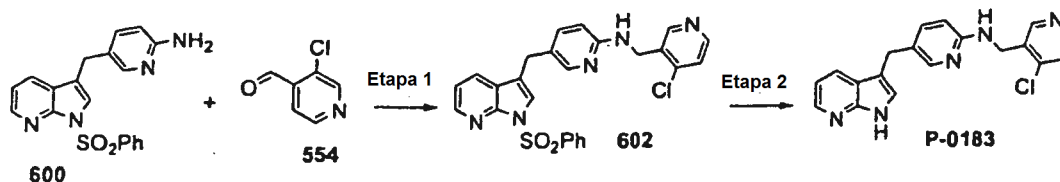
- 10 A 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**599**, 80,0 mg, 0,20 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 29, Esquema 185) en etanol (2,0 ml) y ácido acético (0,10 ml, 0,0018 moles) se añadieron 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído (594, 62,7 mg, 0,50 mmoles) y cianoborohidruro de sodio sobre gel de sílice (1,200 mmol/g de carga; 0,251 g, 0,30 mmoles). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 100 °C durante 10 minutos. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo.
- 15 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (601, 0,060 g, 59 %).

Etapa 2 - Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0324):

- 20 A [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (601, 0,060 g, 0,12 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidratado (0,11 g, 0,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**P-0324**, 13,5 mg, 31 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 368,0.
- 25

Ejemplo 31: Síntesis de (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0183

Se sintetizó (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0183** en 2 etapas a partir de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600** como se muestra en el Esquema 187.

Esquema 187

Etapa 1 - Síntesis de [5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)piridin-2-il]-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (602):

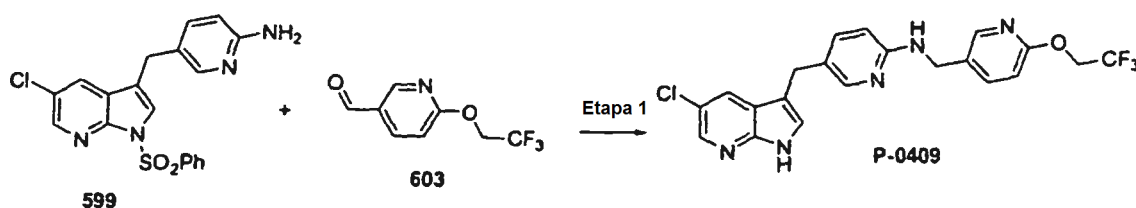
- 35 A 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (600, 120,0 mg, 0,33 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 29, Esquema 185) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadieron 3-cloro-piridin-4-carbaldehído (554, 51,3 mg, 0,36 mmoles), ácido trifluoroacético (0,30 ml, 0,0039 moles) y trietilsilano (0,60 ml, 0,0038 moles). La reacción se calentó a reflujo durante la noche, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (602, 80 mg, 49,6 %). EM $[M+H]^+$ = 490,2.
- 40

Etapa 2 - Síntesis de (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0183):

A [5-(1-bencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (602, 0,08 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidratado (0,240 g, 0,76 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido amarillo (P-0183, 4,0 mg, 7 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 350,2.

Ejemplo 32: Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina P-0409

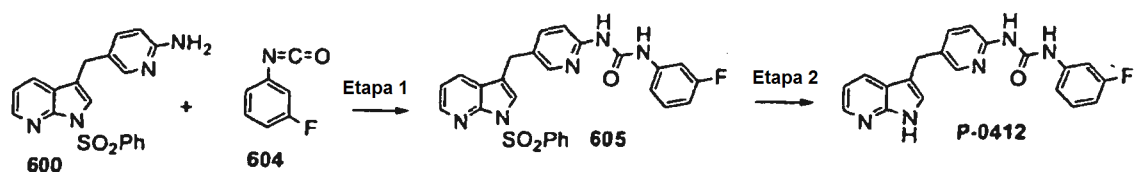
Se sintetizó [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina P-0409 en 2 etapas a partir de 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina 599 como se muestra en el Esquema 188.

Esquema 188**Etapa 1 - Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (P-0409):**

A 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (599, 124,1 mg, 0,31 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 29, Esquema 185) en etanol (3,00 ml) y ácido acético (0,2 ml) se añadieron 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbaldehído (603, 164,0 mg, 0,80 mmoles) y cianoborohidruro soportado sobre sílice (1,21 mmol/g, 0,700 g). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 100 °C durante 150 minutos. A la reacción se añadió una disolución de hidróxido potásico (9,0 M en agua, 1,0 ml). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 100 °C durante 10 minutos. La reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (P-0409, 10,6 mg, 7,6 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 448,4.

Ejemplo 33: Síntesis de 1-(3-fluoro-fenil)-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-urea P-0412

Se sintetizó 1-(3-fluoro-fenil)-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-urea P-0412 en 2 etapas a partir de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina 600 como se muestra en el Esquema 189.

Esquema 189**Etapa 1 - Síntesis de 1-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-(3-fluoro-fenil)-urea (605):**

A 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (600, 150,0 mg, 0,41 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 29, Esquema 185) en acetonitrilo (12,5 ml) se añadieron 3-fluoro-isocianato-benceno (604, 61,6 mg, 0,45 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (10,0 mg, 0,082 mmoles) y trietilamina (0,25 ml, 0,0018 moles). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (605, 0,100 g, 48,4 %).

Etapa 2 - Síntesis de 1-(3-fluoro-fenil)-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-urea (P-0412):

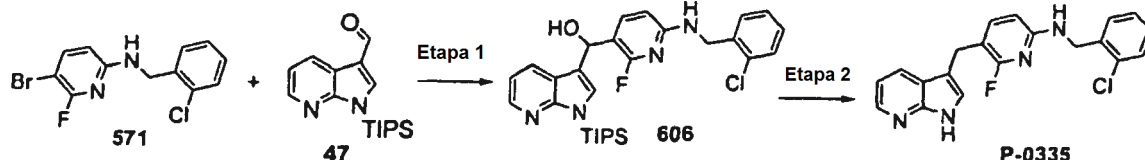
A 1-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-(3-fluoro-fenil)-urea (605, 0,100 g, 0,20 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidratado (0,240 g, 0,76 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo.

La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0412**, 17,9 mg, 24,8 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 362,2.

5 **Ejemplo 34: Síntesis de (2-cloro-bencil)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0335**

Se sintetizó (2-cloro-bencil)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0335** en 2 etapas a partir de (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina **571** como se muestra en el Esquema 190.

Esquema 190



10 **Etapa 1 - Síntesis de [6-(2-cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (606):**

A (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina (**571**, 0,635 g, 2,01 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 21, Esquema 177) en tetrahidrofurano (25,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió lentamente una disolución de n-butil-litio (2,50 M en hexano, 0,80 ml). Después de 20 minutos se añadió *tert*-butil-litio (1,7 M en hexano, 2,40 ml) a la reacción y después de 30 minutos se añadió 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (**47**, 0,575 g, 1,90 mmoles) en tetrahidrofurano (8,0 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 60 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**606**, 0,180 g, 17,6 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 539,2.

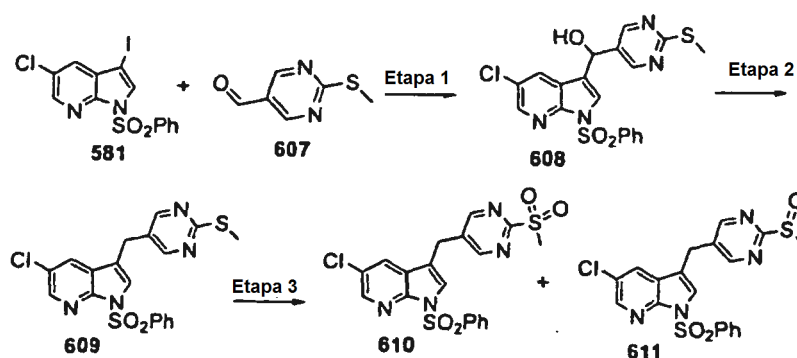
Etapa 2 - Síntesis de (2-cloro-bencil)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0335):

A [6-(2-cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**606**, 180,0 mg, 0,33 mmoles) en acetonitrilo (15,0 ml) se añadieron trietilsilano (1,00 ml, 6,26 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,50 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0335**, 24,9 mg, 19,4 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 367,0.

30 **Ejemplo 35: Síntesis de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 610**

Se sintetizó 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **610** en 3 etapas a partir de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **581** como se muestra en el Esquema 191.

Esquema 191



35

Etapa 1 - Síntesis de (1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (608):

A una disolución de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**581**, 4,36 g, 10,4 mmoles) en tetrahidrofurano (100,0 ml) a -40 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 5,06 ml). La reacción se dejó calentar a 5 °C durante 60 minutos, luego se enfrió a -40 °C, seguido de la adición de 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (607, 1,30 g, 8,43 mmoles, disuelta en tetrahidrofurano 15,0 ml). La reacción se dejó calentar a 10 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 15 % de metanol en diclorometano dando el compuesto deseado (608, 3,00 g, 79,6 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 447,2.

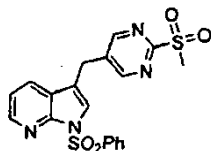
Etapa 2 - Síntesis de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (609):

A (1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (**608**, 0,35 g, 0,78 mmoles) en diclorometano (15,0 ml) se añadieron trietilsilano (2,00 ml, 12,52 mmoles) y ácido trifluoroacético (1,00 ml, 13,0 mmoles). La reacción se agitó a 35 °C durante la noche, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**609**, 0,25 g, 74 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 430,9.

Etapa 3 - Síntesis de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (610) y 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metansulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (611):

A 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**609**, 0,500 g, 1,16 mmoles) en diclorometano (15,0 ml) se añadió ácido metacloroperoxibenzoico (máx. 77 %, 0,572 g, 2,55 mmoles) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 70 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando los compuestos deseados (**610**, 0,310 g, 57,7 %), EM (ESI) $[M+H]^+$ = 463,1; y (**611**, 0,200 g, 38,6 %), EM (ESI) $[M+H]^+$ = 447,2.

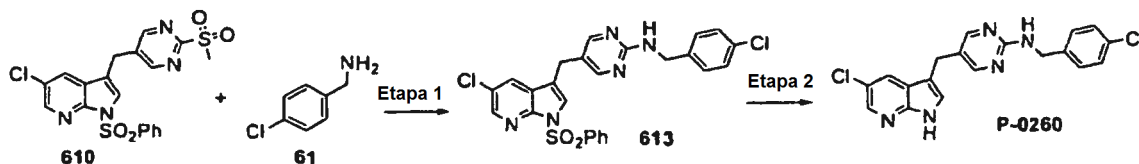
Se preparó 1-bencenosulfonil-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **612**



siguiendo el protocolo del Esquema 191, sustituyendo 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **581** con 1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 1.

Ejemplo 36: Síntesis de (4-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina P-0260

Se sintetizó (4-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina **P-0260** en 2 etapas a partir de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **610** como se muestra en el Esquema 192.

Esquema 192**Etapa 1 - Síntesis de [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-cloro-bencil)-amina (613):**

A 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**610**, 0,060 g, 0,13 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 35, Esquema 191) en N-metilpirrolidina (1,80 ml) se añadió p-clorobencilamina (**61**, 0,20 g, 1,4 mmoles). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 150 °C durante 15 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**613**, 0,05 g, 74 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ =

524,3.

