

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 873**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011** **E 11731565 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 2569316**

54 Título: **Pirrolopiridina y pirrolopirimidina inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

12.05.2010 US 333850 P

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

31.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MICHAELIDES, MICHAEL;
JUDD, ANDREW y
FIX-STENZEL, SHANNON

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 481 873 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

Pirrolopiridina y pirrolopirimidina inhibidores de quinasas

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben las proteína quinasas tales como las quinasas Auroras y las familias VEGFR y PDGFR de quinasas, composiciones que contienen los compuestos, y métodos para tratar enfermedades utilizando los compuestos.

10

Antecedente de la invención

La mitosis es un proceso mediante el cual una copia completa de un genoma duplicado se separa mediante la estructura de microtúbulos del huso mitótico en dos células hijas. Las quinasas Aurora, se ha descubierto que los reguladores mitóticos clave necesarios para la estabilidad del genoma están expresados en exceso en tumores humanos. Por tanto, existe una necesidad de técnicas terapéuticas para compuestos que inhiben las quinasas Aurora, composiciones que comprenden los inhibidores y métodos para tratar enfermedades durante las cuales las quinasas Aurora no están reguladas o están expresadas en exceso.

15

20

La fosforilación reversible de proteínas es uno de los principales mecanismos bioquímicos que median en la señalización de las células eucariotas. Esta reacción está catalizada por proteína quinasas que transfieren el grupo g-fosfato desde el ATP a grupos hidroxilo de las proteínas diana. 518 de dichas enzimas existen en el genoma humano, de las que ~90 catalizan selectivamente la fosforilación de los grupos hidroxilo de la tirosina. Las tirosina quinasas citosólicas se localizan intracelularmente, mientras que el receptor de las tirosina quinasas (RTK) tiene dominios tanto extracelulares como intracelulares, y actúa como receptores de la superficial celular que amplían la membrana. De este modo, los RTK median las respuestas celulares a las señales ambientales y facilitan una amplia gama de procesos celulares incluyendo la proliferación, la migración y la supervivencia.

25

30

Las rutas de señalización de RTK suelen estar fuertemente reguladas, aunque se ha demostrado que una sobreactivación estimula el crecimiento, supervivencia y metástasis de células cancerosas. La señalización de RTK desregulada se produce mediante la sobreexpresión o mutación génica, y se ha correlacionado con la progresión de varios cánceres humanos.

35

La familia de receptores de VEGF (VEGFR) está compuesta de tres RTK, KDR (receptor de contiene el dominio de inserción de la quinasa; VEGFR2), FLT1 (tirosina quinasa análoga a Fms; VEGFR1), y FLT4 (VEGFR3). Estos receptores median la función biológica de los factores del crecimiento endotelial vascular (VEGF-A, B, C, D, E, y del factor de crecimiento placentario (P1GF)), una familia de glicoproteínas homodiméricas que se unen a los receptores de VEGF con diferentes afinidades.

40

KDR es el mediador principal de los efectos mitogénicos, angiogénicos y potenciadores de la permeabilidad de VEGF-A, que se denominan a partir de ahora en el presente documento como VEGF. Muchas células diferentes pueden producir VEGF, pero su actividad biológica se limita predominantemente a la vasculatura mediante la expresión de KDR selectiva de células endoteliales. De forma no sorprendente, el eje VEGF/KDR es un mediador principal de la angiogénesis, el medio por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes.

45

FLT1 se une a VEGF, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario. FLT1 se expresa en la superficie de las células de la musculatura lisa, de monocitos y citoblastos hematopoyéticos, además de en las células endoteliales. La activación de la señalización de FLT1 da como resultado la movilización de las células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea que se reclutan en dirección a los tumores, donde contribuyen a la formación de nuevos vasos.

50

FLT4 media la señalización de VEGF-C y VEGF-D, que median la formación de vasos linfáticos asociados a tumores (linfangiogénesis). Los vasos linfáticos son una de las rutas por las que las células cancerosas se diseminan desde los tumores sólidos durante la metástasis.

55

La familia de receptores de PDGF (PDGFR) está compuesta de cinco RTK, PDGFR-a y b, CSF1R, KIT, y FLT3.

Las isoformas a y b de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se producen como homodímeros o heterodímeros a/b, y se encuentran muy frecuentemente en la superficie de fibroblastos y células del músculo liso. PDGFR-b contribuye a la angiogénesis tumoral mediante la proliferación y migración de pericitos, las células periendoteliales que se asocian y estabilizan los vasos sanguíneos inmaduros. En gliomas, la estimulación autocrina de PDGFR, puesta de manifiesto mediante la expresión simultánea de PDGF y de los receptores de PDGF, media en la proliferación y la supervivencia de células tumorales.

60

CSF-1R está codificado por el homólogo celular del oncogén retrovívico v-fms y es un regulador principal del desarrollo de macrófagos. Los macrófagos son componentes frecuentes del estroma tumoral, y se ha demostrado que modifican la matriz extracelular de una forma que beneficie el crecimiento y la metástasis tumoral.

65

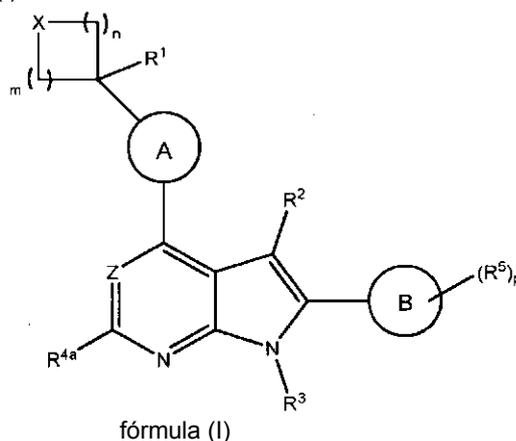
KIT se expresa por las células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales y células marcapasos del intestino (células intersticiales de Cajal). Contribuyen a la progresión del tumor mediante dos mecanismos generales, concretamente la estimulación autocrina por su ligando, el factor de citoblastos (SCF), y mediante mutaciones que dan como resultado una actividad quinasa independiente del ligando.

FLT3 se expresa normalmente en citoblastos hematopoyéticos, donde su interacción con el ligando FLT3 (FL) estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de los citoblastos. Además de expresarse en exceso en diferentes células de leucemia, FLT3 está mutado frecuentemente en neoplasias hematológicas, donde aproximadamente un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) contiene mutaciones activadoras.

Es por tanto deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de la señal y la proliferación celular por modulación de la actividad de las tirosina quinasa para regular y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo de las células. En particular, sería ventajosa la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina quinasa que es esencial para los procesos angiogénicos o la formación de hiperpermeabilidad vascular conducente a edema, ascites, efusiones, exudados, y extravasación macromolecular y deposición en la matriz, así como a las enfermedades asociadas.

Sumario de la invención

La presente invención tiene numerosas realizaciones. Una realización de esta invención, por tanto, se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



donde

- A es heteroarilo,
- B es arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, o $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^8$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{SO}_2-$;
- Z es C- R^{4b} o N;
- m es 0, 1, o 2;
- n es 1 o 2;
- p es 0, 1, 2, 3, o 4;
- R^1 es halógeno, $-\text{OR}^9$, o $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;
- R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} , donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;
- R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, nitro, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, o $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$;
- R^5 es R^6 , nitro, halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-4} , OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^e$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{SR}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, o $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{NR}^d$;
- R^6 es alquilo C_{1-8} , arilo, o heterociclilo, donde el sustituyente alquilo R^6 C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^7 , halógeno, ciano, nitro, $-\text{OR}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^h$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{NR}^k\text{R}^l$, $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^k$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^l$, $-\text{SR}^l$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{SO}_2\text{R}^j$, y $-\text{SO}_2\text{NR}^k\text{NR}^l$;
- R^7 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-8} , halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^l$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^m$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$, $-\text{SR}^n$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{SO}_2\text{R}^l$, y $-\text{SO}_2\text{NR}^m\text{NR}^n$;
- R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , o $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$;
- R^9 es hidrógeno, alquil C_{1-8} fenilo, o bencilo, donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con $-\text{OalquilC}_{1-8}-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-8}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$, y donde R^9 del anillo de fenilo o bencilo está

opcionalmente sustituido con -Oalquilo C₁₋₈, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)Oalquilo C₁₋₈, -OC(O)alquilo C₁₋₈; R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, -C(O)R^m, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^m, -C(O)NR^mRⁿ, o -S(O)₂R^m;

R^a, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈,

arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^b y R^c, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^d, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^g, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^j, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^k y R^l, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^m y Rⁿ, en cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización se dirige a una composición o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable del mismo. Se describe un método para disminuir el volumen de un tumor en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Otras realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides en un mamífero. Se describen métodos que comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo con o sin administrar también radioterapia al mamífero.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción detallada solo pretende dar a conocer a otros expertos en la materia la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, para que puedan adaptarse mejor a las necesidades de un uso particular. Esta memoria descriptiva y sus ejemplos específicos están previstos solamente con fines de ilustración. La presente invención, por tanto, no se limita a las realizaciones descritas en la presente solicitud de patente, y puede modificarse de diversas maneras.

10 Abreviaturas y Definiciones

Salvo que se defina de otra forma en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados junto con la presente invención tendrán los significados que se entienden comúnmente por los expertos en la materia. El significado y alcance de los términos debe ser claro, sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en el presente documento toman preferencia sobre cualquier diccionario o definición extrínseca. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "comprendiendo" en la presente solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los solicitantes indican que a menos que el contexto requiera otra cosa, esas palabras se usan en sobre la base y clara comprensión de que deben interpretarse de manera inclusiva, en lugar de exclusiva, y que los solicitantes pretenden que cada una de dichas palabras se interpreten así en la construcción de la presente solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones posteriores. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra las de fórmulas en el presente documento, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las combinaciones de sustituyentes se permiten sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Son compuestos estables, compuestos que pueden aislarse en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

Debe entenderse que se mantienen las valencias propias para todas las combinaciones en el presente documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos restantes, y que los restos divalentes se representan de izquierda a derecha.

Como se usa en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "alquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo y similares.

El término "alquenilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-butenilo y similares.

El término "alquinilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butenilo, y 3-butenilo y similares.

El término "carbociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalquenilo"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("átomos del anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser un sólo anillo (monocíclico) o estructura de anillo policíclica.

Un carbociclilo puede ser una sola estructura de anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de dichos carbociclilos de un sólo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. Alternativamente, un carbociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbociclilos policíclicos incluyen carbociclilos de puente, condensados y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclilo espirocíclico es

espiropentanilo. En un carbociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbociclilos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y adamantilo. En un sistema carbociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden condensarse juntos, dichos dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbociclilos de dos o tres anillos condensados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.

El término "cicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene típicamente de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un solo anillo de carbono, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos de anillo de carbono y más típicamente de 3 a 6 átomos de anillos. Los ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Alternativamente, un cicloalquilo puede ser policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclilos de puente, condensados y espirocíclicos.

El término "arilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, e indenilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo) se indica por el prefijo "C_x-C_y", donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo C₃-C₆ significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.

El término "hidrógeno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical hidrógeno, y puede representarse como -H.

El término "hidroxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -OH.

El término "carboxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-OH.

El término "amino" (solo o junto con otro u otros términos) significa -NH₂.

El término "halógeno" o "halo" (solo o junto con otro u otros términos) significa un radical flúor (que puede representarse como -F), un radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br), o radical yodo (que puede representarse como -I).

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical distinto de hidrógeno puede ser igual o diferente (a menos que se indique lo contrario).

Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, siempre que sea inferior. Por tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con únicamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que únicamente tiene una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente 1 radical distinto de hidrógeno.