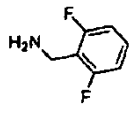
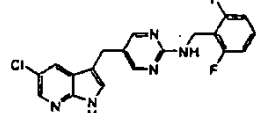
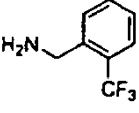
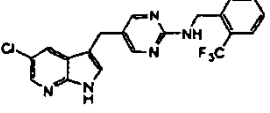
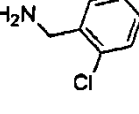
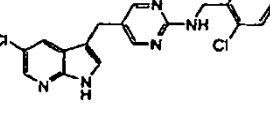
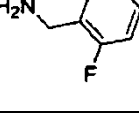
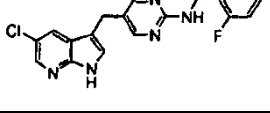
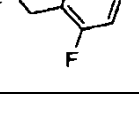
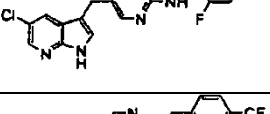
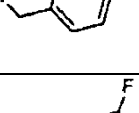
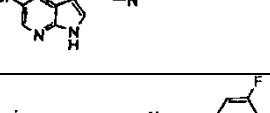
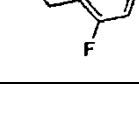
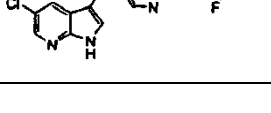
Etapas 2 - Síntesis de (4-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0260):

A [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-cloro-bencil)-amina (**613**, 0,050 g, 0,095 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidratado (0,20 g, 0,63 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo en hexano dando un sólido blanquecino (**P-0260**, 16,9 mg, 46 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 385,9$.

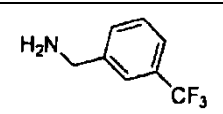
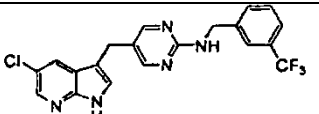
Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 192, sustituyendo p-clorobencilamina **61** con una amina adecuada en la Etapa 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este protocolo:

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina (**P-0261**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0262**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0263**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (**P-0264**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina (**P-0265**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0266**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina (**P-0267**), y
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0268**).

La siguiente tabla indica la amina (columna 2) usada en el Esquema 192 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado espectrometría de masas experimental.

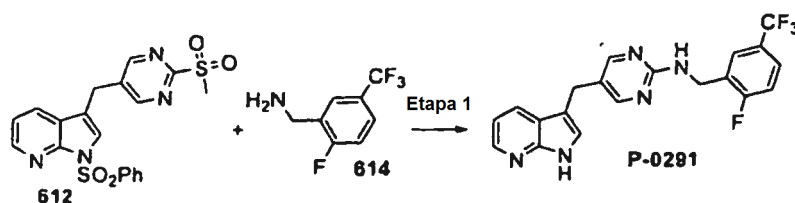
Número de compuesto	Amina en la Etapa 1	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-0261			384,1
P-0262			418,9
P-0263			384,2
P-0264			368,2
P-0265			386,2
P-0266			418,9
P-0267			$[M-H]^+ = 384,0$

(continuación)

Número de compuesto	Amina en la Etapa 1	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0268			419,2

Ejemplo 37: Síntesis de (2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina P-0291

Se sintetizó (2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina **P-0291** en 1 etapa a partir de 1-bencenosulfonil-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **612** como se muestra en el Esquema 193.

Esquema 193

Etapa 1 - Síntesis de (2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (P-0291):

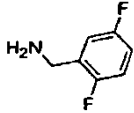
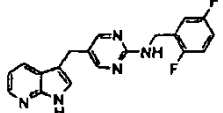
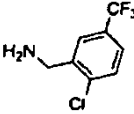
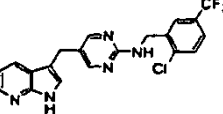
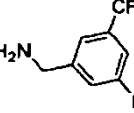
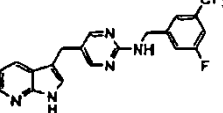
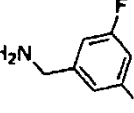
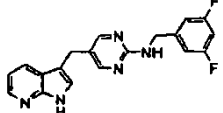
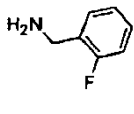
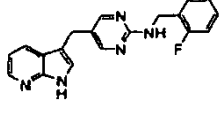
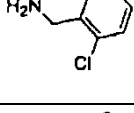
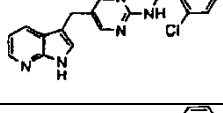
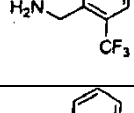
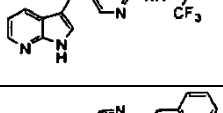
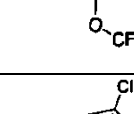
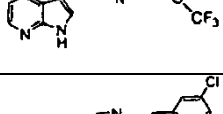
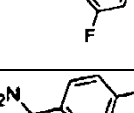
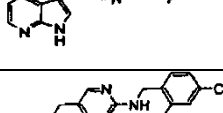
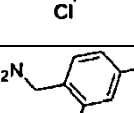
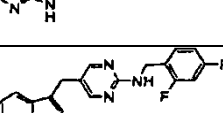
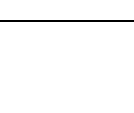
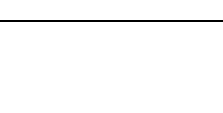
A 1-bencenosulfonil-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**612**, 0,080 g, 0,19 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 35, Esquema 191) en N-metilpirrolidinona (1,00 ml) se añadió 2-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina (**614**, 0,20 g, 1,0 mmol). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 150 °C durante 15 minutos. Se añadió hidróxido potásico en agua (1,00 M, 2,00 ml) a la reacción. La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 90 °C durante 10 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0291**, 37,4 mg, 50 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 402,6.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 193, sustituyendo 2-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina **614** con una amina adecuada. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este protocolo:

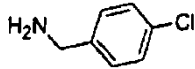
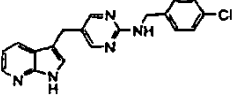
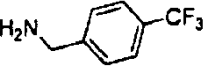
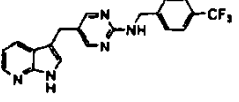
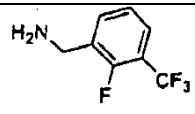
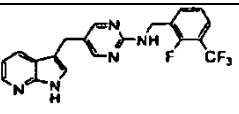
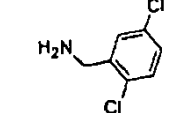
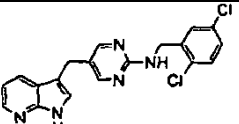
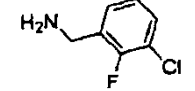
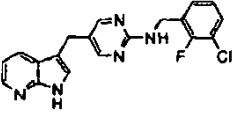
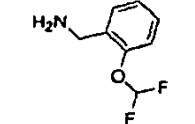
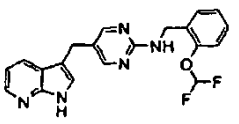
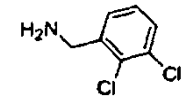
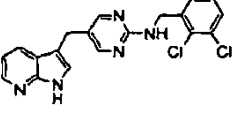
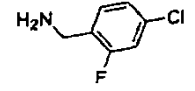
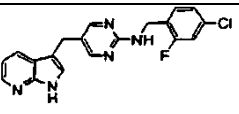
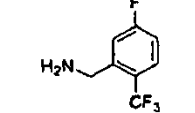
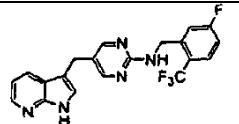
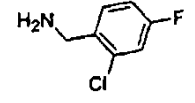
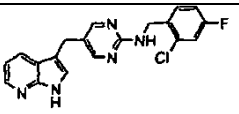
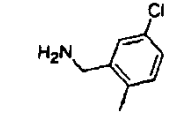
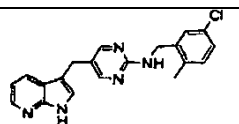
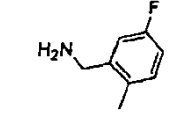
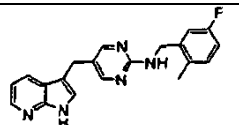
- (2,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0292**),
- (2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0293**),
- (3-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0294**),
- (3,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0295**),
- (2-Fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0300**),
- (2-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0301**),
- [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0302**),
- [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-0303**),
- (5-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0304**),
- (2,4-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0305**),
- (2,4-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0306**),
- (4-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0307**),
- [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0308**),
- (2-Fluoro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0309**),
- (2,5-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0310**),
- (3-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0311**),
- (2-Difluorometoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0312**),
- (2,3-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0313**),
- (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0314**),
- (5-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0315**),
- (2-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0316**),
- (5-Cloro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0317**),
- (5-Fluoro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0318**),
- (2-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0319**),

(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0320**), y
 (2-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0407**).

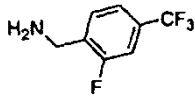
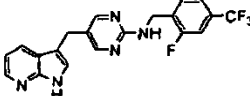
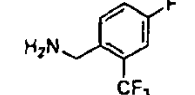
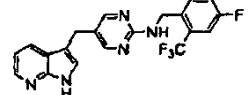
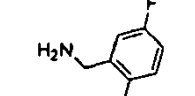
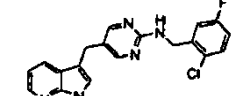
5 La siguiente tabla indica la amina (columna 2) usada en el Esquema 193 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado de espectrometría de masas experimental.

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0292			352,3
P-0293			418,2
P-0294			402,5
P-0295			352,3
P-0300			334,5
P-0301			349,9
P-0302			384,0
P-0303			400,5
P-0304			367,9
P-0305			383,9
P-0306			352,4

(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0307			352,0
P-0308			384,0
P-0309			402,5
P-0310			389,0
P-0311			368,0
P-0312			382,5
P-0313			385,0
P-0314			367,9
P-0315			402,4
P-0316			368,2
P-0317			364,8
P-0318			348,6

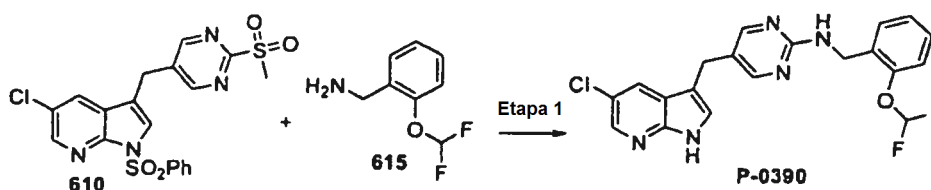
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0319			402,5
P-0320			402,5
P-0407			368,3

Ejemplo 38: Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-difluorometoxi-bencil)-amina P-0390

Se sintetizó [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-difluorometoxibencil)-amina **P-0390** en 1 etapa a partir de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetilp)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **610** como se muestra en el Esquema 194.

Esquema 194



Etapa 1 - Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-difluorometoxi-bencil)-amina (**P-0390**)

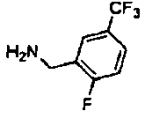
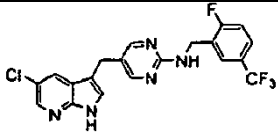
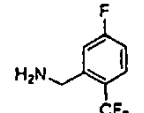
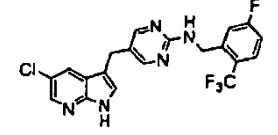
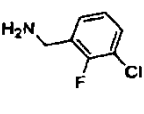
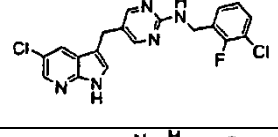
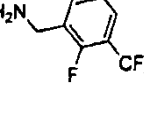
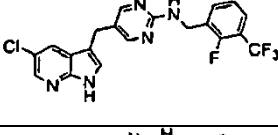
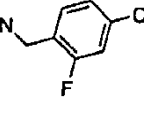
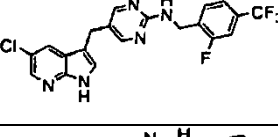
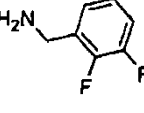
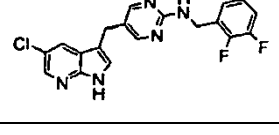
- 10 A 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**610**, 0,060 g, 0,13 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 35, Esquema 191) en N-metilpirrolidiona (1,40 ml) se añadió 2-difluorometoxi-bencilamina (**615**, 0,200 g, 1,16 mmoles). La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 150 °C durante 15 minutos. Se añadió hidróxido potásico en agua (1,00 M, 2,00 ml) a la reacción. La reacción se irradió con microondas a 300 vatios, 90 °C durante 10 minutos, luego se vertió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0390**, 10,9 mg, 20 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 418,0.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 194, sustituyendo 2-difluorometoxi-bencilamina **615** con una amina adecuada. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este protocolo:

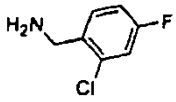
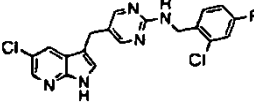
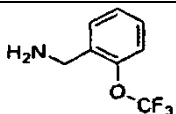
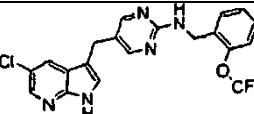
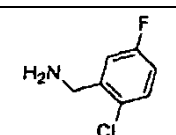
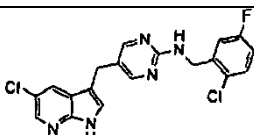
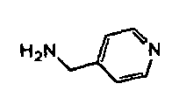
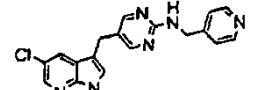
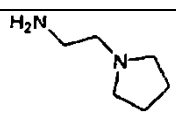
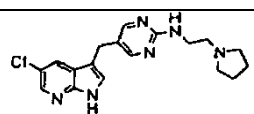
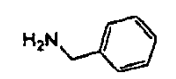
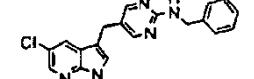
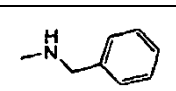
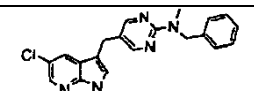
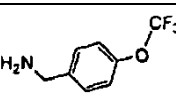
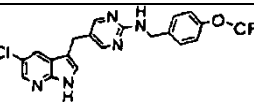
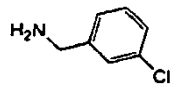
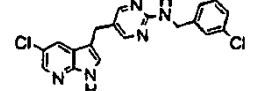
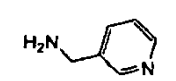
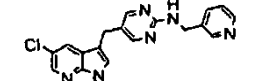
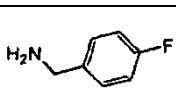
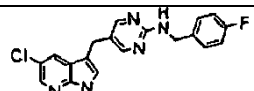
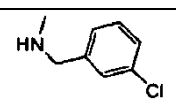
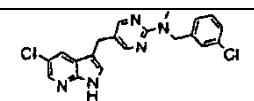
- 20 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-amina (**P-0289**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)-amina (**P-0391**),
 (3-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0392**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-amina (**P-0393**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-4-trifluorometilbencil)-amina (**P-0394**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,3-difluoro-bencil)-amina (**P-0395**),
 (2-Cloro-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0396**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-0402**),
 (2-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0408**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (**P-0416**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (**P-0417**),
 30 Bencil-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0418**),
 Bencil-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (**P-0419**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-0420**),
 (3-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0421**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0422**),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0423**),
 (3-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metilamina (**P-0424**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3,5-difluoro-bencil)-amina (**P-0425**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amina (**P-0426**),
 5 [1-(4-Cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0427**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina (**P-0428**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0429**),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metilamina (**P-0430**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-bencil)-amina (**P-0431**),
 10 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metoxi-bencil)-amina (**P-0433**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (**P-0434**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexilmetil-amina (**P-0435**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil-amina (**P-0436**),
 [2-(4-Cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0437**),
 15 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-difluorometoxi-bencil)-amina (**P-0438**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina (**P-0439**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-bencil)-amina (**P-0440**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina (**P-0441**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-bcnzil)-amina (**P-0442**),
 20 (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0443**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-thoxi-bencil)-amina (**P-0444**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina (**P-0445**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-difluorometoxi-bencil)-amina (**P-0446**),
 (4-Cloro-3-fluoro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0447**),
 25 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amina (**P-0448**), y
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-dimetilamino-bencil)-amina (**P-0449**).

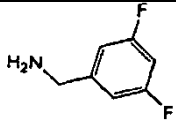
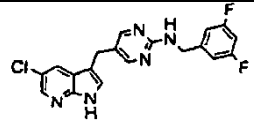
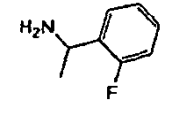
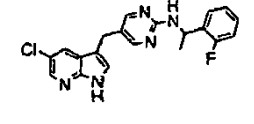
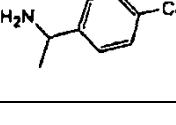
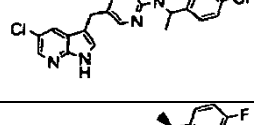
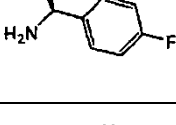
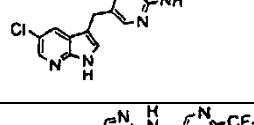
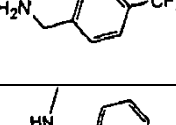
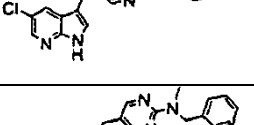
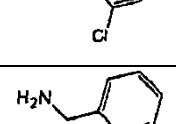
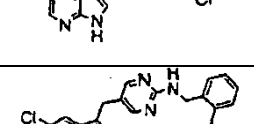
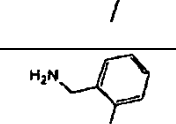
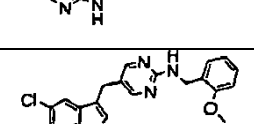
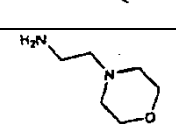
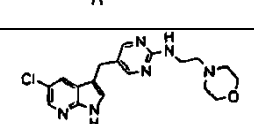
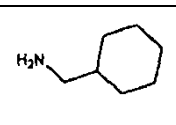
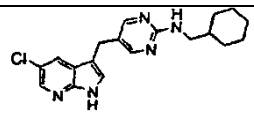
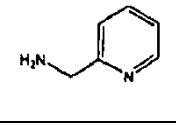
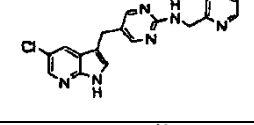
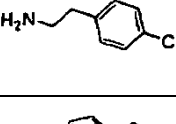
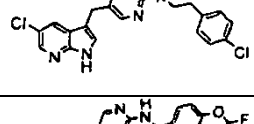
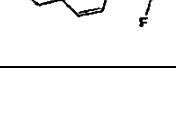
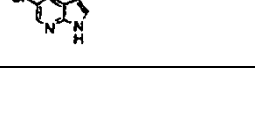


La siguiente tabla indica la amina (columna 2) usada en el Esquema 194 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado de espectrometría de masas experimental.

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0289			436,0
P-0391			436,0
P-0392			402,0
P-0393			[M-H] ⁻ = 434,1
P-0394			437,3
P-0395			386,0

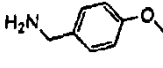
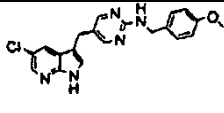
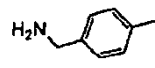
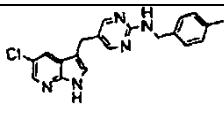
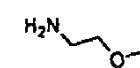
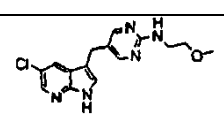
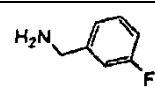
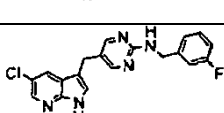
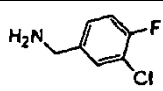
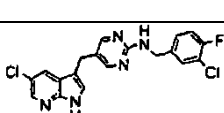
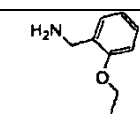
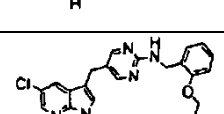
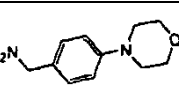
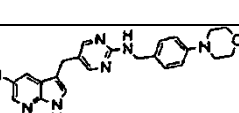
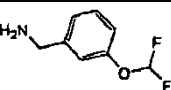
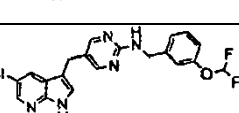
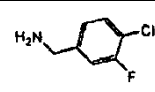
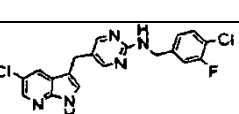
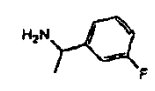
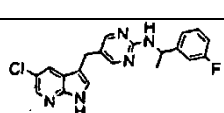
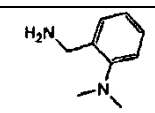
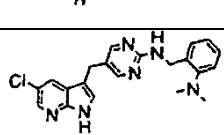
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0396			402,0
P-0402			434,3
P-0408			402,0
P-0416			351,1
P-0417			357,1
P-0418			350,3
P-0419			364,3
P-0420			434,3
P-0421			383,9
P-0422			351,1
P-0423			368,3
P-0424			398,3

(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0425			386,3
P-0426			382,3
P-0427			398,3
P-0428			382,3
P-0429			419,1
P-0430			397,9
P-0431			364,3
P-0433			380,3
P-0434			373,1
P-0435			356,3
P-0436			351,1
P-0437			397,9
P-0438			416,3

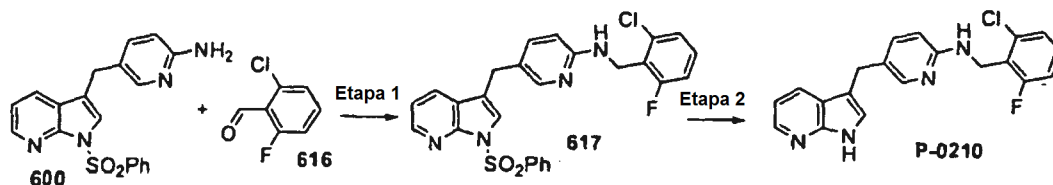
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0439			380,3
P-0440			364,3
P-0441			317,9
P-0442			368,3
P-0443			401,9
P-0444			393,9
P-0445			435,1
P-0446			416,3
P-0447			402,3
P-0448			382,3
P-0449			393,1

Ejemplo 39: Síntesis de (2-cloro-6-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0210

Se sintetizó (2-cloro-6-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0210** en 2 etapas a partir de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600** como se muestra en el Esquema 195.

Esquema 195



Etapa 1 - Preparación de [5-(1-bencenosulfonyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-amina (617):

- 5 Se combinó 5-(1-bencenosulfonyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (600, 30 mg, 0,083 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 29, Esquema 185) con 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (616, 26,2 mg, 0,165 mmoles) en un vial de reacción de microondas de 2 ml. La mezcla se disolvió en etanol:ácido acético (95:5, 0,6 ml). Se añadió cianoborohidruro soportado sobre sílice (1,0 mmol/g, 83 mg, 0,083 mmoles) y la mezcla se irradió con microondas a 300 vatios durante 5 minutos a 100 °C. La sílice se separó centrifugando y la disolución de sobrenadante se decantó. El residuo de sílice se aclaró con etanol (0,500 ml) y se centrifugó. Los disolventes se combinaron y se eliminaron a presión reducida dando el compuesto 617, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2 - Preparación de (2-cloro-6-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0210):

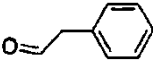
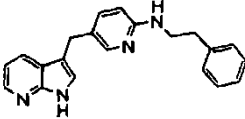
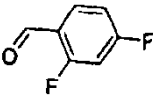
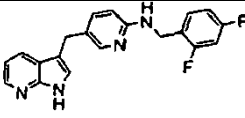
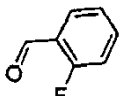
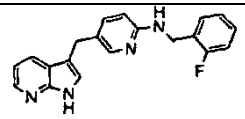
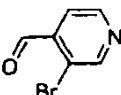
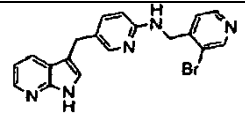
- 15 Se combinó [5-(1-bencenosulfonyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-amina 617 con metanol:hidróxido potásico (1 M) (1:1, 0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo restante se disolvió en sulfóxido de dimetilo (0,4 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna Phenomenex (50 mm x 10 mm de DI) eluyendo con 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua y 20-100 % de acetonitrilo con 0,1 % de ácido trifluoroacético durante 16 minutos a una velocidad de flujo de 6 ml/minuto para proporcionar el compuesto deseado P-0210. EM (ESI) [M+H]⁺ = 367,1.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 195, sustituyendo 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído 616 con un aldehído apropiado en la Etapa 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