La presente solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de manera indistinta.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con uno o más radicales halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está acoplado está reemplazado por radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el

- 5 sustituyente está reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. Por tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido, está sustituido con un radical flúor. A modo de ilustración, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo en el que un radical de flúor está en el lugar de cada radical de hidrógeno.
- El término "carbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-.
- 10 El término "aminocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-NH₂.
- El término "oxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente de éter, y puede representarse como -O-.
- 15 El término "alquiloxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir, -O-alquilo. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen metoxi (-O-CH₃), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.
- El término "alquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-alquilo.
- 20 El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-NH₂.
- El término "alquiloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquilo.
- 25 El término "carbociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-carbociclilo.
- De igual forma, el término "heterociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-heterociclilo.
- El término "carbociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-carbociclilo.
- 30 De igual forma, el término "heterociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-alquilheterociclilo.
- El término "carbociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-O-carbociclilo.
- 35 El término "carbociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquil-carbociclilo.
- El término "tio" o "tia" (solo o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente tioéter, es decir, un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar de un átomo de oxígeno de éter. Dicho sustituyente puede representarse como -S-. Este, por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).
- 40 El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo, y puede representarse como -SH.
- 45 El término "(tiocarbonilo)" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un carbonilo en el que el átomo de oxígeno se ha reemplazado por un azufre. Dicho sustituyente puede representarse como -C(S)-.
- El término "sulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)₂-.
- 50 El término "amiosulfonilo" (solo o junto con otro u otros término(s)) significa S(O)₂-NH₂.
- El término "sulfínilo" o "sulfoxido" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)-.
- 55 El término "heterociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a una estructura de anillo saturado (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose independientemente el resto de los átomos entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heterociclilo puede ser un sólo anillo (monocíclico) o estructura de anillo policíclica.
- 60 Un heterociclilo puede ser un sólo anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de heterociclos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tioenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo, oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo

(incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, y 1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo)), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo)), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo)), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Alternativamente, un heterociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos de puente, condensados y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un heterociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden condensarse juntos, dichos dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclilos de anillo condensado que contiene dos o tres anillos incluyen indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilo de anillo condensado incluyen heterociclilos benzo-condensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolenínilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), y bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo).

El término "heteroarilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros, tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purínilo, y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros, tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

Un prefijo unido a un sustituyente multi-componente solo se aplica al primer componente. A modo de ilustración, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por tanto, el prefijo C₁-C₆ en alquil C₁-C₆ cicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquilo. A modo de ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalquioxialquilo indica que únicamente el componente alquilo del sustituyente alquioxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución de halógeno puede aparecer alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en su lugar como "alquioxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalquioxialquilo". Y finalmente, si la sustitución de halógeno puede aparecer únicamente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en su lugar como "alquioxihaloalquilo".

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes o para impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "prevenir", "prevención", "previniendo" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir un riesgo en el sujeto de adquirir una enfermedad.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto que va a administrarse que es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto grado, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que va a tratarse.

El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función, o actividad, de una quinasa. "Modulación", como se usa en el presente documento en sus diversas formas, pretende incluir antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la quinasa. Los inhibidores de quinasa son compuestos que, por ejemplo, al unirse, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, insensibilizan o regulan negativamente la transducción de señal. Los activadores de quinasa son compuestos que, por ejemplo, al unirse, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan positivamente la transducción de señales.

El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

En el presente documento, el término "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

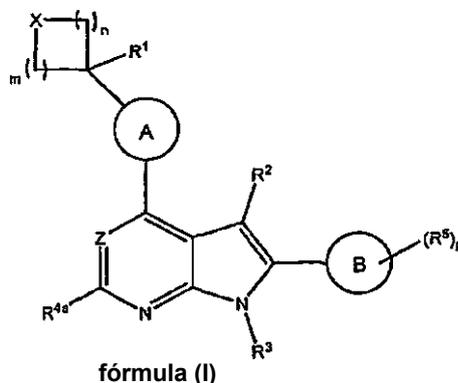
5 El término "KDR" significa receptor del dominio de inserción de la quinasa (un tipo III de la tirosina quinasa) y también se conoce como FLK1, VEGFR, VEGFR2, y CD309.

El término "VEGFR" significa receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

10 El término "PDGFR" significa receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Compuestos

15 En un aspecto, la presente invención se dirige, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de fórmula (I):



20 donde

A es heteroarilo,

B es arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, o -CH=CH-;

X es -CH₂-, -NR⁸-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-;

25 Z es C-R^{4a} o N;

m es 0, 1, o 2;

n es 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

R¹ es halógeno, -OR⁹, o -NR¹⁰R¹¹;

30 R² y R³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈, donde el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), y -N(alquilo C₁₋₄)₂; R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, nitro, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OR^a, -NR^bR^c; -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -NHC(O)NHR^b, o -NHSO₂R^a;

35 R⁵ es R⁶, nitro, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NHSO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, o -SO₂NR^cNR^d;

40 R⁶ es alquilo C₁₋₈, arilo, o heterociclilo, donde el sustituyente alquilo R⁶ C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R⁷, halógeno, ciano, nitro, -OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R⁹, -NHC(O)NHR^h, -C(O)NR^bRⁱ; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, -ORⁱ, -C(O)Rⁱ, -C(O)ORⁱ, -OC(O)Rⁱ, -NR^kR^j, -NR^kC(O)R^j, -NHC(O)NHR^k, -NHSO₂R^j, -C(O)NR^kR^j, -SR^j, -S(O)R^j, -SO₂R^j, y -SO₂NR^kNR^j;

45 R⁷ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₈, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, -ORⁱ, -C(O)Rⁱ, -C(O)ORⁱ, -OC(O)Rⁱ, -NR^kR^j, -NR^kC(O)R^j, -NHC(O)NHR^k, -NHSO₂R^j, -C(O)NR^kR^j, -SR^j, -S(O)R^j, -SO₂R^j, y -SO₂NR^kNR^j; R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, o -C(O)alquilo C₁₋₈; R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo, donde el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con -Oalquilo C₁₋₈, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)Oalquilo C₁₋₈, -OC(O)alquilo C₁₋₈, y donde R⁹ del anillo de fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con -Oalquilo C₁₋₈, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)Oalquilo C₁₋₈, -OC(O)alquilo C₁₋₈; R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

50 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, -C(O)R^m, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^m, -C(O)NR^mRⁿ, o -S(O)₂R^m; R^a, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; R^b y R^c, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que

- consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 5 R^d, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 10 R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 15 R^g, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 20 R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 25 R^j, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 30 R^k y R^l, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 35 R^m y Rⁿ, en cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 En una realización de fórmula (I), Z es N. En otra realización de fórmula (I), Z es CR^{4b}.
- En una realización de fórmula (I), A es tiazolilo, piridinilo, o pirrolilo. En otra realización de fórmula (I), A es tiazolilo. En una realización de fórmula (I), X es -CH₂-y m es 1 y n es 1. En otra realización de fórmula (I), X es -NR⁵-y m es 1 y n es 1 o 2. En otra realización de fórmula (I), X es O y m es 1 y n es 1. En otra realización de fórmula (I), X es -SO₂-y m es 1 y n es 2. En otra realización de fórmula (I), X es -S-y m es 1 y n es 2. En otra realización de fórmula (I), X es -CH₂-o -NR⁵-y m es 1 y n es 1.
- 45 En una realización de fórmula (I), R¹ es -OR⁹ o -NR¹⁰R¹¹. En otra realización de fórmula (I), R¹ es -OH o NH₂. En otra realización de fórmula (I), R¹ es flúor.
- 50 En una realización de fórmula (I), R² es hidrógeno.
- En una realización de fórmula (I), R³ es hidrógeno.
- 55 En una realización de fórmula (I), R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, o alquilo C₁₋₄. En otra realización de fórmula (I), R^{4a} es hidrógeno y R^{4b} es halógeno. En otra realización de fórmula (I), R^{4a} es hidrógeno y R^{4b} es cloro. En otra realización de fórmula (I), R^{4a} es hidrógeno y R^{4b} es flúor.
- 60 En otra realización de fórmula (I), B es fenilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazilo, pirrolilo, imidazilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, o isotiazolilo. En otra realización de fórmula (I), B es indolilo, isoindolilo, indazolilo, isoindazoilo, quinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, isoindolinilo, indolinilo, o pirazolo[1,5-a]piridina. En otra realización de fórmula (I), B es piridina, tetrahidropiridina, pirazol, o fenilo.
- 65

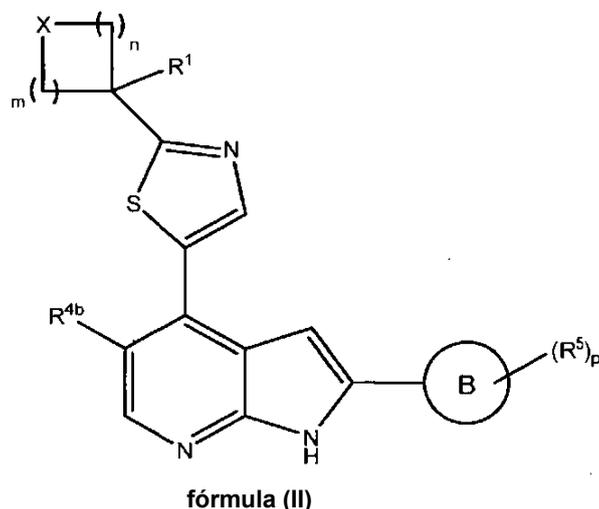
En una realización de fórmula (I), B está sustituido.

En una realización de fórmula (I), B está sustituido con R^5 y p es 1, donde R^5 es alquilo C_{1-8} , donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^7 , $-OR^g$, $-C(O)OR^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, y $-C(O)NR^hR^i$, donde R^7 es heterocíclico y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, $-OR^j$, o $-NR^kR^l$, donde R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} .

En una realización de fórmula (I), B está sustituido con R^5 y p es 1, donde R^5 es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno, $-OR^j$, o $-NR^kR^l$, donde R^j , R^k , y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} .

En otra realización más de fórmula (I), B está sustituido con R^5 y p es 1, 2, o 3, y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C_{1-4} , OR^d , $-C(O)OR^d$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SO_2R^c$, o $-SO_2NR^cNR^d$; R^d , R^e , y R^f se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterocíclico, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8})₂.

Otro aspecto de la invención se dirige a compuestos que tienen una estructura de la fórmula (II):



donde

B es arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, o $-CH=CH-$;
 X es $-CH_2-$, $-NR^8$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-SO_2-$;
 m es 0, 1, o 2;
 n es 1 o 2;
 p es 0, 1, 2, 3, o 4;
 R^1 es halógeno, $-OR^9$, o $-NR^{10}R^{11}$;
 R^{4b} es hidrógeno, nitro, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^bR^c$; $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$;
 R^5 es R^6 , nitro, halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-4} , OR^d , $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-SO_2R^c$, o $-SO_2NR^cNR^d$;
 R^6 es alquilo C_{1-8} , arilo, o heterocíclico, donde el sustituyente alquilo R^6 C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^7 , halógeno, ciano, nitro, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $NR^hC(O)R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-C(O)NR^hR^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterocíclico de R^6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterocíclico, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-4} , $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHSO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^i$, $-S(O)R^i$, $-SO_2R^i$, y $-SO_2NR^kNR^l$;
 R^7 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-8} , halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-4} , $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHSO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^i$, $-S(O)R^i$, $-SO_2R^i$, y $-SO_2NR^kNR^l$;
 R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , o $-C(O)$ alquilo C_{1-8} ;
 R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , fenilo, o bencilo, donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con $-O$ alquilo C_{1-8} ,

B es piridina, tetrahidropiridina, pirazol, o fenilo.

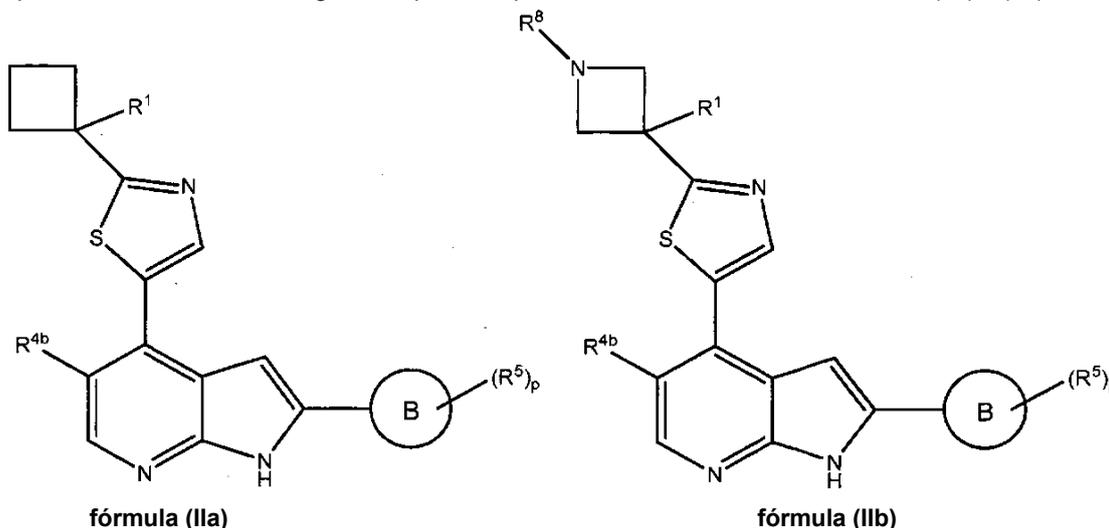
En una realización de fórmula (II), B está sustituido.