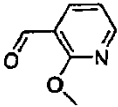
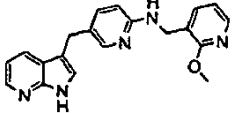
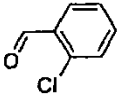
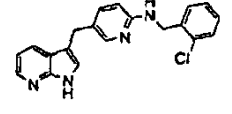
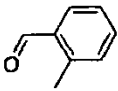
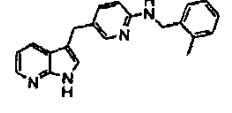
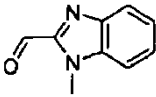
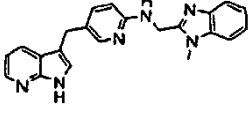
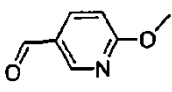
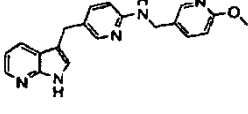
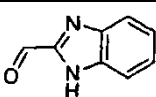
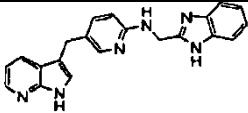
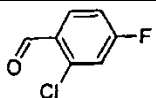
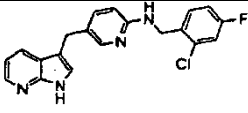
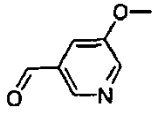
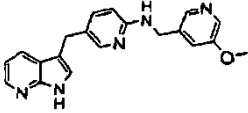
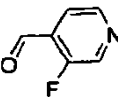
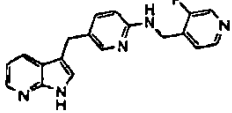
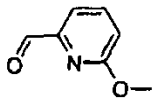
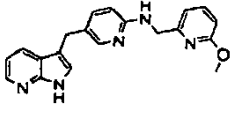
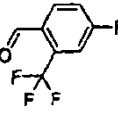
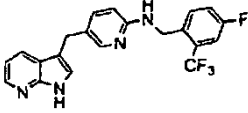
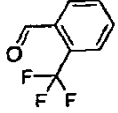
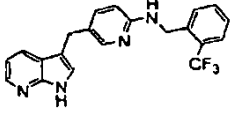
- 25 Fenetil-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0211),
 (2,4-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0212),
 (2-Fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0213),
 (3-Bromo-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0214),
 (2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0215),
 (2-Cloro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0216),
 30 (2-Metil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0217),
 (1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0218),
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0219),
 (1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0220),
 (2-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0221),
 (5-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0222),
 (3-Fluoro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0223),
 (6-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0224),
 (4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0225),
 [5-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (P-0226),
 (3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0227),
 (6-Morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0228),
 (3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0229),
 (5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0230),
 (2,4-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0342),
 (3-Fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0343),
 (2-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0344),
 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0345),
 (3-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0346),
 (2-Morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0347),
 (4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0348),
 (2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0349),
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0350),
 (2,3-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0351),
 (2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0352),

- Dimetil-(5-([5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil)-pirimidin-2-il)-amina (**P-0353**),
 (3-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0354**),
 (5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0355**),
 (3,5-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0356**),
 5 (2-Propoxi-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0357**),
 (2-Morfolin-4-il-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0358**),
 (2-Cloro-3-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0359**),
 (2-Fluoro-6-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0360**),
 [2-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-bencil]-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0361**),
 10 (2,3-Difluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0362**),
 (2-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0363**),
 (2-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0364**),
 (2-Fluoro-3-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0365**),
 (5-Fluoro-2-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0366**),
 15 (2-Difluorometoxi-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0367**),
 (2-Fluoro-4-metil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0368**),
 [2-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0369**),
 (2,6-Dimetoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0370**),
 (2-Fluoro-5-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0371**),
 20 (4-Fluoro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0372**),
 (3-Cloro-5-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0373**),
 (6-Ciclopentiloxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0374**),
 (5-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0375**),
 [5-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0376**),
 25 (2-Fluoro-3-([5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil)-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
 (**P-0377**),
 (2,5-Dicloro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0380**),
 Pirimidin-5-ilmetil-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0381**),
 (5-Cloro-2-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0382**),
 30 (2-Etil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0383**),
 2,2-Dimetil-N-(3-([5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil)-piridin-2-il)-propionamida (**P-0384**),
 Metil-(3-([5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil)-piridin-2-il)-amina (**P-0385**),
 Metil-(5-([5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil)-pirimidin-2-il)-amina (**P-0386**),
 (2-Cloro-4-metanosulfonil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0387**),
 35 (5-Fluoro-2-metil-bencil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0397**),
 (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0398**),
 Dimetil-(3-([5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil)-piridin-2-il)-amina (**P-0399**),
 (5-Cloro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0400**), y
 (2-Metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-[5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0401**).

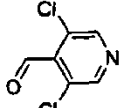
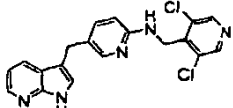
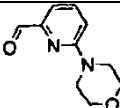
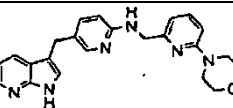
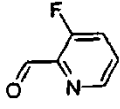
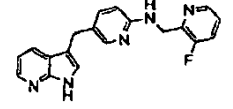
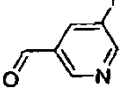
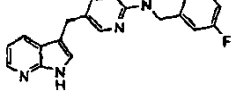
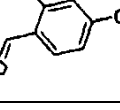
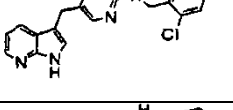
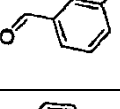
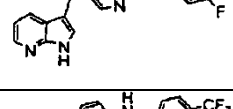
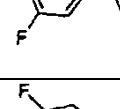
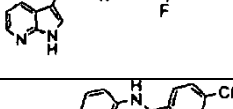
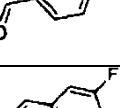

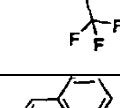
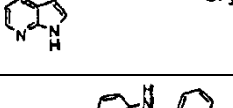
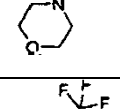
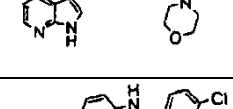
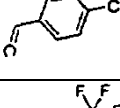
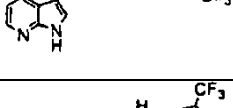
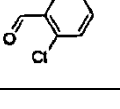
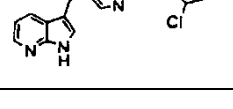
40 La siguiente tabla indica el aldehído (columna 2) usado en la Etapa 1 del Esquema 195 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado de espectrometría de masas experimental.

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0211			329,1
P-0212			351,1
P-0213			338,1
P-0214			395,9

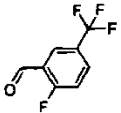
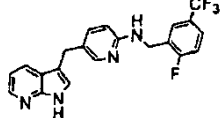
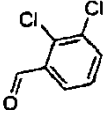
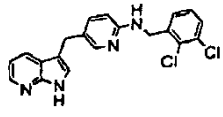
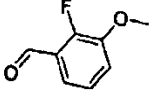
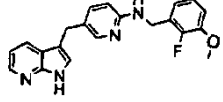
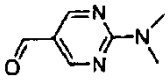
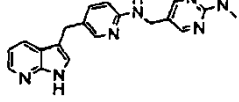
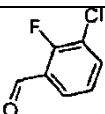
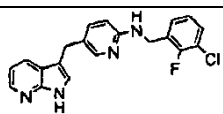
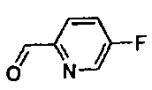
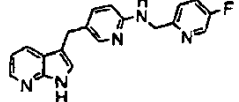
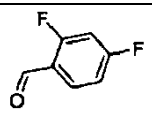
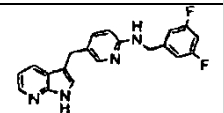
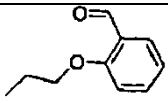
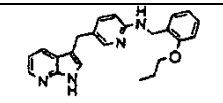
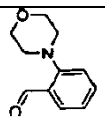
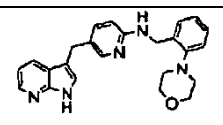
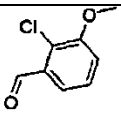
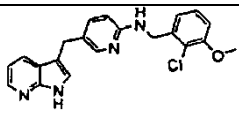
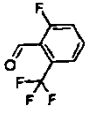
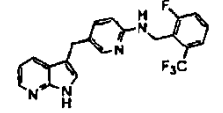
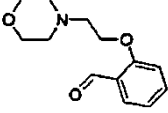
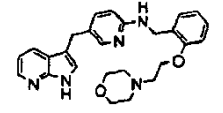
(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0215			345,9
P-0216			349,1
P-0217			329,1
P-0218			369,1
P-0219			345,9
P-0220			355,1
P-0221			367,1
P-0222			345,9
P-0223			334,3
P-0224			345,9
P-0225			401,1
P-0226			383,1


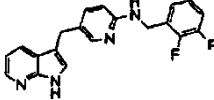
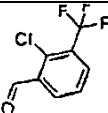
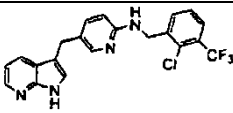
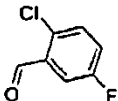
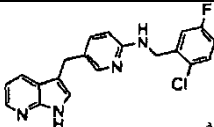
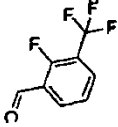
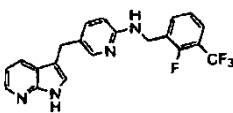
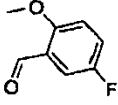
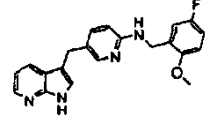
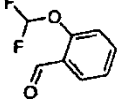
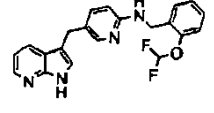
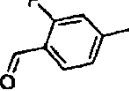
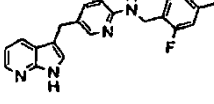
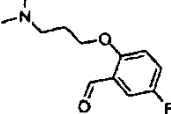
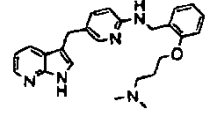
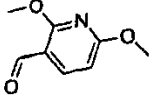
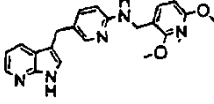
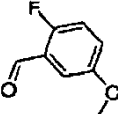
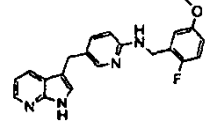
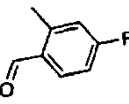
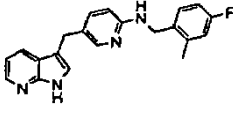
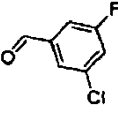
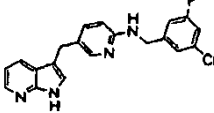
(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0227			383,9
P-0228			401,1
P-0229			334,3
P-0230			334,3
P-0342			383,1
P-0343			333,1
P-0344			401,1
P-0345			367,1
P-0346			401,1
P-0347			401,1
P-0348			417,1
P-0349			417,1