5 En una realización de fórmula (II), B está sustituido con R^5 y p es 1, donde R^5 es alquilo C_{1-8} , donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^7 , $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^9$, y $-C(O)NR^iR^j$, donde R^7 es heterocíclico y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, $-OR^j$, o $-NR^kR^l$, donde R^9 , R^h , R^i , R^j , R^k , y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} .

10 En una realización de fórmula (II), B está sustituido con R^5 y p es 1, donde R^5 es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno, $-OR^j$, o $-NR^kR^l$, donde R^j , R^k , y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} .

15 En otra realización más de fórmula (II), B está sustituido con R^5 y p es 1, 2, o 3, y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C_{1-4} , OR^d , $-C(O)OR^d$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SO_2R^c$, o $-SO_2NR^cNR^d$; R^e , y R^f se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , arilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$.

Otro aspecto de la invención se dirige a compuestos que tienen una estructura de la fórmula (IIa) o (IIb):



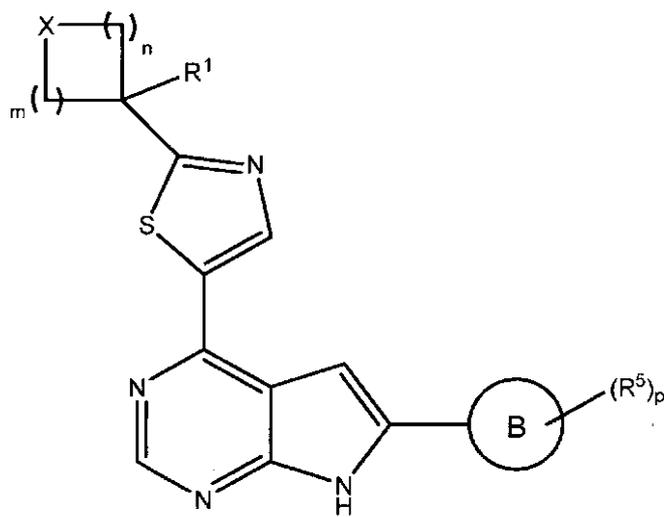
donde B, R^1 , R^{4b} , R^5 , R^8 , y p son como se definen en el presente documento.

30 En una realización de fórmula (IIa) o fórmula (IIb), R^1 es OH y NH_2 .

En una realización de fórmula (IIa) o fórmula (IIb), R^{4b} es cloro o flúor.

En una realización de fórmula (IIa) o fórmula (IIb), B es fenilo. En otra realización de fórmula (IIa) o fórmula (IIb), B es pirazolilo.

35 Otro aspecto de la invención se dirige a compuestos que tienen una estructura de la fórmula (III):

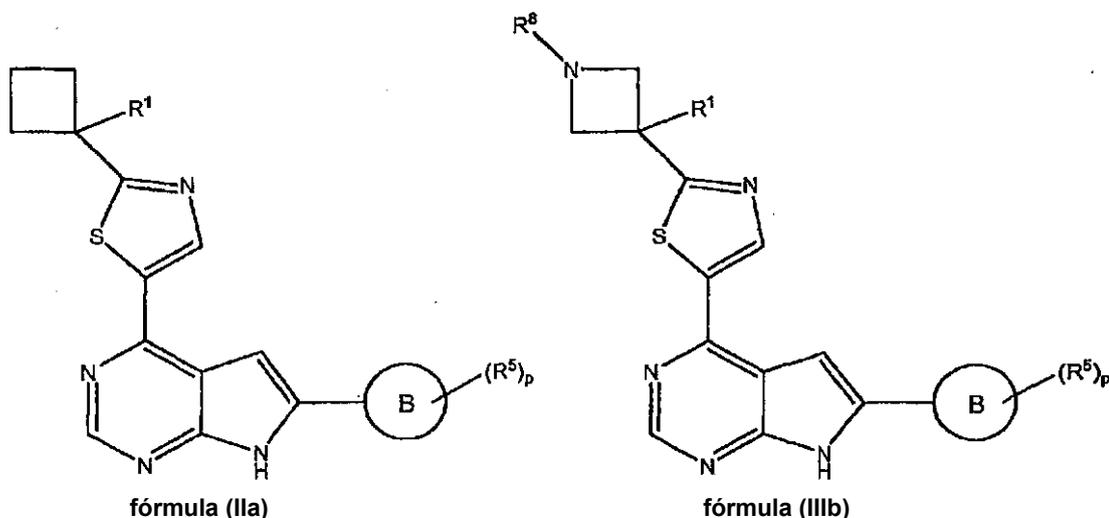


fórmula (III)

donde

- 5 B es arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, o -CH=CH-; X es -CH₂-, -NR⁸-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-; m es 0, 1, o 2; n es 1 o 2;
- p es 0, 1, 2, 3, o 4;
- R¹ es halógeno, -OR⁹, o -NR¹⁰R¹¹;
- 10 R⁵ es R⁶, nitro, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NHSO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, o -SO₂NR^cNR^d;
- R⁶ es alquilo C₁₋₈, arilo, o heterociclilo, donde el sustituyente alquilo R⁶ C₁₋₈ está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R⁷, halógeno, ciano, nitro, -OR^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R^g, -NHC(O)NHR^h, -C(O)NR^hRⁱ; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R⁶ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, -OR^j, -C(O)R^j, -C(O)OR^j, -OC(O)R^j, -NR^kR^l, -NR^kC(O)R^j, -NHC(O)NHR^k, -NHSO₂R^j, -C(O)NR^kR^l, -SR^l, -S(O)R^l, -SO₂R^l, y -SO₂NR^kNR^l;
- 15 R⁷ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente substituidos con alquilo C₁₋₈, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, -OR^l, -C(O)R^l, -C(O)OR^l, -OC(O)R^l, -NR^kR^l, -NR^kC(O)R^j, -NHC(O)NHR^k, -NHSO₂R^j, -C(O)NR^kR^l, -SR^l, -S(O)R^l, -SO₂R^l, y -SO₂NR^kNR^l;
- 20 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, o -C(O)alquilo C₁₋₈;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo, donde el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente substituido con -Oalquilo C₁₋₈, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)Oalquilo C₁₋₈, -OC(O)alquilo C₁₋₈, y donde R⁹ del anillo de fenilo o bencilo está opcionalmente substituido con -Oalquilo C₁₋₈, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)Oalquilo C₁₋₈, -OC(O)alquilo C₁₋₈; R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- 25 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, -C(O)R^m, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^m, -C(O)NR^mRⁿ, o -S(O)₂R^m;
- R^a, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; R^b y R^c, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 30 R^d, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 35 R^g, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 40 R^h, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 45 Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

- alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 5 R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 10 R¹, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 15 R^k y R^l, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 20 R^m y Rⁿ, en cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 En una realización de fórmula (III), X es -CH₂-y m es 1 y n es 1. En otra realización de fórmula (III), X es -NR⁸-y m es 1 y n es 1 o 2. En otra realización de fórmula (III), X es O y m es 1 y n es 1. En otra realización de fórmula (III), X es -SO₂-y m es 1 y n es 2. En otra realización de fórmula (III), X es -S-y m es 1 y n es 2. En otra realización de fórmula (III), X es -CH₂-o -NR⁸-y m es 1 y n es 1.
- 30 En una realización de fórmula (III), R¹ es -OR⁹ o -NR¹⁰R¹¹. En otra realización de fórmula (III), R¹ es -OH o NH₂. En otra realización de fórmula (II), R¹ es flúor.
- En otra realización de fórmula (III), B es fenilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazilo, pirrolilo, imidazilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, o isotiazolilo.
- 35 En otra realización más de fórmula (III), B es indolilo, isoindolilo, indazolilo, isoindazoilo, quinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, isoindolinilo, indolinilo, o pirazolo[1,5-a]piridina. En otra realización más de fórmula (II), B es piridina, tetrahidropiridina, pirazol, o fenilo.
- 40 En una realización de fórmula (III), B está sustituido.
- En una realización de fórmula (III), B está sustituido con R⁵ y p es 1, donde R⁵ es alquilo C₁₋₈, donde el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R⁷, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -NR^hRⁱ, NR^bC(O)R⁹ y -C(O)NR^hRⁱ, donde R⁷ es heterocíclico y está opcionalmente sustituido
- 45 con alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -OR^j, o -NR^kR^l, donde R⁹, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈.
- En una realización de fórmula (III), B está sustituido con R⁵ y p es 1, donde R⁵ es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -OR^j o -NR^kR^l donde R^l, R^k, y R^j se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈.
- 50 En otra realización más de fórmula (III), B está sustituido con R⁵ y p es 1, 2, o 3, y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₄, OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -SO₂R^c, o -SO₂NR^cNR^d; R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂.
- 55 Otro aspecto de la invención se dirige a compuestos que tienen una estructura de la fórmula (IIIa) o (IIIb):
- 60



donde B, R¹, R⁵, R⁸, y p son como se definen en el presente documento.

5

En una realización de fórmula (IIIa) o fórmula (IIIb), R¹ es OH y NH₂.

En una realización de fórmula (IIIa) o fórmula (IIIb), B es fenilo. En otra realización de fórmula (IIIa) o fórmula (IIIb), B es pirazolilo.

10

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen; compuestos de fórmula (I), por ejemplo:

15

1-((5-{5-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol,

16

1-{5-[5-fluoro-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol;

1-((5-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

5-cloro-4-[2-[1-(metoximetoxi)ciclobutil]-1,3-tiazol-5-il]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridina;

1-((5-{5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

1-{5-[5-cloro-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

20

5-cloro-4-[2-(1-metoxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina;

1-((5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

1-((5-{5-fluoro-2-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

25

1-((5-{5-fluoro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

3-((5-{5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;

3-((5-{5-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;

1-((5-{5-cloro-2-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

1-{5-(5-cloro-2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

1-((5-{5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

30

ácido 4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}benzoico;

1-{5-[5-cloro-2-(1-{2-[ciclopropil(metil)amino]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}

ciclobutanol;

1-((5-{5-cloro-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

1-{5-(5-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

35

5-cloro-4-(2-{3-[(4-metoxibenzil)oxi]oxetan-3-il}-1,3-tiazol-5-il)-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridina;

3-((5-{5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;

1-{5-[5-cloro-2-(5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

N-1-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}fenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida

;

40

1-((5-{5-cloro-2-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;

1-{5-(5-cloro-2-{4-[(dimetilamino)metil]-3-fluorofenil}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

1-((4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-2-fluorobenzil)pirrolidin-3-ol;

1-{5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(3-fluoropirrolidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

45

1-{5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

1-{5-[5-cloro-2-(4-{ciclopropil(metil)amino}metil-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}

ciclobutanol;

1-{5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

1-{5-(5-cloro-2-{4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-3-fluorofenil}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol;

nol;

- 1-[5-(5-cloro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-((5-[5-cloro-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 5 ácido 3-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]benzoico;
 ácido (4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil)acético;
 ácido (4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-1-il)acético;
 1-((5-[5-cloro-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 1-[5-[5-cloro-2-(2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 10 1-[5-[5-cloro-2-(3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 15 1-[5-[5-cloro-2-(3-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]
 ciclobutanol;
 N-1-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-metilfenil)-N-2-,N-2-dimetilglic
 inamida;
 20 N-1-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metoxifenil)-N-2-,N-2-dimetilglic
 icinamida;
 1-[5-[5-cloro-2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 3-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]benzonitrilo;
 1-((5-[5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutan
 25 ol);
 1-[5-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 3-((5-[5-fluoro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletal)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)azetidín-3-ol);
 1-((5-[5-cloro-2-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 1-((5-[5-cloro-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 30 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 N-1-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-fluorofenil)-N-2-,N-2-dimetilgli
 cinamida;
 35 N-1-(3-cloro-4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil)-N-2-,N-2-dimetilglic
 inamida;
 N-1-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilfenil)-N-2-,N-2-dimetilglic
 inamida;
 N-1-(2-cloro-4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil)-N-2-,N-2-dimetilgli
 40 cinamida;
 N-1-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorofenil)-N-2-,N-2-dimetilglic
 inamida;
 1-[5-(5-fluoro-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]cicl
 45 obutanol;
 2-((4-[5-fluoro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-1-il)-N-(metilsulfonil)ac
 etamida;
 1-[5-(5-cloro-2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol
 -2-il]ciclobutanol);
 50 N-1-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-metoxifenil)-N-2-,N-2-dimetilgli
 cinamida;
 1-((5-[5-cloro-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 1-((5-[5-cloro-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 1-((5-[5-cloro-2-[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol);
 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 55 1-[5-(5-fluoro-2-[1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il
]ciclobutanol);
 1-[5-[5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-3-fluorofenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobuta
 60 nol;
 4-((4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzil)piperazin-2-ona);
 1-[5-[5-cloro-2-(4-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]
 ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(3-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]
 65 ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(3-fluoro-4-[[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]

- ciclobutanol;
- 1-[5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(2-metilpiperidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 1-((5-{5-cloro-2-{3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 5 1-((5-{5-cloro-2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-((5-{5-cloro-2-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-((5-{5-cloro-2-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-[5-(5-cloro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 3-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol;
- 10 1-[5-[5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 1-[5-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 1-((5-{5-fluoro-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-[5-(5-fluoro-2-quinolin-6-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 15 1-[5-[5-fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 3-[5-(5-fluoro-2-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol;
- 3-[5-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol;
- 3-((5-{2-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol);
- 3-((5-{5-fluoro-2-[3-fluoro-4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol);
- 3-[5-(5-fluoro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol;
- 20 3-[5-(2-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol;
- 3-[5-(5-fluoro-2-{4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol;
- 3-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilazetidín-3-ol;
- 1-((5-{5-cloro-2-[1-(1,4-dioxan-2-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 25 1-((5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-[5-[5-fluoro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 1-[5-[2-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- 3-((5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol);
- 30 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
- 1-((5-{2-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-[5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N-(4-metoxibenzil)amina;
- 35 1-[1-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-4-il]ciclobutanol;
- 5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[1-(2-morfolín-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirrolidin-3-ol;
- 40 3-((5-{5-cloro-2-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirrolidin-3-ol);
- 1-((5-{5-fluoro-2-[2-(4-oxa-1-azabíciclo[3.2.1]oct-5-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
- 1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanamina;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)acetamida;
- 45 N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)benzamida;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N'-etilurea;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)metanosulfonamida;
- 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilazetidín-3-ol;
- 3-((5-{5-cloro-2-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol);
- 50 1-((1-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-4-il)ciclobutil)urea;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)urea;
- N'(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N,N-dimetilurea;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N,N-dimetilamina;
- 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]-1-etilpirrolidin-3-ol;
- 55 1-acetil-3-(5-[5-cloro-2-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol;
- 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido;
- N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N'-fenilurea;
- N-bencil-N'(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)urea;
- 3-((5-{5-cloro-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol);
- 60 1-[3-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutanol;
- 3-((5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol);
- 3-((5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol);
- 3-((5-{5-cloro-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol);
- 3-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirrolidin-3-ol;
- 65 1-((5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]piridin-2-il)ciclobutanol);
- 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]tetrahidrotiofeno-3-ol;

- 3-((1-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-4-il)oxetan-3-ol;
 3-((5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;
 5 3-((5-{5-cloro-2-[1-(1-metil-L-proil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;
 2-[4-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidropiridin-(2H)-il]-N,N-dimetilacetamida;
 3-[5-(5-cloro-2-{1-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
 10 3-[5-(5-cloro-2-{1-[(1-metilpirrolidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
 3-((5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)tetrahidrotiofeno-3-ol1,1-dióxido;
 N-[3-(2-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il)oxetan-3-il]-N'-fenilurea;
 15 3-[2-{5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-amina;
 N-(3-[2-{5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-il)acetamida;
 N-(3-[2-{5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-il)-N'-fenilurea;
 N-(3-[2-{5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-il)urea;
 20 3-((2-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il)oxetan-3-amina;
 N-[3-(2-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il)oxetan-3-il]acetamida;
 1-((5-{5-cloro-2-[(1E)-3-pirrolidin-1-ilprop-1-enil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 25 1-((5-[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[5-[6-(4-morfolin-4-ilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-((5-[6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol.

Los compuestos de la presente invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos en con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos. Los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85% -90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95% -99%, y aún más preferiblemente y exceso de más de aproximadamente 99%. Por consiguiente, la presente invención pretende abarcar mezclas racémicas y diastereómeros relativos y absolutos de los compuestos de la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden contener también dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa sustituyentes de un orden mayor en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por las Reglas de Prioridad Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z".

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismo donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imin-enamina y similares.

La presente invención también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos de fórmula (I). Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica mejorada a temperaturas y humedades diferentes, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando una sal está dirigida a administrarse a un paciente (al contrario de, por ejemplo, de que se use en un contexto in vitro), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo en la presente solicitud para referirse a que el nombre modificado es adecuado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales usadas comúnmente para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. En general, estas sales pueden prepararse típicamente por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base adecuado con un compuesto de la invención.

Pueden prepararse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Generalmente, los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato,

5 salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptonato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalenosulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

10 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Pueden prepararse sales orgánicas preferidas a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1-C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de alquilarilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

20 Los compuestos de fórmula (I) (y sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puro y sustancialmente puro) están dentro del alcance de la invención de los solicitantes. La expresión "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero, contiene más de aproximadamente 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del compuesto/sal/isómero, y preferiblemente más de aproximadamente 99% en peso del compuesto/sal/isómero,

25 *Preparación de Compuestos*

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procesos químicos sintéticos, en el presente documento se muestran ejemplos de los mismos. Debe entenderse que puede variarse el orden de las etapas en los procesos, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por las que se mencionan específicamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

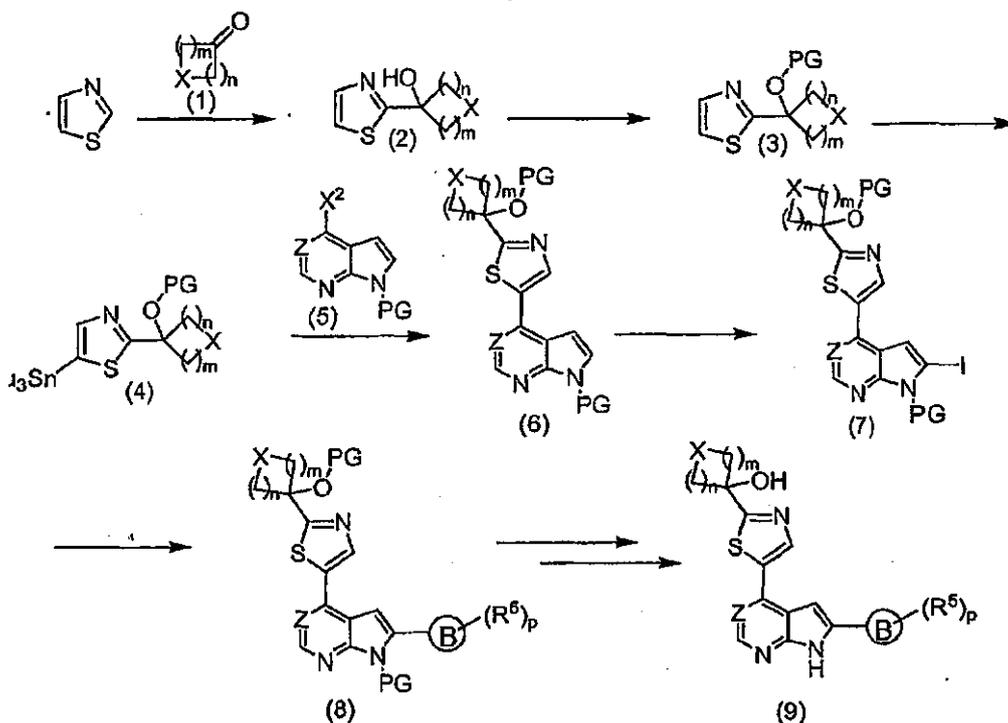
35 Los grupos protectores para restos C(O)OH incluyen acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, *terc*-butilo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, *para*-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, *para*-nitrobencilo, fenilo, *n*-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares.

40 Los grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

45 Los grupos protectores para restos NH incluyen acetilo, alanilo, benzoílo, bencil (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), *terc*-butoxicarbonilo (BOC), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, *para*-metoxibenciclocixarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, *para*-toluenosulfonilo y similares.

50 Los grupos protectores para restos OH y SH incluyen acetilo, alquilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoílo, bencilo, *terc*-butilo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciclocixarbonilo, *para*-metoxibencil metoxicarbonilo, metilo, *para*-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil) etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenil-fosfonio)etoxicarbonilo y similares.

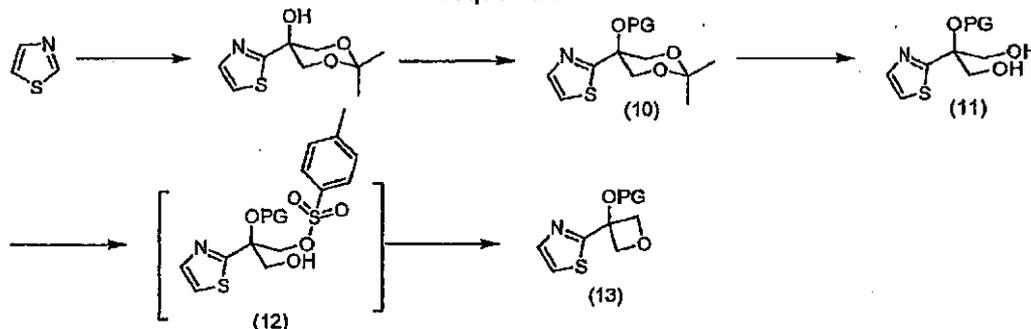
Esquema 1



5 Tal como se muestra en el Esquema 1, el tiazol puede reaccionar con n-butil litio, seguido por compuestos de fórmula (1), donde X, n, y m, son como se describe en el presente documento, para proporcionar compuestos de fórmula (2). La reacción se lleva a cabo de forma típica a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahidrofurano. El grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula (2) se puede proteger usando un grupo protector adecuado utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (3). Los compuestos de organoestaño de fórmula (4), donde PG es un grupo protector adecuado, se puede preparar a partir de compuestos de la fórmula (3) haciendo reaccionar este último a baja temperatura con n-butil litio, seguido por cloruro de tributilestaño. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (4) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (5), donde Z es como se describe en este documento, X² es un halógeno adecuado, y PG es un grupo protector adecuado, usando condiciones de acoplamiento de Stille conocidas en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (6) haciendo reaccionar este último con diisopropilamida de litio a baja temperatura, seguido de yodo. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (7) se pueden hacer reaccionar con un compuesto de organoestaño o de ácido borónico adecuados utilizando métodos conocidos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para reacciones de acoplamiento de Stille o Suzuki, para proporcionar compuestos de fórmula (8) donde B, R⁵ y p son como se describen en el presente documento. Los compuestos de fórmula (8) se pueden desproteger utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (9), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

25

Esquema 2

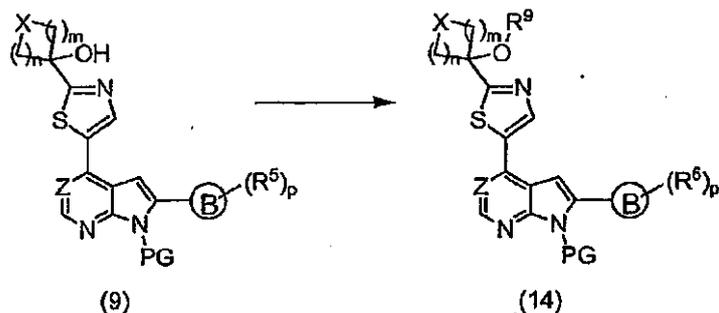


Tal como se muestra en el Esquema 2, el tiazol puede reaccionar con n-butil litio, seguido por 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, para proporcionar 2,2-dimetil-5-(tiazol-2-il)-1,3-dioxan-5-ol. La reacción se lleva a cabo

de forma típica a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahidrofurano. El 2,2-dimetil-5-(tiazol-2-il)-1,3-dioxan-5-ol se puede proteger usando un grupo protector adecuado, PG, utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (10). Los compuestos de fórmula (10) se pueden hacer reaccionar con cloruro de cobre (II) dihidratado para proporcionar compuestos de fórmula