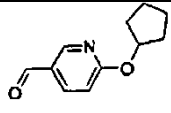
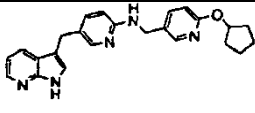
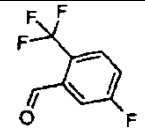
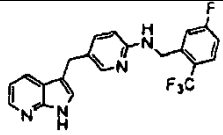
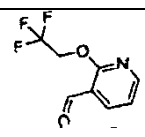
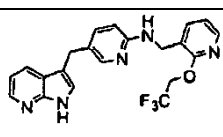
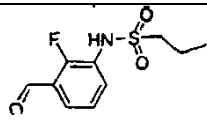
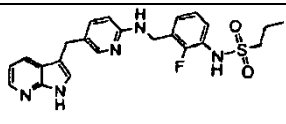
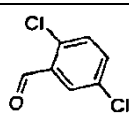
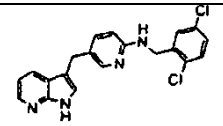
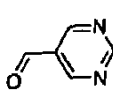
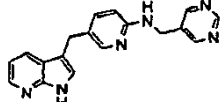
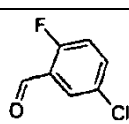
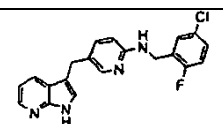
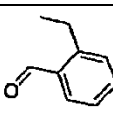
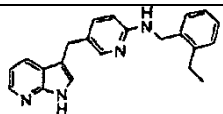
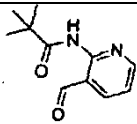
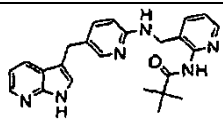
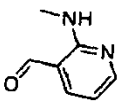
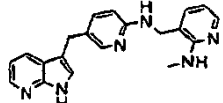
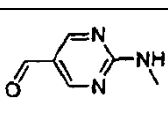
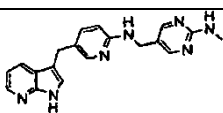
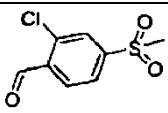
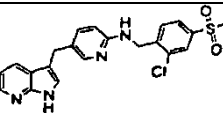
(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0350			401,1
P-0351			383,1
P-0352			363,1
P-0353			360,3
P-0354			367,1
P-0355			334,3
P-0356			351,1
P-0357			373,1
P-0358			400,3
P-0359			379,1
P-0360			401,1
P-0361			444,3

(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0362			351,1
P-0363			417,1
P-0364			367,1
P-0365			401,1
P-0366			363,1
P-0367			381,1
P-0368			347,1
P-0369			416,3
P-0370			376,3
P-0371			363,1
P-0372			347,1
P-0373			367,1

(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0374			400,3
P-0375			401,1
P-0376			413,9
P-0377			453,9
P0380			383,1
P-0381			317,2
P-0382			367,1
P-0383			343,1
P-0384			415,2
P-0385			345,4
P-0386			345,2
P-0387			427,1

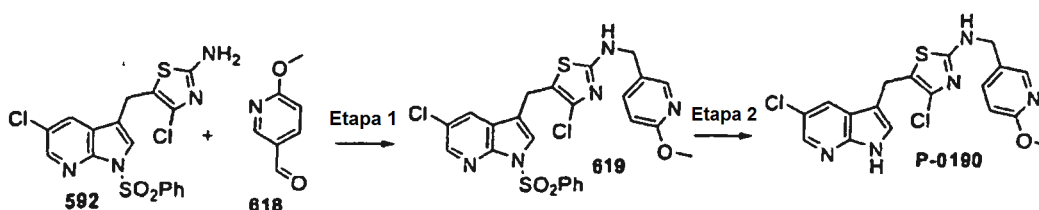
(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0397			347,1
P-0398			396,1
P-0399			359,1
P-0400			350,3
P-0401			347,1

Ejemplo 40: Síntesis de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina P-0190

Se sintetizó [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)-amina P-0190 en 2 etapas a partir de 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina 592 como se muestra en el Esquema 196.

Esquema 196



Etapla I - Preparación de [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (619):

- 10 Se combinó 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina (592, 30 mg, 0,083 mmoles, preparada como se describe en el Ejemplo 27, Esquema 183) con 6-metoxi-piridin-3-carbaldehído (618, 26,2 mg, 0,165 mmoles) en un vial de reacción de microondas de 2 ml. La mezcla se disolvió en etanol:ácido acético (95:5, 0,6 ml). Se añadió cianoborohidruro soportado sobre sílice (1,0 mmol/g, 83 mg, 0,083 mmoles) y la mezcla se irradió con microondas a 300 vatios durante 5 minutos a 100 °C. La sílice se separó centrifugando y la disolución de sobrenadante se decantó. El residuo de sílice se aclaró con etanol (0,500 ml) y se centrifugó. Los disolventes se combinaron y se eliminaron a presión reducida dando el compuesto deseado 619, que se usó sin más purificación.

Etapla II - Preparación de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0190):

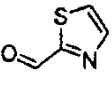
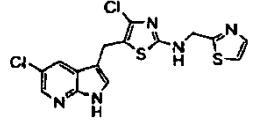
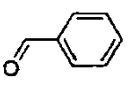
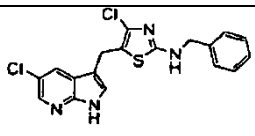
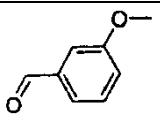
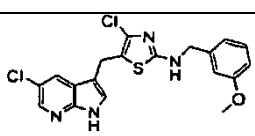
- 20 Se combinó [5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-3-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina 619 con metanol:hidróxido potásico (1M) (1:1, 0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo restante se disolvió en sulfóxido

de dimetilo (0,4 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna Phenomenex (50 mm x 10 mm de DI) eluyendo con 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua y 20-100 % de acetonitrilo con 0,1 % de ácido trifluoroacético durante 16 minutos a una velocidad de flujo de 6 ml/minuto proporcionando el compuesto deseado **P-0190**. EM (ESI) $[M+H]^+ = 419,9$.

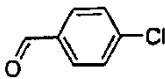
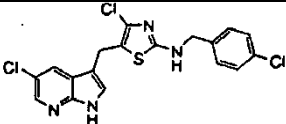
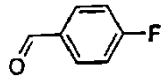
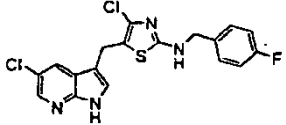
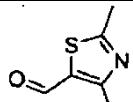
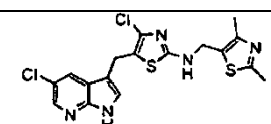
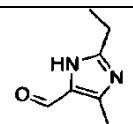
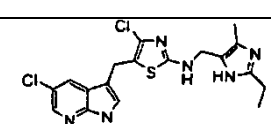
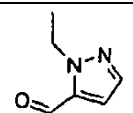
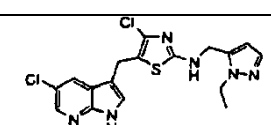
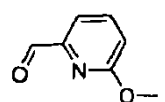
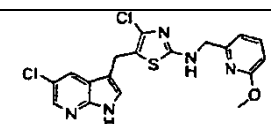
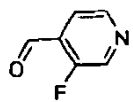
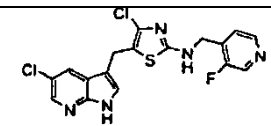
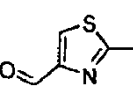
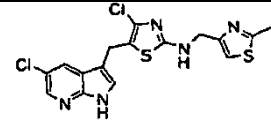
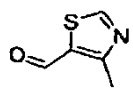
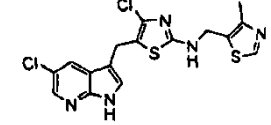
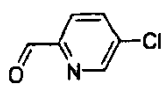
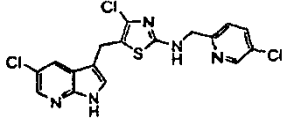
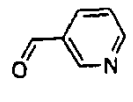
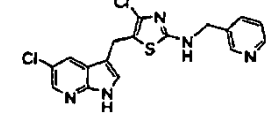
- 5 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 196, sustituyendo 6-metoxi-piridin-3-carbaldehído **618** con un aldehído adecuado en la Etapa 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- (4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il)-tiazol-2-ilmetil-amina (**P-0189**),
 Bencil-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0192**),
 10 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-metoxi-bencil)-amina (**P-0193**),
 (4-Cloro-bencil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0194**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0195**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0196**),
 15 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0197**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0198**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0199**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0200**),
 20 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina (**P-0201**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0202**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0203**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0236**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (**P-0237**),
 25 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0238**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina (**P-0239**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0240**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0241**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0242**),
 30 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-amina (**P-0243**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-fenetil-amina (**P-0244**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina (**P-0245**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina (**P-0246**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0247**),
 (2-Cloro-bencil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0248**),
 35 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina (**P-0249**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-amina (**P-0250**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0251**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0252**),
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0253**),
 40 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-0254**), y
 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0255**).

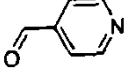
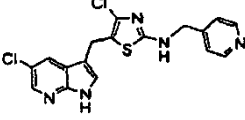
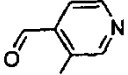
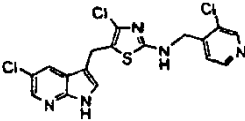

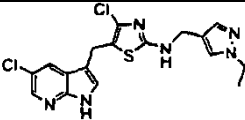
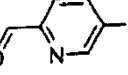
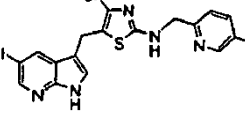
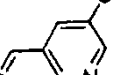
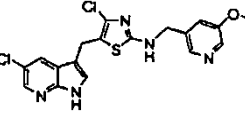
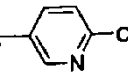
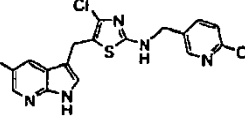
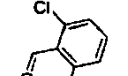
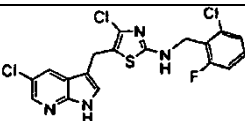
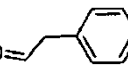
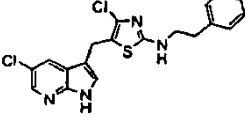
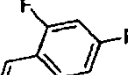
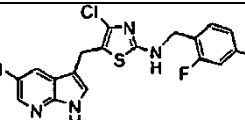
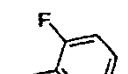
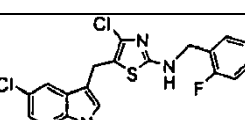
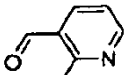
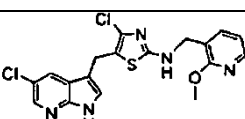
La siguiente tabla indica el aldehído (columna 2) usado en la Etapa 1 del Esquema 196 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado de espectrometría de masas experimental.

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-0189			395,9
P-0192			389,1
P-0193			419,1

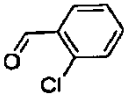
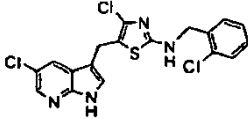
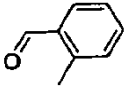
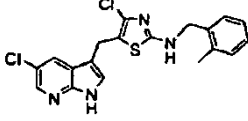
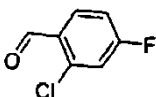
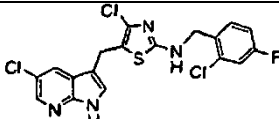
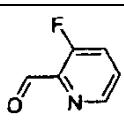
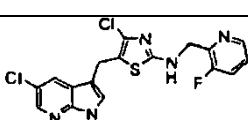
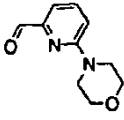
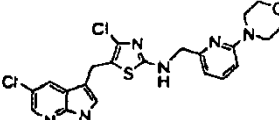
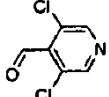
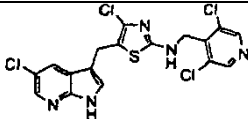
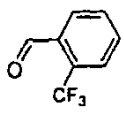
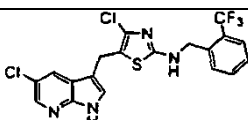
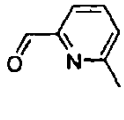
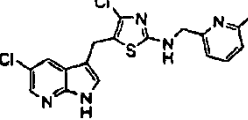
(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0194			425,1
P-0195			407,1
P-0196			423,9
P-0197			421,1
P-0198			407,1
P-0199			419,9
P-0200			407,9
P-0201			409,9
P-0202			409,9
P-0203			423,9
P-0236			390,3

(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0237			390,3
P-0238			425,9
P-0239			407,1
P-0240			407,9
P-0241			419,9
P-0242			458,3
P-0243			443,1
P-0244			403,1
P-0245			424,7
P-0246			407,1
P-0247			419,9

(continuación)

Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0248			424,7
P-0249			403,1
P-0250			441,1
P-0251			407,9
P-0252			475,1
P-0253			459,9
P-0254			457,1
P-0255			404,3

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 196, sustituyendo 5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **592** con 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **593** (preparada como se describe en el Ejemplo 27, Esquema 183) además de sustituyendo 6-metoxi-piridin-3-carbaldehído **618** con un aldehído adecuado en la Etapa 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 5
- 10
- [4-Cloro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0204**),
 - [4-Cloro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0205**),
 - [4-Cloro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0206**),
 - [4-Cloro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0207**),
 - [4-Cloro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4,5-dimetil-tiofen-2-ilmetil)-amina (**P-0208**),
 - [4-Cloro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-tiofen-3-ilmetil)-amina (**P-0209**),

La siguiente tabla indica el aldehído (columna 2) usado en la Etapa 1 del Esquema 196 para proporcionar los compuestos (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 el resultado de espectrometría de masas experimental.