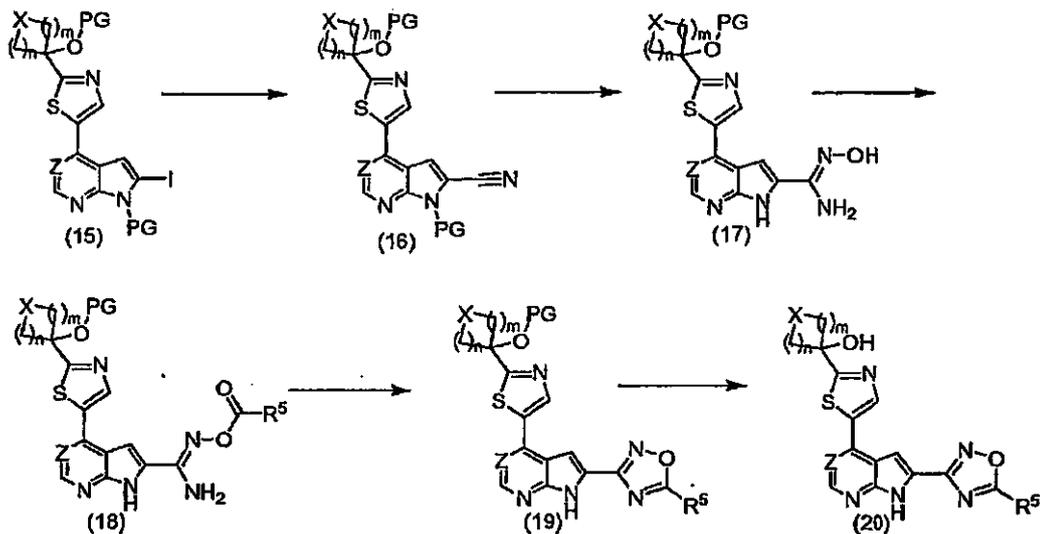
(11). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada en un disolvente tal como metanol. Los compuestos de fórmula (13) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (11) haciendo reaccionar este último con n-butil litio mediante cloruro de paratoluensulfonilo, seguido por una cantidad adicional de n-butil litio a una temperatura elevada. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

Esquema 3



Tal como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (9), donde X, Z, B, R⁵, p, m, y n son como se describe en el presente documento y PG es un grupo protector adecuado, que se pueden preparar como se describe en el Esquema 1, se pueden hacer reaccionar con hidruro de sodio seguido por compuestos de fórmula R⁹-X¹, donde X¹ es un haluro adecuado y R⁹ es como se describe en el presente documento, para proporcionar compuestos de fórmula (14). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura ambiente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida.

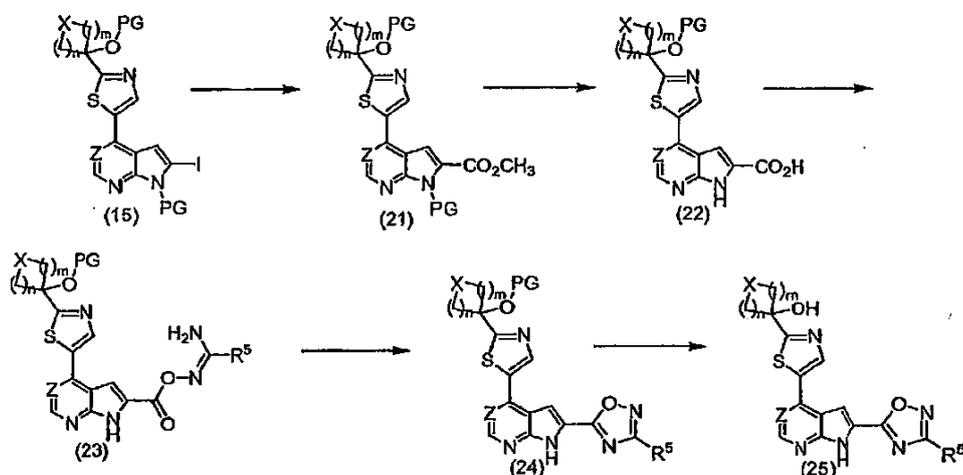
Esquema 4



Tal como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (16) donde X, Z, m, y n son como se describe en el presente documento, y PG es un grupo protector adecuado, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (15) por tratamiento de este último con cianuro de cinc y tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como 1-metil-2-pirrolidiona a una temperatura elevada en un horno de microondas. Los compuestos de fórmula (16) se pueden hacer reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar compuestos de fórmula (17). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada en un disolvente tal como etanol, agua, o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (17) se pueden acoplar con compuestos de fórmula R⁵C(O)OH, donde R⁵ es como se describe en el presente documento, utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (18). Los compuestos de fórmula (18) se pueden calentar a temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula (19). La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como tolueno. La eliminación del grupo protector, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de

fórmula (20), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

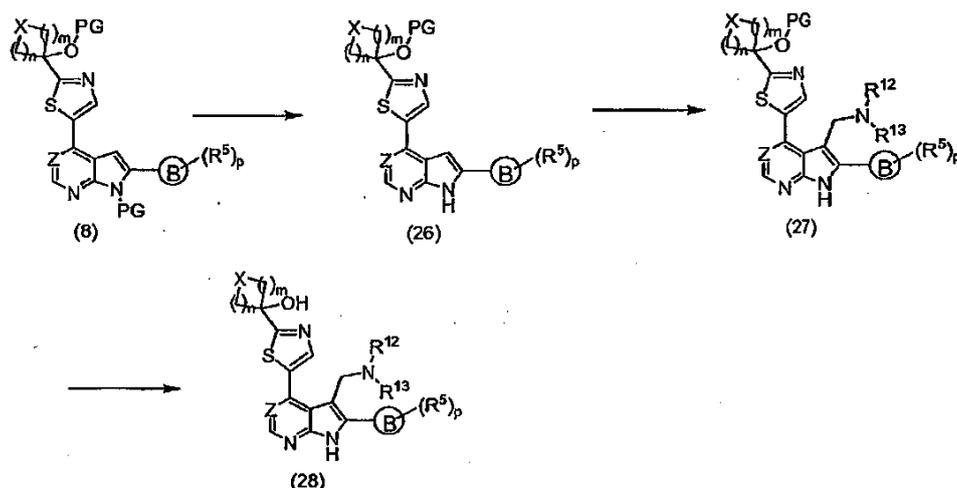
Esquema 5



- 5 Tal como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (15) donde X, Z, m, y n son como se describe en el presente documento, y PG es un grupo protector adecuado, se pueden hacer reaccionar con monóxido de carbono y metanol, en presencia de una base tal como trietilamina y un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) para proporcionar compuestos de fórmula (21). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura y presión elevadas en un disolvente tal como -metanol, acetonitrilo o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (22) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (21) haciendo reaccionar este último con una base acuosa tal como hidróxido sódico. Los compuestos de fórmula (22) se pueden acoplar con compuestos de fórmula R⁵C(NH₂)=NOH, donde R⁵ es como se describe en el presente documento, utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (23). Los compuestos de fórmula (23) se pueden calentar a temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula (24). La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como 1-metil-2-pirrolidiona. La eliminación del grupo protector, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (25), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

20

Esquema 6

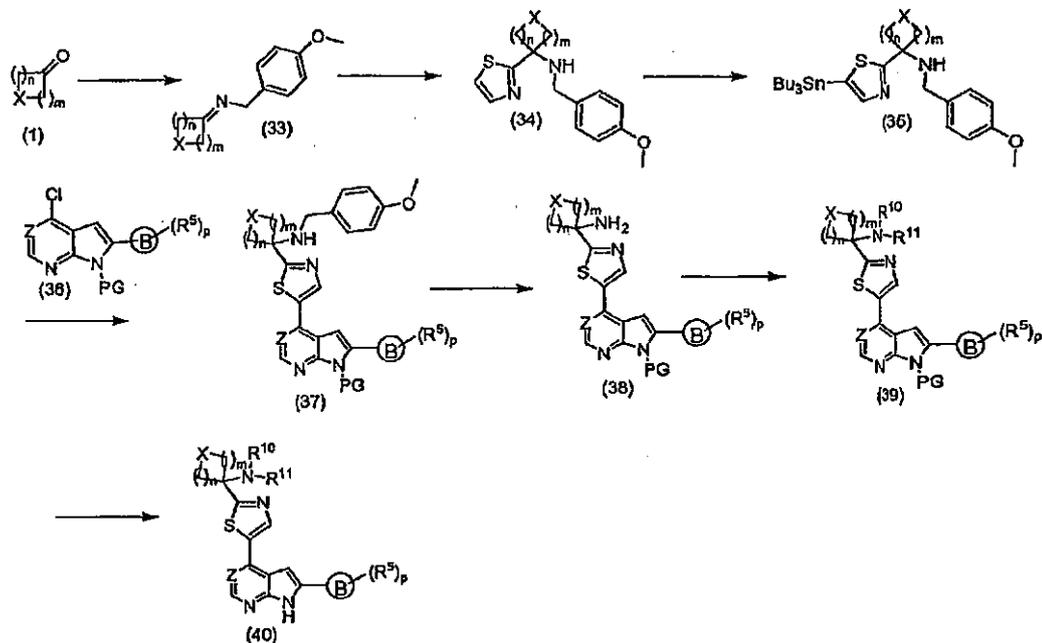


- 25 Tal como se muestra en el Esquema 6, la eliminación de un grupo protector, PG, en los compuestos de fórmula (8), donde X, Z, B, R⁵, p, m, y n son como se describe en el presente documento y PG es un grupo protector adecuado, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (26). Los compuestos de fórmula (26) se pueden hacer reaccionar con formalina y una amina de fórmula NHR¹²R¹³, donde R¹² y R¹³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un heterociclo, en presencia de un ácido tal como ácido acético para proporcionar compuestos de fórmula (27). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada. La eliminación del

grupo protector, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (28), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

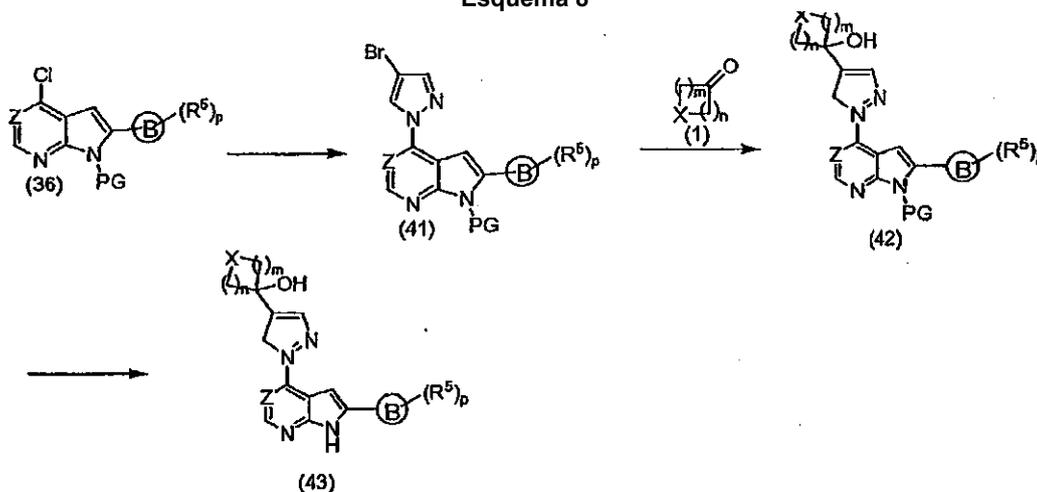
5

Esquema 7



Tal como se muestra en el Esquema 7, los compuestos de fórmula (1) donde X, n, y m, son como se describe en el presente documento, se pueden hacer reaccionar con (4-metoxifenil)metanamina en presencia de tamices moleculares para proporcionar los compuestos de fórmula (33). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura ambiente en un disolvente anhidro tal como dietil éter. El tiazol se puede hacer reaccionar con n-butil litio a baja temperatura seguido por una mezcla de compuestos de fórmula (33) y trifluoruro de boro eterato de etilo para proporcionar compuestos de fórmula (34). La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente anhidro tal como tetrahydrofurano, tolueno, o mezclas de los mismos. Los compuestos de organoestaño de fórmula (35) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (34) haciendo reaccionar este último a baja temperatura con diisopropilamida de litio, seguido por cloruro de tributilestaño. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como tetrahydrofurano. Los compuestos de fórmula (35) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (36), donde Z, B, R^5 , y p, son como se describe en el presente documento, y PG es un grupo protector adecuado y que se puede preparar como se describe en el presente documento, usando condiciones de acoplamiento de Stille conocidas en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (37). Los compuestos de fórmula (38) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (37) haciendo reaccionar este último con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano, agua, o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (38) se pueden alquilar o acilar usando condiciones conocidas de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (39). La eliminación del grupo protector, PG, usando condiciones conocidas de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, proporcionará los compuestos de fórmula (40), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