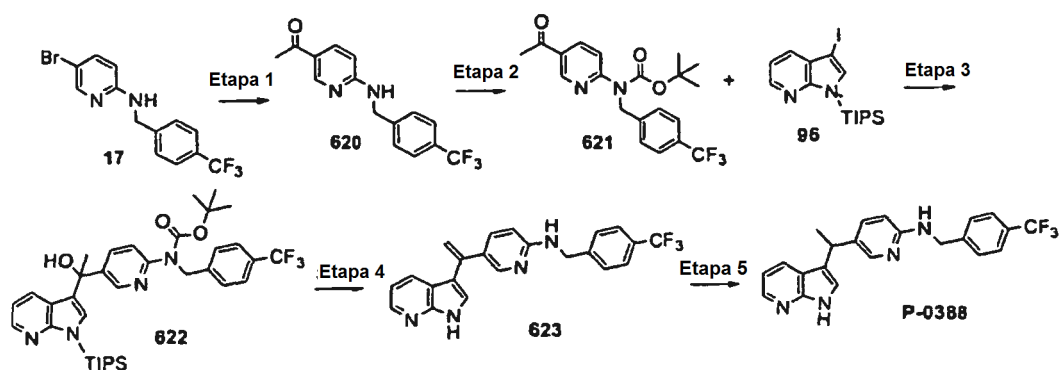
Número de compuesto	Aldehído	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0204			390,3
P-0205			387,1
P-0206			373,9
P-0207			386,3
P-0208			389,1
P-0209			389,1

Ejemplo 41: Síntesis de 5-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-bencil)-amina P-0388

Se sintetizó 5-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-bencil)-amina **P-0388** a partir de (5-bromo-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-bencil)-amina **17** como se muestra en el Esquema 197.

5

Esquema 197



Etapas 1 - Preparación de 1-[6-(4-trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-il]-etanona (620):

Se disolvió (5-bromo-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-bencil)-amina (**17**, 3,00 g, 9,06 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml). La reacción se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió n-butil-litio 2,5 M en hexano (10,9 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 60 minutos. Se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (1,93 ml, 18,1 mmoles) a la reacción, que se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en cloruro de amonio 1 M y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se adsorbió sobre sílice. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) proporcionando el compuesto deseado como un aceite que cristalizó dando un sólido blanco (**620**, 1,328 g, 50 %),

10

de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ^1H y EM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295,3$.

Etapas 2 - Preparación de éster *terc*-butílico de ácido (5-acetil-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-bencil)-carbámico (621):

5 A 1-[6-(4-trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-il]-etanol (620, 1,30 g, 4,42 mmoles) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,10 g, 5,04 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,0259 g, 0,21 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,888 ml, 5,10 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se adsorbió sobre sílice. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-15 % de acetato de etilo:hexanos) proporcionando el compuesto deseado como un aceite que solidificó dando un sólido blanco (621, 1,29 g, 74 %), de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ^1H .

Etapas 3 - Preparación de 1-[6-(4-trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-il]-1-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-etanol (622):

15 Se disolvió 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b)piridina (96, 485,9 mg, 1,21 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en tetrahidrofurano (0,655 ml). La reacción se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A la reacción se añadió éster *terc*-butílico de ácido (5-acetil-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-bencil)-carbámico (621, 300,0 mg, 0,76 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se adsorbió sobre sílice. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre (acetato de etilo:hexanos), proporcionando el compuesto deseado como un aceite (622, 125 mg, 29 %), de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ^1H .

Etapas 4 - Preparación de 5-[1-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-vinil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-bencil)-amina (623):

25 Se disolvió 1-[6-(4-trifluorometil-bencilamino)-piridin-3-il]-1-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-etanol (622, 125,0 mg, 0,22 mmoles) en acetonitrilo (11,7 ml) y se añadieron ácido trifluoroacético (0,175 ml, 2,3 mmoles) y trietilsilano (0,292 ml, 1,8 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró, luego se lavó con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se adsorbió sobre sílice. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo:hexanos) proporcionando el compuesto deseado (623, 43 mg, 50 %), de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ^1H .

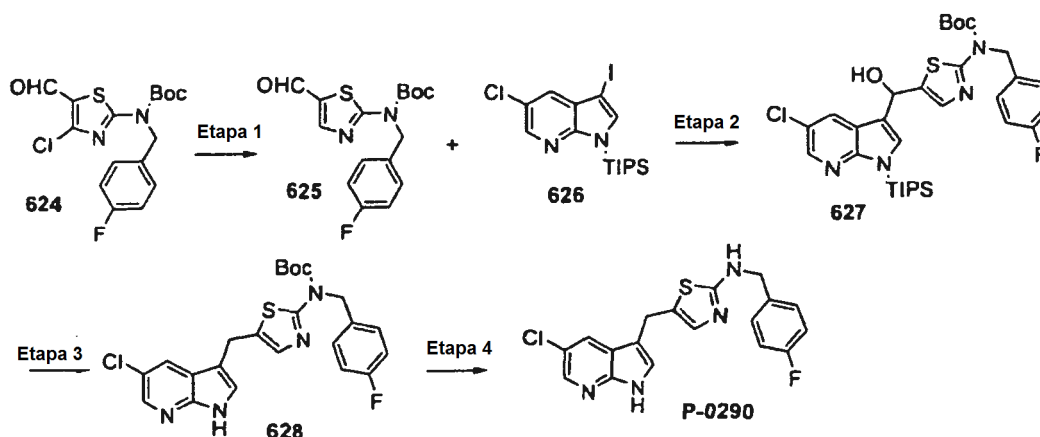
Etapas 5 - Preparación de 5-[1-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-etil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-bencil)-amina (P-0388):

30 Se disolvió 5-[1-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-vinil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-bencil)-amina (623, 0,043 g, 0,00011 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi (0,21 MPa)) durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) proporcionando el compuesto deseado como un sólido blanco (P-0388, 2,1 mg, 5 %), de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ^1H y EM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,6$.

Ejemplo 42: Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il-(4-fluoro-bencil)-amina P-0290

Se sintetizó [5-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il-(4-fluoro-bencil)-amina P-0290 en cuatro etapas a partir de éster *terc*-butílico de ácido (4-fluoro-bencil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico 624 como se muestra en el Esquema 198.

40 **Esquema 198**



Etapa 1 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (4-fluoro-bencil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico (625):

A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (4-fluoro-bencil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico (624, 1 g, 2,70 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 5, Esquema 159, Etapa 2, en la que 4-(aminometil)piridina **516** se sustituye por *p*-fluorobencilamina, es decir, el producto intermedio en la preparación del compuesto **P-0156**) en metanol (100 ml) se añadió Pd/C (100 mg, húmedo al 50 % de agua) y acetato sódico (660 mg, 8,09 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi (0,34 MPa)) durante la noche observando ~50 % de conversión por EM/CL. La mezcla se filtró sobre un lecho de Celite y el disolvente se eliminó a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) proporcionando el compuesto deseado como un sólido blanquecino (450 mg, 50 %), de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ¹H.

Etapa 2 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido {5-[(5-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-hidroximetil}-tiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-carbámico (627):

A una disolución de 5-cloro-3-yodo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-2,3-b)piridina (**626**, 300 mg, 0,69 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -20 °C se añadió gota a gota cloruro de iso-propil-magnesio (2 M en tetrahidrofurano, 0,44 ml, 0,88 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 10 minutos y luego se enfrió a -40 °C. A esta mezcla de reacción se añadió una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (4-fluoro-bencil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbámico (**625**, 211 mg, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos y luego se extinguió con salmuera (50 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío dando el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/heptano) proporcionando el compuesto deseado como una espuma (120 mg, 30 %), de acuerdo con la estructura por RMN ¹H.

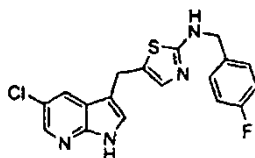
Etapa 3 - Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-carbámico (628):

A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido {5-[(5-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-hidroximetil}-tiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-carbámico (627, 120 mg, 0,186 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,14 ml, 1,86 mmoles) y trietilsilano (0,30 ml, 1,86 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 40 °C. Entonces, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de [5-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina (P-0290):

A la disolución de éster *tert*-butílico de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-carbámico en bruto (**628**, 0,186 mmoles del teórico) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se dejó agitar durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y luego se lavó con carbonato de potasio acuoso saturado asegurándose de que se alcanzó la basicidad. Las fases se separaron y la fase acuosa se retroextrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío, dando el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol/acetato de etilo). El disolvente se eliminó a vacío y el material se trituró con diclorometano dando el compuesto deseado como un sólido blanquecino (20 mg, 29 % para 2 etapas) de acuerdo con la estructura del compuesto por RMN ¹H y EM (ESI): [M+H]⁺ = 372,9.

Se sintetizó (4-fluoro-bencil)-[5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il)-amina **P-0389**

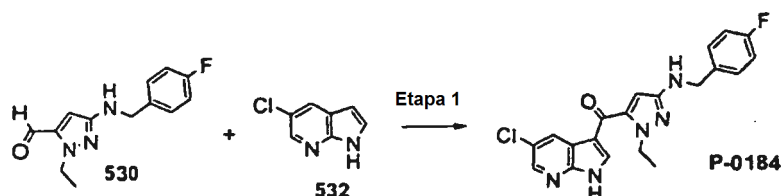


siguiendo el protocolo del Esquema **198**, sustituyendo 5-cloro-3-yodo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-2,3-b)piridina **626** con 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-2,3-b)piridina **96**, proporcionando el compuesto deseado, de acuerdo con la estructura por RMN ¹H y EM (ESI): [M+H]⁺ = 339,0.

Ejemplo 43: Síntesis de (5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona P-0184

Se sintetizó (5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona **P-0184** a partir de 5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridina **532** en 1 etapa como se muestra en el Esquema 199.

Esquema 199



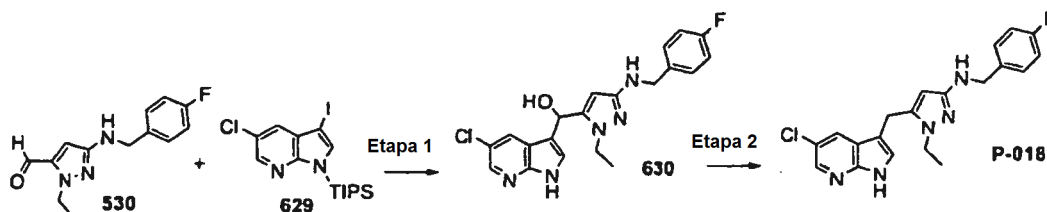
Etapa 1 - Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona (P-0184):

- 5 Se combinó 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**532**, 0,068 g, 0,44 mmoles) con metanol (10 ml) e hidróxido potásico (0,16 g, 2,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 50 minutos, luego se añadió 2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-carbaldehído (**530**, 0,100 g, 0,40 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 8, Esquema 162, Etapa 5) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (10-100 %) en hexanos proporcionó el compuesto deseado (0,0033 g, 2 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 398,1.

Ejemplo 44: Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina P-0185

- 15 Se sintetizó [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-(4-fluorobencil)-amina **P-0185** a partir de 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **629** en 2 etapas como se muestra en el Esquema 200.

Esquema 200



20 Etapa 1 - Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanol (**630**):

- Se disolvió 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**629**, 0,15 g, 0,34 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml, 40 mmoles) y la disolución se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (200 µl) y la reacción se agitó y se dejó calentar a -5 °C. Después de enfriarse la reacción a -20 °C se añadió 2-etil-5-(4-fluoro-bencilamino)-2H-pirazol-3-carbaldehído (**530**, 0,043 g, 0,17 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 8, Esquema 162, Etapa 5) en tetrahidrofurano (4 ml) a la mezcla. La reacción se agitó y se dejó calentar a -5 °C, luego se concentró, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (5-80 %) en hexanos dio el compuesto deseado (**630**, 0,038 g, 40 %).

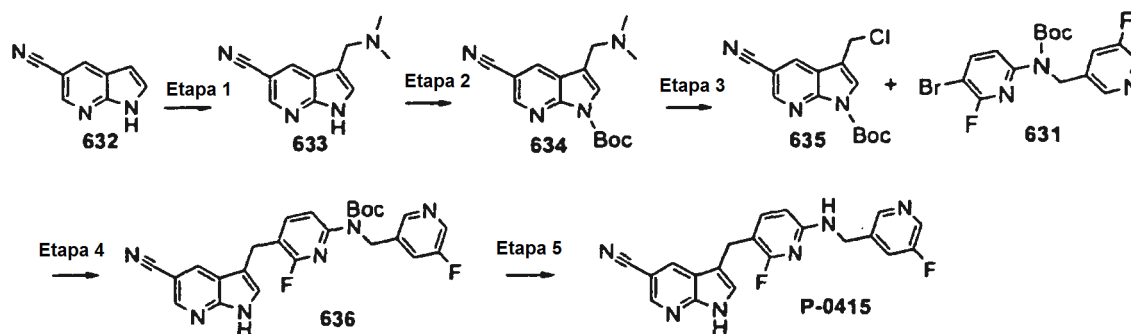
30 Etapa 2 - Síntesis de 5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-(4-fluoro-bencil)-amina (**P-0185**):

- Se disolvió (5-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluorobencilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanol (**630**, 0,045 g, 0,081 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió trietilsilano (0,4 ml, 2,0 mmoles), seguido de ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se agitó a 60 °C durante 45 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad. La purificación con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (40-100 %) en hexanos dio el compuesto deseado (**P-0185**, 0,0068 g, 22 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 384,1.

40

Ejemplo 45: Síntesis de 3-2-fluoro-6-[(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo P-0415

Se sintetizó 3-2-fluoro-6-[(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **P-0415** en 5 etapas a partir de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **632** como se muestra en el Esquema 201.

5 **Esquema 201***Etapa 1 - Síntesis de 3-dimetilaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (633):*

10 A 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**632**, 3,00 g, 0,0210 moles) en alcohol isopropílico (120 ml) se añadieron clorhidrato de dimetilamina (1,91 g, 0,0235 moles) y formaldehído (0,708 g, 0,0236 moles). La reacción se calentó a reflujo durante la noche, luego se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5 % al 30 % de metanol en diclorometano que contenía 0,3 % de trietilamina dando el compuesto deseado (**633**, 2,0 g, 48 %).

*Etapa 2 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido 5-ciano-3-dimetilaminometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (634):*

15 A 3-dimetilaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**633**, 2,0 g, 0,010 moles) en tetrahidrofurano (60,0 ml) se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,62 g, 0,0120 moles), 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 0,0010 moles) y trietilamina (4,0 ml, 0,029 moles). La reacción se agitó a 45 °C durante un fin de semana, luego se concentró, se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % al 30 % de metanol en diclorometano en hexano dando el compuesto deseado (**634**, 2,50 g, 83 %).

*Etapa 3 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido 3-clorometil-5-ciano-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (635):*

25 A éster *tert*-butílico de ácido 5-ciano-3-dimetilaminometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**634**, 2,60 g, 8,66 mmoles) en tolueno (60,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloroformiato de etilo (0,828 ml, 8,66 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**635**, 400 mg, 16 %).

*Etapa 4 - Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido [5-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-carbámico (636):*

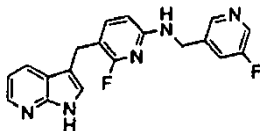
30 A éster *tert*-butílico de ácido (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**631**, 0,600 g, 1,50 mmoles, preparado como se describe en el Ejemplo 21) en tetrahidrofurano (10,0 ml) a -25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,730 ml). La reacción se dejó calentar a 5 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a -35 °C, seguido de la adición de una disolución de CuCN·2LiCl (0,65 M en tetrahidrofurano, 2,4 ml). Después de 5 minutos se añadió éster *tert*-butílico de ácido 3-clorometil-5-ciano-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**635**, 0,086 g, 0,29 mmoles) en tetrahidrofurano (4,0 ml) a la reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en una disolución diluida de amoníaco y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando el compuesto deseado (**636**, 0,13 g, 92 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 477,4.

Etapa 5 - Síntesis de 3-2-fluoro-6-[(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (P-0415):

40 A éster *tert*-butílico de ácido [5-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**636**, 0,130 g, 0,27 mmoles) en diclorometano (10,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,00 ml, 0,0130 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se vertió en

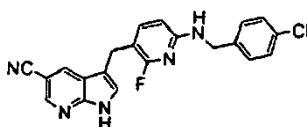
carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25 % al 100 % de acetato de etilo en hexano dando un sólido blanco (**P-0415**, 85,6 mg, 83,4 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 377,0$.

- 5 Se preparó (5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0414**



siguiendo el protocolo del Esquema 201, sustituyendo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **632** con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la Etapa 1. EM (ESI) $[M+H]^+ = 352,5$.

Se preparó 3-[6-(4-cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **P-0432**

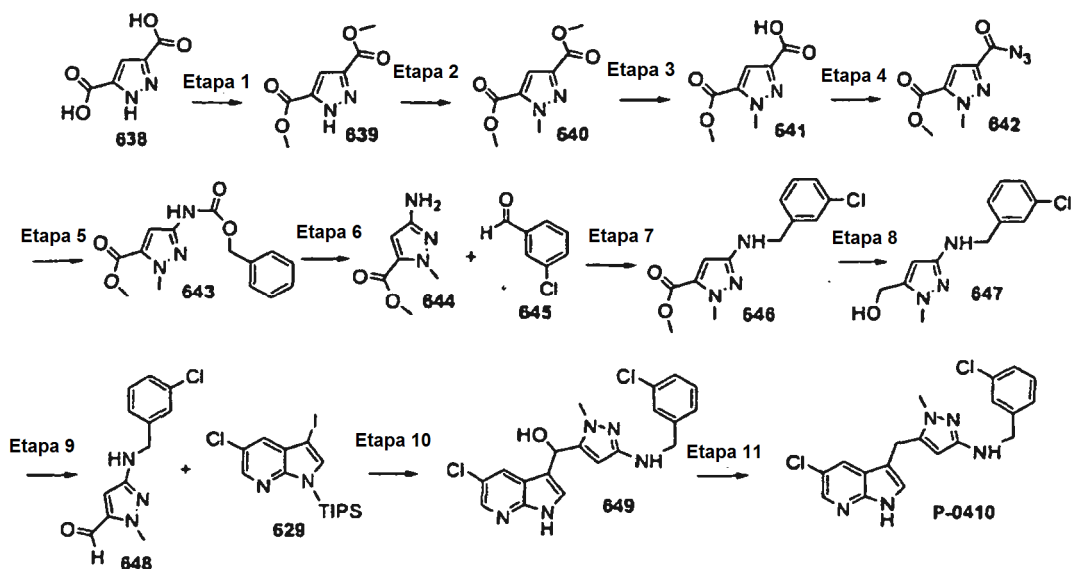


- 10 siguiendo el protocolo del Esquema 201, sustituyendo éster *terc*-butílico de ácido 5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-carbámico **631** con éster *terc*-butílico de ácido (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-cloro-bencil)-carbámico **637** (preparado como se describe en el Ejemplo 21) en la Etapa 4. EM (ESI) $[M+H]^+ = 391,9$.

- 15 **Ejemplo 46: Síntesis de (3-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-amina P-0410**

Se sintetizó (3-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-amina **P-0410** en 11 etapas a partir de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico monohidratado **638** como se muestra en el Esquema 202.

Esquema 202



- 20 **Etapa 1 - Preparación de éster dimetílico de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (639):**

Se combinó ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico monohidratado (**638**, 21,1 g, 121,0 mmoles) con metanol (350 ml) y cloruro de hidrógeno (10 ml). La reacción se agitó a reflujo durante la noche y luego se concentró. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y hexanos y se seco a presión reducida. El compuesto obtenido **639** se usó sin más purificación. EM (ESI) $[M+H]^+ = 185,0$.

- 25 **Etapa 2 - Preparación de éster dimetílico de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (640):**

Se combinó éster dimetílico de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**639**, 9,1 g, 49,0 mmoles) con acetona (400 ml) y carbonato de potasio (10,2 g, 74,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión con agitación se añadió gota a gota yoduro de metilo (3,4 ml, 54,0 mmoles). La reacción

se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó con agua y se filtró. Después de añadir tolueno, el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto resultante **640** se usó sin más purificación.

Etapas 3 - Preparación de éster 5-metílico de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (641):

- 5 Se combinó éster dimetílico de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**640**, 3,7 g, 19,0 mmoles) con 1,4-dioxano (20 ml) y agua (60 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml) en 2 ml de agua a la disolución. Después de agitar la reacción a reflujo durante la noche se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta que empezó la precipitación. La mezcla obtenida se dejó reposar durante la noche. El sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida. Las fracciones acuosas recogidas se extrajeron con acetato de etilo. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Cristalizó sólido adicional en acetato de etilo dando el compuesto deseado (**641**, 2,33 g, 68 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 185,0, punto de fusión 175 °C.

Etapas 4 - Preparación de éster metílico de ácido 5-azidocarbonil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (642):

- 15 Se combinó éster 5-metílico de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**641**, 3,2 g, 17,0 mmoles) con cloruro de tionilo (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos y luego se concentró dos veces en tolueno. El sólido resultante se secó a presión reducida durante la noche. El producto se disolvió en acetona (20 ml) y se añadió azida de sodio (3,5 g, 54,0 mmoles) en agua (10 ml) rápidamente de una vez. La disolución obtenida se agitó durante un minuto y luego se vertió en agua con hielo (50 ml). El precipitado se filtró y se secó a presión reducida. El compuesto final se usó sin más purificación (**642**, 2,8 g, 77 %).

Etapas 5 - Preparación de éster metílico de ácido 5-benciloxicarbonilamino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (643):

- 20 Se combinó éster metílico de ácido 5-azidocarbonil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**642**, 2,8 g, 13,0 mmoles) con tolueno (35 ml) y alcohol bencílico (2,1 ml, 20,0 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos y luego el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto (**643**, 2,4 g, 62 %) se lavó con metanol y se seco a vacío. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 290,3.

Etapas 6 - Preparación de éster metílico de ácido 5-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (644):

- 25 Se combinó éster metílico de ácido 5-benciloxicarbonilamino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**643**, 2,2 g, 7,6 mmoles) con metanol (50 ml) y 10 % de paladio sobre carbono (500 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto deseado (**644**, 1,2 g, 98 %). (ESI) $[M+H]^+$ = 156,1.

Etapas 7 - Preparación de éster metílico de ácido 5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (646):

- 30 Se combinó éster metílico de ácido 5-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**644**, 1,3 g, 8,0 mmoles) con 3-clorobenzaldehído (**645**, 0,95 ml, 8,4 mmoles) y acetonitrilo (40 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,2 ml, 42,0 mmoles) seguido de trietilsilano (6,7 ml, 42,0 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró. Se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con carbonato de potasio 1 N. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto (**646**, 0,944 g, 42 %) se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo:hexano.

Etapas 8 - Preparación de [5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol (647):

- 40 Se combinó éster metílico de ácido 5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**646**, 0,944 g, 3,37 mmoles) con tetrahidrofurano (20 ml) y la disolución se enfrió a -40 °C. Se añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (3,7 ml) y la reacción se agitó durante 45 min a -20 °C. Se añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (3,7 ml) a -40 °C y la reacción se agitó a 10 °C. Se añadió sulfato de sodio decahidratado en pequeñas porciones y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite y se concentró. El compuesto resultante (**647**, 0,821 g, 97 %) se lavó con una mezcla de acetato de etilo:hexano y se seco a presión reducida.