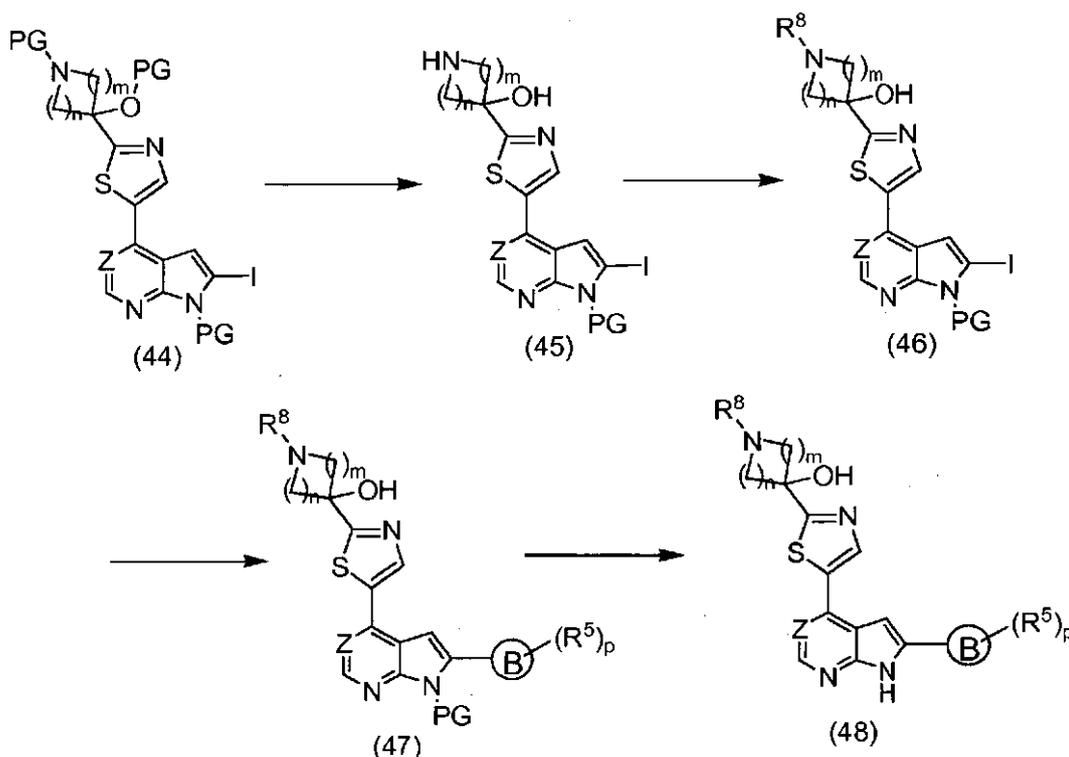
Esquema 8



5 Tal como se muestra en el Esquema 8, los compuestos de fórmula (36), donde Z, B, R⁵, y p son como se describe en el presente documento y PG es un grupo protector adecuado, se pueden hacer reaccionar con 4-bromo-1H-pirazol en presencia de una base tal como carbonato de potasio para proporcionar compuestos de fórmula (41). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada en un disolvente tal como 1-metil-2-pirrolidiona. Los compuestos de fórmula (1) donde X, n, y m, son como se describe en el presente documento, se pueden hacer reaccionar con una disolución de n-butil litio y los compuestos de fórmula (41) para proporcionar compuestos de fórmula (33). La reacción se lleva a cabo de forma típica a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahidrofurano. La eliminación del grupo protector, PG, usando condiciones conocidas de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, proporcionará los compuestos de fórmula (43), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

10

Esquema 9

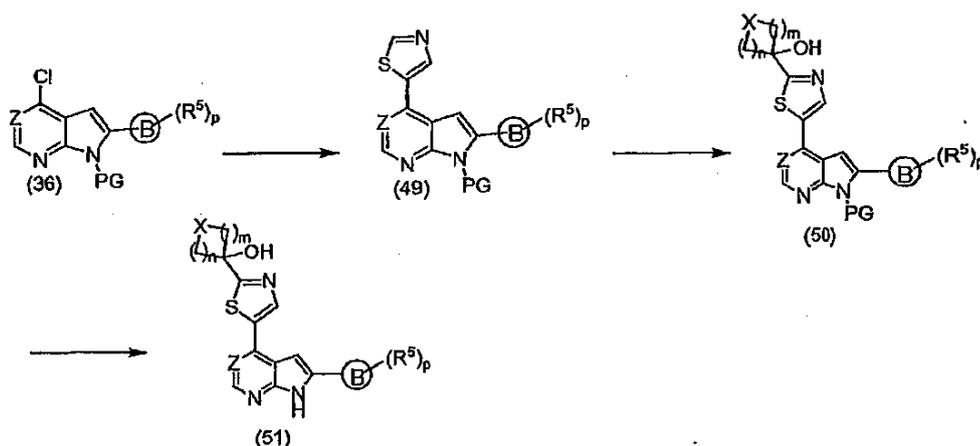


15 Tal como se muestra en el Esquema 9, la eliminación de dos de los grupos protectores, PG, en los compuestos de fórmula (44), donde Z, m, y n son como se describe en el presente documento y cada PG es un grupo protector adecuado, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (45). Los compuestos de fórmula (46) se

20

5 pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (45) haciendo reaccionar este último con un aldehído de fórmula $R^5C(O)H$ en condiciones de aminación reductiva conocidas de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, o con un ácido de fórmula $R^5C(O)OH$ en condiciones de acoplamiento conocidas de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (46). Los compuestos de fórmula (47) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (46) donde B, R^5 , y p son como se definen en el presente documento, haciendo reaccionar este último con un compuesto de organoestaño o de ácido borónico adecuados utilizando métodos conocidos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para reacciones de acoplamiento de Stille o Suzuki, para proporcionar compuestos de fórmula (47). La eliminación del grupo protector final, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (48), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

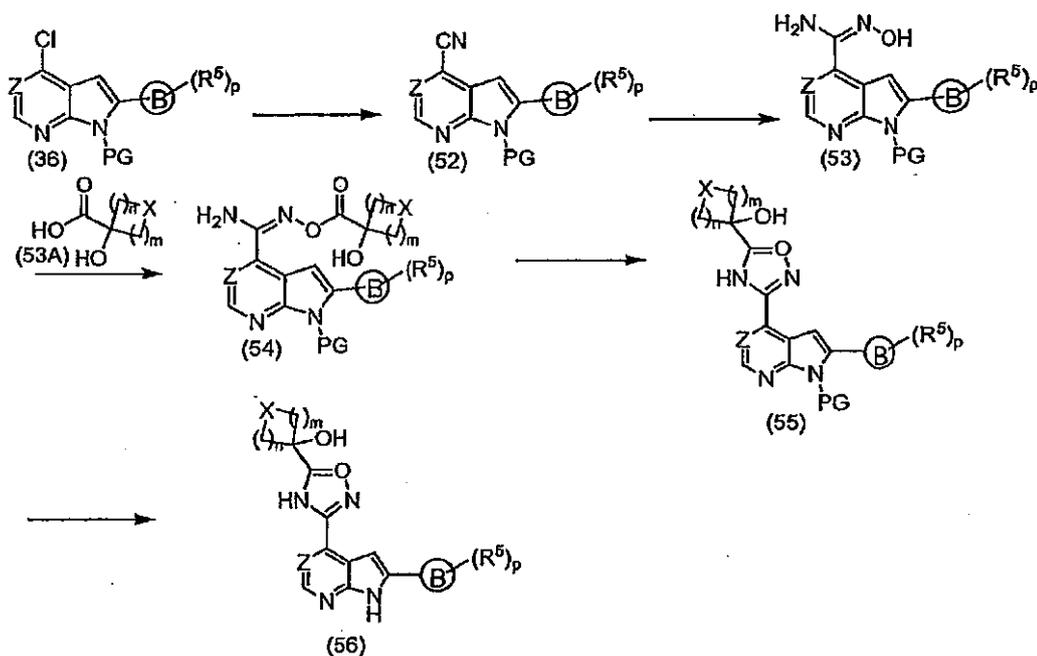
Esquema 10



15 Tal como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de fórmula (36), donde Z, B, R^5 , y p son como se describe en el presente documento y PG es un grupo protector adecuado, se puede hacer reaccionar con 5-(tributylestannilo)thiazol usando condiciones de acoplamiento de Stille conocidas en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (49). Los compuestos de fórmula (49) se pueden tratar con n-butil litio seguido por compuestos de fórmula (1) donde X, n, y m son como se describe en el presente documento, para proporcionar compuestos de fórmula (50). La reacción se lleva a cabo de forma típica a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahidrofurano. La eliminación del grupo protector final, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (51), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

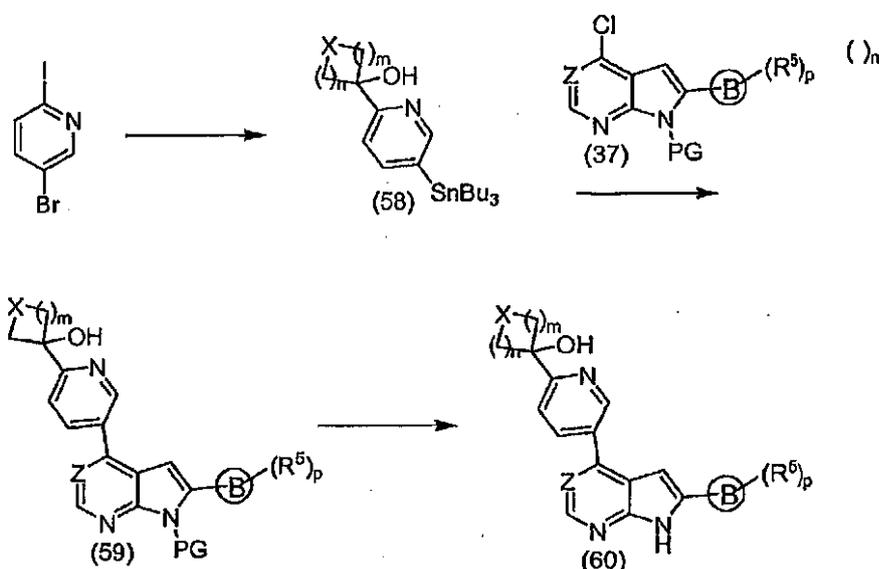
25

Esquema 11



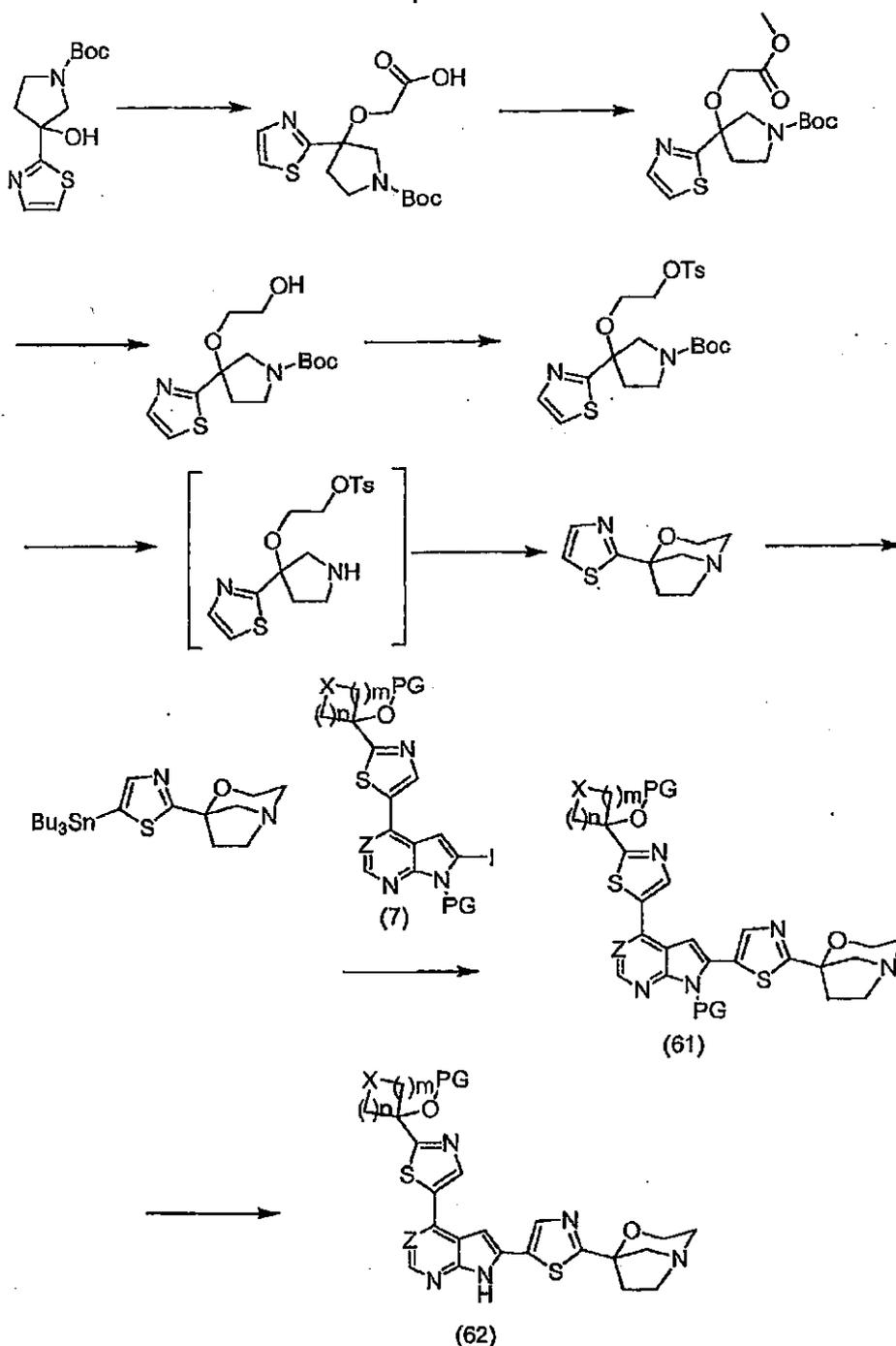
Tal como se muestra en el Esquema 11, los compuestos de fórmula (36), donde Z, B, R⁵, y p son como se describe en el presente documento y PG es un grupo protector adecuado, se pueden hacer reaccionar con cianuro de cinc y tetrakis(trifenilfosfina)paladio para proporcionar compuestos de fórmula (52). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada en un sintetizador de microondas en un disolvente tal como N-metilpirrolidina. Los compuestos de fórmula (53) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (52) con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada en un disolvente tal como etanol, agua o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (53) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (53A) donde X, n, y m son como se describe en el presente documento, usando condiciones de acoplamiento conocidas en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (54). Los compuestos de fórmula (55) se pueden preparar por calentamiento de compuestos de fórmula (54) en un disolvente tal como tolueno en presencia de una base tal como trietilamina. La eliminación del grupo protector final, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (56), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

Esquema 12



Tal como se muestra en el Esquema 12, 5-bromo-2-iodopiridina se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard tal como cloruro de isopropilmagnesio, seguido por compuestos de fórmula (1) donde X, n, y m son como se describe en el presente documento, y a continuación n-butil litio seguido de cloruro de tributilestaño para proporcionar compuestos de fórmula (58). La reacción se lleva a cabo de forma típica en "un solo recipiente" sin aislamiento de los compuestos intermedios, a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (37), donde Z, B, R⁵, y p son como se describe en el presente documento y PG es un grupo protector adecuado, se puede hacer reaccionar con compuestos de fórmula (58) usando condiciones de acoplamiento de Stille conocidas en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (59). La eliminación del grupo protector final, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (60), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

Esquema 13



5 Tal como se muestra en el Esquema 13, 3-hidroxi-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se puede hacer
 reaccionar con NaH, seguido de ácido bromoacético, para proporcionar ácido
 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-iloxi)acético. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un
 disolvente tal como N,N-dimetilformamida, y requiere de forma típica temperatura elevada. A continuación, el ácido
 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-iloxi)acético se puede tratar con cloruro de oxalilo en presencia de
 N,N-dimetilformamida, seguido por metanol, para proporcionar
 10 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. El cloruro de oxalilo se añade de forma
 típica a baja temperatura seguido por el metanol a temperatura ambiente. Se pueden utilizar disolventes adicionales
 tales como diclorometano. La reducción del 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
 a 3-(2-hidroxietoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se puede llevar a cabo a temperatura ambiente
 usando NaBH₄ en un disolvente tal como metanol. El grupo hidroxilo se puede proteger haciendo reaccionar el
 15 3-(2-hidroxietoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo con cloruro de paratoluensulfonilo en presencia

de 4-dimetilaminopiridina y una base tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano. La desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano seguido por la adición de carbonato de potasio proporcionará 5-(tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano. Se puede añadir diisopropilamida de litio a una disolución fría de 5-(tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano seguido por la adición de cloruro de tributilestaño para proporcionar 5-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano. La reacción se lleva a cabo de forma típica a baja temperatura. Los compuestos de fórmula (7) se pueden hacer reaccionar con 5-(5-(tributylstannil)tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano, usando condiciones de acoplamiento de Stille conocidas en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (61). La eliminación del grupo protector final, PG, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos de los expertos en la materia y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar compuestos de fórmula (62), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad quinasa en seres humanos y animales que contendrá de forma típica un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, por vía oftálmica, por vía oral, por vía osmótica, por vía parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intracisternal, intravenosa, subcutánea), por vía rectal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía vaginal e intraarterial, así como mediante inyección intraarticular, infusión, e implantación en el organismo, tales como, por ejemplo, la vasculatura.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumantes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tienen la fórmula (I) para administrar por vía oral incluyen, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa; manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácido graso, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácido esteárico, fumarato de estearilo, sacarosa, tensoactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tienen la fórmula (I) para administrar por vía oftálmica u oral incluyen, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tienen la fórmula (I) para administrar por vía osmótica incluyen, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tienen la fórmula (I) para administrar por vía parenteral incluyen, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o disolución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tienen la fórmula (I) para administrar por vía rectal o vaginal incluyen, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

La composición farmacéutica y los métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros principios terapéuticamente activos, tal como se citan en el presente documento, que habitualmente se aplican en el tratamiento de las patologías anteriormente mencionadas.

Métodos de uso

En otro aspecto, la presente invención describe métodos para utilizar un composición de la invención para tratar o prevenir una enfermedad o dolencia que implica la mediación, la expresión en exceso o la desregulación de quinasas en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos de la presente invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o dolencias en las que se expresan proteína quinasas, tales como cualquiera de los miembros de la familia de quinasas Aurora. En otro aspecto más, se espera que los compuestos de la presente invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o dolencias en las que se expresan proteína quinasas, tales como

cualquiera o todos los miembros de la familia de quinasas KDR (VEGFR2).

En un grupo de realizaciones, las enfermedades y dolencias en seres humanos u otros animales que se pueden tratar con inhibidores de quinasas incluyen, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, trombocitonemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer de las células germinales testiculares, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagiendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no de Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, de mama colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma microcítico pulmonar, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma espinocelular, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilm.

Los métodos de la presente invención implican de forma típica administrar a un sujeto necesitado de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad tratada y de la severidad de la misma, de la composición que lo comprende, el momento de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, potencia, tasa de aclaramiento y si se utiliza simultáneamente otro fármaco o no. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) utilizada para fabricar una composición a administrar diariamente a un paciente en una dosis única o en divisiones es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en monodosis contienen estas cantidades, o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Terapia de combinación

La presente invención describe además métodos para utilizar un compuesto o composición de la invención junto con uno o más principios activos adicionales.

Se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimetabólicos, antiproliferativos, antiviricos, inhibidores de la quinasa aurora, inhibidores promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (linfocitos T biespecíficos enlazantes), conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia vírica (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), tratamientos hormonales, inmunológicos, inhibidores de inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de Jak2, dianas mamíferas de inhibidores de la rapamicina, microARN, inhibidores de quinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de análogos de poloquinasas (Plk), inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, alcaloides etinoides/deltoides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siARN), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con uno o más de dichos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que se dirigen a los linfocitos T para atacar células cancerosas uniendo simultáneamente las dos células. A continuación, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T desencadenan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de componentes granulares citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto mediante perforina como mediante granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos desencadenador por los linfocitos T cuando se dirigen a células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

Los siARN son moléculas que contienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no eliminan la actividad celular, sino que, en su lugar, transmiten estabilidad y/o aumentan la potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótico, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares.

5 Los siARN pueden tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, horquillas, cadenas simples y dobles, bultos, muescas/huecos, emparejamientos incorrectos) y se procesan en células para proporcionar silenciamiento de genes activos. Un siARN bicatenario (dsRNA) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos enromados) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra directa y/o en la hebra de sentido contrario, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada.

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se diseñan mediante ingeniería genética para que tengan tres o más sitios de unión a antígeno y, por lo general, son anticuerpos de origen no natural. El término "proteínas de unión multiespecíficas" significa una proteína de unión que se puede unir a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión (DVD) de dominio variable doble son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos (es decir, que se pueden unir solo a un antígeno) o multiespecíficos (es decir, que se pueden unir a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera, que se denominan como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicados en la unión a antígeno por sitio de unión a antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y a VEGF, o a C-met y EGFR o a ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalina, busulfán, carbocuna, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostazas de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor de la tirosina quinasa específicos del endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento-2 de insulina (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de la trombospondina, inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexado disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflomitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalano), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloquina y similares.

Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de la quinasa Aurora A, inhibidores específicos de la quinasa Aurora B y paninhibidores de la quinasa Aurora, y similares.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen (oligonucleótido de sentido contrario dirigido contra Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067,

- SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas dirigidos contra EGFR, EGF-vaccinia, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos contra IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores del receptor de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccinia), APC-8024 (HER-2 vaccinia), anticuerpo biespecífico dirigido contra HER2/neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos AS HER2 trifuncionales, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- Los inhibidores de la histona deacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- Los inhibidores de inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- Los conjugados de anticuerpo-fármaco incluyen los dirigidos contra CD22-MC-MMAF, contra CD22-MC-MMAE, contra CD22-MCC-DM1, contra CR-O11-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares.
- Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- Los inhibidores de quinesina incluyen los inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; los inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y INCB018424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competidores por el ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los quimioterapéuticas del platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- Los inhibidores de los análogos de poloquinasas incluyen BI-2536 y similares.
- Los inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) incluyen wortmannina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos contra ErbB3, anticuerpos específicos contra BSG2, anticuerpos específicos contra DLL4 y anticuerpos específicos contra C-met, y similares.
- Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (liposomal doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina,

- peplomycin, pirarubicina, rebeccamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- 5 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratequina, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.
- 10 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos de CD20 de tipos I y II y similares.
- 15 Los tratamientos hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprólido, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasteride), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona que libera la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de histriina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- 20 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 25 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- 30 Los alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- Los inhibidores de proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- 35 Los ejemplos de compuestos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores del sistema inmune. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (linfocito antígeno 4 citotóxico), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, Mix-010 (contra CTLA-4), melanoma vaccinia, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumabozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMF1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargamostim, sizofilano, teceleuquina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (sustancia inmunoterapéutica, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.
- 40 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de las células tisulares para dirigir las para que tengan actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinano, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- 50 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.
- 55 Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptipurina).
- 60 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.
- 65 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tal como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tal como MLN4924 y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar como radiosensibilizantes para potenciar la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia con haces externos, teleterapia, braquiterapia y radioterapia con fuentes selladas y no selladas, y similares.