Etapas 9 - Preparación de 5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carbaldehído (648):

- 45 Se combinó [5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol (**647**, 0,821 g, 3,26 mmoles) con diclorometano (70 ml) y óxido de manganeso (IV) (4 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (10-100 %) en hexano dio el aldehído deseado (**648**, 0,482 g, 60 %).

- 50 *Etapas 10 - Preparación de [5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-(5-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (649):*

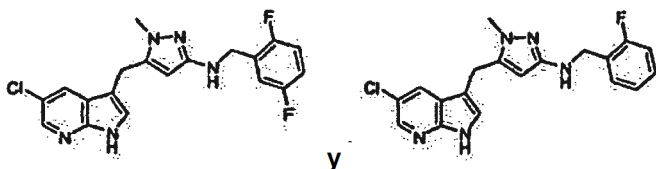
Se disolvió 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**629**, 0,19 g, 0,44 mmoles) en tetrahidrofurano (0,9 ml). La disolución se enfrió a -20 °C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (200 μ l)

gota a gota a la mezcla, luego se agitó a -5°C . Después de enfriarse la reacción a -20°C se añadió 5-(3-clorobencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carbaldehído (**648**, 0,050 g, 0,20 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano de una vez a la mezcla. La reacción se agitó a 0°C y luego se concentró. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (5-80 %) en hexano dio el compuesto deseado (**649**, 0,033 g, 30 %). (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 558,3, 560,9$.

Etapa 11 - Preparación de (3-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-amina (P-0410):

Se combinó [5-(3-cloro-bencilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-(5-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**649**, 0,033 g, 0,059 mmoles) con diclorometano (5 ml, 0,08 moles) y se añadió trietilsilano (200 μl , 1,0 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (100 μl , 1,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. Se añadió acetato de etilo y la porción orgánica se lavó con carbonato de potasio 1 M, se seco sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación con cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol (2-20 %) y diclorometano seguido de lavados con una mezcla de acetato de etilo:hexano dio el compuesto deseado (**P-0410**, 0,0039 g, 17 %). (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 387,30$.

Se prepararon [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina **P-0411** y [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(2-fluoro-bencil)-amina **P-0413**,



respectivamente, siguiendo el protocolo del Esquema 202, sustituyendo 3-clorobenzaldehído **645** con 2,5-difluorobenzaldehído y 2-fluorobenzaldehído, respectivamente, en la Etapa 7. (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 389,95$ (**P-0411**) y 370,20 (**P-0413**).

Ejemplo 47: Ensayos de actividad enzimática

Los ensayos para la actividad de c-kit o c-fms se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número US 2007/0032519. Pueden usarse ensayos similares para evaluar la actividad de TrkA, TrkB y HGK.

Ensayos basados en células adicionales pueden correlacionarse con la actividad de Fms de compuestos desvelados en el presente documento. Por ejemplo, la capacidad de células precursoras de osteoclastos (comercialmente disponibles de Lonza) para diferenciarse en osteoclastos maduros, debido a estimulación por M-CSF y RANKL, en presencia de compuestos puede medirse usando un procedimiento análogo al previamente informado (Hudson y col., Journal of Urology, 1947, 58:89-92), en el que la cantidad de fosfatasa ácida en el sobrenadante (es decir, TRAP5b secretada por osteoclastos maduros) es proporcional al número de osteoclastos maduros presentes. En otro ejemplo, la capacidad de células de macrófago murinas dependientes de M-CSF (BAC1.2F5) para proliferar en presencia de compuestos puede medirse cultivando células como se ha descrito previamente (Morgan y col., Journal of Cellular Physiology, 1987, 130:420-427) y determinando la viabilidad celular por análisis de niveles de ATP en el cultivo celular (Crouch y col., Journal of Immunological Methods, 1993, 160:81-8).

Los compuestos P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0107, P-0108, P-0109, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0118, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0131, P-0132, P-0138, P-0143, P-0144, P-0145, P-0148, P-0154, P-0156, P-0157, P-0159, P-0161, P-0163, P-0170, P-0171, P-0173, P-0174, P-0176, P-0177, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0186, P-0187, P-0188, P-0190, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0197, P-0199, P-0201, P-0203, P-0205, P-0206, P-0208, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0221, P-0222, P-0224, P-0225, P-0226, P-0228, P-0234, P-0237, P-0239, P-0240, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0252, P-0253, P-0255, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0294, P-0297, P-0298, P-0301, P-0302, P-0303, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0316, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0334, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0350, P-0351, P-0352, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0361, P-0362, P-0363, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0382, P-0383, P-0385, P-0387, P-0390, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0404, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409 y P-0412 demostraron una Cl_{50} inferior a $1 \mu\text{M}$ en al menos uno de los ensayos de

c-kit descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número US 2007/0032519.

Los compuestos P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0140, P-0141, P-0142, P-0143, P-0144, P-0145, P-0146, P-0147, P-0148, P-0149, P-0150, P-0151, P-0152, P-0153, P-0154, P-0156, P-0157, P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167, P-0168, P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0183, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188, P-0189, P-0190, P-0191, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198, P-0199, P-0200, P-0201, P-0202, P-0203, P-0204, P-0205, P-0206, P-0207, P-0208, P-0209, P-0210, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0221, P-0222, P-0223, P-0224, P-0225, P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0230, P-0231, P-0232, P-0233, P-0234, P-0235, P-0236, P-0237, P-0238, P-0239, P-0240, P-0241, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0247, P-0248, P-0249, P-0250, P-0251, P-0252, P-0253, P-0254, P-0255, P-0256, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0261, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0292, P-0293, P-0294, P-0295, P-0296, P-0297, P-0298, P-0299, P-0300, P-0301, P-0302, P-0303, P-0304, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0310, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0315, P-0316, P-0317, P-0318, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0333, P-0334, P-0335, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0349, P-0350, P-0351, P-0352, P-0353, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0360, P-0361, P-0362, P-0363, P-0364, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0374, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0380, P-0381, P-0382, P-0383, P-0384, P-0385, P-0386, P-0387, P-0390, P-0391, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0403, P-0404, P-0405, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409 y P-0412 tuvieron Cl_{50} inferior a 1 μM en al menos uno de los ensayos de Fms descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número US 2007/0032519.

Los compuestos se ensayaron de manera similar para determinar valores de Cl_{50} con respecto a la inhibición de la actividad de cinasas TrkA, para la que los compuestos P-0157, P-0171, P-0179, P-0180, P-0303 y P-0412 tuvieron Cl_{50} inferior a 1 μM en este ensayo de TrkA. Los compuestos se ensayaron de manera similar para determinar valores de Cl_{50} con respecto a la inhibición de la actividad de cinasas HGK, para la que los compuestos P-0156, P-0177, P-0179, P-0195, P-0201, P-0203, P-0206, P-0207, P-0231, P-0240, P-0241, P-0255, P-0324, P-0341 y P-0403 tuvieron Cl_{50} inferior a 1 μM .

Todas las patentes y otras referencias citadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de experiencia de aquellos expertos en la materia a la que se refiere la invención.

Un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente invención está bien adaptada para obtener los fines y ventajas mencionados, además de aquellos inherentes a la presente invención. Los usos, divergencias y composiciones descritas en el presente documento como presentemente representativos de realizaciones preferidas son a modo de ejemplo y no están previstos como limitaciones del alcance de la invención. Cambios en el presente documento y otros usos se les ocurrirán a aquellos expertos en la materia, que están englobados por el alcance de las reivindicaciones.

Será rápidamente evidente para un experto en la materia que variar sustituciones y modificaciones puede hacerse a la invención desvelada en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden hacerse variaciones para proporcionar compuestos adicionales de fórmula II o III y/o pueden usarse diversos procedimientos de administración. Así, tales realizaciones adicionales están dentro del alcance de la presente invención y las siguientes reivindicaciones.

La invención descrita ilustrativamente en el presente documento puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no sean específicamente desvelados en el presente documento. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que diversas modificaciones son posibles dentro del alcance de la invención reivindicada. Así, debe entenderse que aunque la presente invención se ha desvelado específicamente por realizaciones preferidas y características opcionales, la modificación y variación de los conceptos desvelados en el presente documento pueden ser recurridos por aquellos expertos en la materia, y que tales modificaciones y variaciones se consideran que están dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Además, donde se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos Markush u otra agrupación de alternativas, aquellos expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe así en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush u otro grupo.

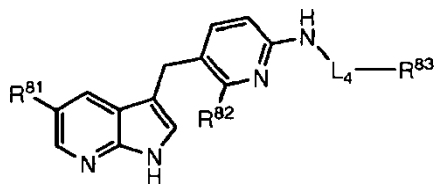
Por tanto, a menos que se indique lo contrario, donde se proporcionan diversos valores numéricos para las realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando cualesquiera 2 valores diferentes como puntos

extremos de un intervalo. Tales intervalos también están dentro del alcance de la invención descrita.

Así, realizaciones adicionales están dentro del alcance de la invención y dentro de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química de fórmula III



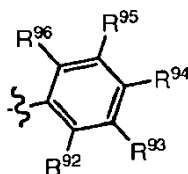
o una sal, un tautómero o un estereoisómero del mismo, en la que:

L₄ es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(R⁴⁰)-, -C(O)- o -C(O)NH-;

R⁸¹ es cloro;

R⁸² está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquilo C₂₋₃ sustituido con flúor, OH, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ sustituido con flúor;

R⁸³ es heterocicloalquilo, heteroarilo, o



en la que



indica el punto de unión de R⁸³ a L₄ de fórmula III en la que heterocicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, cicloalquilamino, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -OR⁴¹ y -S(O)₂R⁴¹;

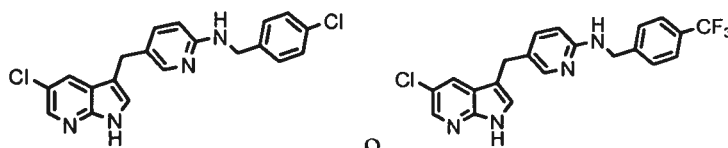
R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵ y R⁹⁶ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, cicloalquilamino, -NHS(O)₂R⁴¹, -NHC(O)R⁴¹, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -OR⁴¹ y -S(O)₂R⁴¹;

R⁴⁰ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor;

R⁴¹ en cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁴¹ o como sustituyentes de alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor y cicloalquilamino; y

R⁴² en cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino y cicloalquilamino, y en el que heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor;

a condición de que, sin embargo, el compuesto no sea



2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina,

- (3-[[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina,
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina,
 5 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina,
 10 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,5-difluoro-bencil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-difluorometoxi-bencil)-amina, o
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina; o una sal, un tautómero o un estereoisómero del mismo.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina,
 (3-Cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina,
 20 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina,
 (2-Cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina,
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina; o una sal, un tautómero o un estereoisómero del mismo.
- 25 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-fluoro-bencil)-amina.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluoro-bencil)-amina.
- 35 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (2-cloro-bencil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina.
- 40 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina.
12. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición de la reivindicación 12 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-kit y/o c-fms, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, en el que la enfermedad o la afección están seleccionadas del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mastocitosis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores de mastocitos caninos, metástasis de cáncer al hueso u otros tejidos, hipertrofia, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, aterosclerosis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, lipólisis, hipereosinofilia, osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, accidente
- 55

cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio, dolor crónico y dolor de huesos.

14. El compuesto o la composición para su uso de la reivindicación **13**, en donde el compuesto está aprobado para administración a un ser humano.

5 15. Un kit que comprende una composición según la reivindicación **12**.

16. El kit de la reivindicación **15**, en el que la composición está aprobada para una indicación médica seleccionada del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del aparato genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada a neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mastocitosis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores de mastocitos caninos, metástasis de cáncer al hueso u otros tejidos, hipertrofia, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, aterosclerosis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, lipólisis, hipereosinofilia, osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio, dolor crónico y dolor de huesos.

10

15