5 Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dione-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina), BEC2 (mitumomab), caquetina o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna de cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLINE® (clorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna del virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina diftérica condensado mediante un enlazador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVI-ZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción del liposoma T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL® (virus del papiloma humano cuatrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18), vacuna recombinante), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibrandónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredokinbesudotox), IL-13 de exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafamib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (vacuna para el tratamiento del melanoma), ONCOVAX® (Vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpo), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona derivadas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna del cáncer en investigación), pegaspargasa, Interferón A pegilado, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVEAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TEL-CYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que incluye el gen del factor α de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucraina (derivado de alcaloides derivados de la planta Celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo contra alfa3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorubicina y similares.

Ejemplos

40 Ejemplo 1

1-(5-{5-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

45 Ejemplo 1A

1-(tiazol-2-il)ciclobutanol

50 A una disolución fría (-78 °C) de tiazol (6,59 ml, 93 mmol) en tetrahidrofurano (238 ml) se añadió n-butil litio (58,0 ml, 93 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos, y se añadió ciclobutanona (5,0 g, 71,3 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 10 minutos y a continuación se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato. Se retiró el baño frío, y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI(+) m/z 156 [M+H]⁺.

Ejemplo 1B

60 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

65 A una suspensión fría (0 °C) de hidruro de sodio (1,07 g, 44,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió una disolución de 1-(tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1A) (5,3 g, 34,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 ml). Después de 0,5 horas, cloro(metoxi)metano (3,89 ml, 51,2 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se desactivó por adición de éter y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 200 [M+H]⁺.

Ejemplo 1C

5

2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol

A una disolución fría (-78 °C) del 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1B) (5,67 g, 28,5 mmol) en tetrahidrofurano (95 ml) se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (34,1 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) gota a gota. La disolución se agitó a -78 °C durante 45 minutos, y cloruro de *tert*-butil estaño (9,26 ml, 34,1 mmol) se agregó gota a gota. Se retiró el baño frío, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción a temperatura ambiente se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 1D

20

5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una suspensión a temperatura ambiente de hidruro de sodio (0,560 g, 23,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió una disolución de 5-5-cloro-4-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5,0 g, 17,95 mmol) (Ejemplo 1E) en N,N-dimetilformamida (10 ml) lentamente. La reacción se agitó durante 0,5 horas, y se añadió una disolución de cloruro de para-toluensulfonilo (3,59 g, 18,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml). La reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se desactivó pipeteando la reacción en porciones en agua (50 ml) con agitación vigorosa. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS ESI(+) m/z 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 14E

30

5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

Una disolución de 5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Ejemplo 1D) (7,12 g, 16,46 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,809 g, 1,15 mmol), y 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol (Ejemplo 1C) (10,45 g, 21,39 mmol) en dimetilformamida (54,9 ml) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa de fluoruro de potasio (19 g en 100 ml de agua) y acetato de etilo (200 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas, eluyendo con acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 35% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 1F

45

5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

A una disolución fría (-78 °C) de 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1E) (5,0 g, 9,92 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (13,9 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, y se añadió una disolución de yodo (3,52 g, 13,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se retiró el baño frío, y, tras 15 minutos, la reacción se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 586 [M+H]⁺.

Ejemplo 1G

60

4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1F) (200 mg, 0,318 mmol) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (127 mg, 0,413 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,79 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (0,79) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15,60 mg, 0,022 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y a continuación se

inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20% en hexano hasta 100% de acetato de etilo con un 3% de metanol, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 683,52 [M+H]⁺.

Ejemplo 1H

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Una mezcla de 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 1G) (80 mg, 0,117 mmol) en metanol (1,95 ml) y una disolución acuosa de HCl al 10% (0,39 ml) se calentó a 65 °C durante 3 horas y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. MS ESI(-) m/z 639,52 [M-H].

Ejemplo 1I

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Una disolución de 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H) (0,070 g, 0,11 mmol) en metanol (3 ml) y una disolución acuosa 2 N de NaOH (0,55 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~7 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v) para obtener el compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,44 (bs, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,59 (s a, 2H), 4,05 -3,86 (m, 2H), 3,76 -3,57 (m, 6H), 3,26 -3,06 (m, 2H), 2,67 -2,55 (m, 2H), 2,47 -2,34 (m, 2H), 2,07 -1,87 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 485,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

1-(5-(5-fluoro-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 2A

5-fluoro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridina

A una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0,595 g, 24,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (74,2 ml) se añadió una disolución de 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrol-2-il)piridina (Ejemplo 1A) (5 g, 19,08 mmol, Adesis) en N,N-dimetilformamida (10,60 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. se añadió cloruro de para-toluensulfonilo (4,00 g, 20,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,60 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La reacción se inactivó por adición lenta de la mezcla de reacción a una disolución de hielo/agua con agitación (aproximadamente 100 ml). La mezcla resultante se filtró, y el sólido se recogió y se secó a vacío durante toda la noche para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 2,35 (s, 3H). MS ESI(+) m/z 416,31 [M+H]⁺.

Ejemplo 2B

5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 2A por 5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridina. MS APCI(+) m/z 488,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 2C

5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 2B por 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol. MS APCI(+) m/z 614,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 2D

4-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, excepto en que se substituyó el Ejemplo 2C por 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS APCI(+) m/z 748,6 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 2E

1-(5-(5-fluoro-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, excepto en que se substituyó el Ejemplo 2D por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS APCI(+) m/z 604,42 [M+H]⁺.

Ejemplo 2F

20 1-(5-(5-fluoro-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, excepto en que se substituyó el Ejemplo 2E por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 3,18 -3,13 (m, 4H), 2,88 -2,80 (m, 4H), 2,65 -2,57 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 3H), 2,00 -1,92 (m, 2H). MS APCI(+) m/z 450,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

30 1-(5-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 3^a

35 4-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, substituyendo 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina. MS ESI(+) m/z 353,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 3B

40 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, substituyendo el Ejemplo 3A por el Ejemplo 1E. MS ESI(+) m/z 479,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3C

4-(4-(4-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, substituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 528,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3D

55 1-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)ciclobutanol

60 A una disolución fría (-78 °C) de tiazol (1,0 ml, 14,1 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió n-butil litio (11,83 ml, 14,1 mmol, 2,38 M en hexano) gota a gota. Tras 15 minutos, se añadió ciclobutanona (1,06 ml, 14,1 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y n-butil litio (11,83 ml, 14,1 mmol, 2,38 M en hexano) se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante 20 minutos más, después de lo cual, cloruro de tributil estaño (3,82 ml, 14,1 mmol) se agregó gota a gota. Tras 10 minutos, la reacción fría se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. La trituration del residuo con hexano proporcionó el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 445,3 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 3E

1-(5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo 4-(4-(4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina (Ejemplo 3C) por 5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo 1D) y sustituyendo 1-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 3D) por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributylestannil)tiazol (Ejemplo 1C). MS ESI(+) m/z 601,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 3F

1-(5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 1-(5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 3E) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 -3,93 (m, 2H), 3,65 -3,54 (m, 2H), 3,40 -3,25 (m, 2H), 3,23 -3,05 (m, 2H), 2,70 -2,55 (m, 2H), 2,46 -2,32 (m, 2H), 2,09 -1,84 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 447,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

5-cloro-4-{2-[1-(metoximetoxi)ciclobutil]-1,3-tiazol-5-il}-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina (Ejemplo 5A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,62 -3,55 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,70 -2,55 (m, 4H), 2,41 -2,34 (m, 4H), 2,05 -1,82 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 525,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

- 35 1-(5-{5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 5A

4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

- 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 679,2 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 5B

1-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

- 50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina (Ejemplo 5A) por el Ejemplo 1G. MS ESI(+) m/z 635,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5C

- 55 1-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

- 60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 5B) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,55 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 -7,92 (m, 2H), 7,44 -7,33 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,62 -3,55 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,70 -2,55 (m, 2H), 2,46 -2,34 (m, 6H), 2,07 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 481,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

- 65 1-{5-[5-cloro-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Ejemplo 6A

4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 764,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6B

1-(5-(5-cloro-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6A) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 1G). MS ESI(+) m/z 620,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6C

1-(5-(5-cloro-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6B) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 -7,80 (m, 2H), 7,02 -6,95 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,21 -3,11 (m, 4H), 2,87 -2,79 (m, 4H), 2,70 -2,56 (m, 2H), 2,46 -2,34 (m, 2H), 2,06 -1,87 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 466,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

5-cloro-4-[2-(1-metoxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4-piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Ejemplo 7A

4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

40 A una disolución a temperatura ambiente de 1-(5-(2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 6B) (0,100 g, 0,161 mmol) and 4-dimetilaminopiridina (0,001 g, 0,01 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió dicarbonato de terc-butilo (0,056 ml, 0,242 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó durante 3 horas y a continuación se concentró a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 720,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7B

5-cloro-4-[2-(1-metoxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4-piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

50 A una suspensión de hidruro de sodio (0,002 g, 0,092 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 7A) (0,044 g, 0,061 mmol) como disolución en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de 0,5 horas, una disolución de yodometano (0,037 ml, 0,073 mmol, 2 M en terc-butil metil éter) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos y a continuación se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo, se disolvió en metanol (3 ml) y una disolución acuosa 2N de NaOH (0,31 ml), se calentó con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v) para obtener el compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,31 -8,27 (m, 2H), 7,95 -7,89 (m, 2H), 7,11 -7,05 (m, 2H), 6,98 -6,94 (m, 1H), 3,47 -3,42 (m,

4H), 3,26 -3,21 (m, J = 8,5 Hz, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,54 -2,45 (m, 4H), 1,96 -1,86 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 480,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

5 1-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 8A

10 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol A una disolución de
5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1F) (1,5 g, 2,381
mmol) en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano (24 ml) y metanol (10 ml) se añadió una disolución acuosa de HCl
al 10% (7,24 ml, 23,81 mmol). Se calentó la reacción hasta 65 °C durante 8 horas y a continuación se enfrió hasta la
temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron.
15 La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con
sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue
usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 586,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8B

20 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxyciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído

A una disolución agitada a temperatura ambiente de
1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A) (2,85 g, 4,86 mmol) y ácido
25 4-formilfenilborónico (1,094 g, 7,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (36,5 ml) se añadió una disolución acuosa
saturada de bicarbonato (12,16 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,239 g, 0,341 mmol). La mezcla
se calentó a 70°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se inactivó mediante la adición de agua y
acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos
combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó
30 por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 70% de acetato de etilo en hexano,
para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 564,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 8C

35 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

A una solución de 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxyciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído
(Ejemplo 8B) (2,10 g, 3,72 mmol) en tetrahidrofurano (33,8 ml) se añadieron secuencialmente ácido acético (0,426 ml,
7,45 mmol), sulfato de sodio (1,058 g, 7,45 mmol), y pirrolidina (0,466 ml, 5,58 mmol). La reacción se agitó durante 0,5
40 horas a temperatura ambiente, y se añadió triacetoxiborohidruro (1,578 g, 7,45 mmol) en una sola porción. La reacción
se agitó durante 1 hora y a continuación se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de
bicarbonato de sodio (20 ml), acetato de etilo (20 ml), y bicarbonato de sodio sólido. Las capas se separaron, y la capa
acuosa se extrajo con adición de acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de
sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel
45 de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano con 1% v/v de disolución acuosa de
hidróxido de amonio, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 619,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8D

50 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Una disolución de 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol
(Ejemplo 8C) (1,81 g, 2,92 mmol) en metanol (19,49 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (5,85 ml, 11,69
mmol) se calentó a 70°C durante 1 hora. El metanol se eliminó a presión reducida, y la capa acuosa remanente se
diluuyó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos
55 combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se
trituró con una disolución de metanol:agua 2:1 para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ
12,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 -7,91 (m, 2H), 7,43 -7,36 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,60 (s, 2H),
2,69 -2,55 (m, 2H), 2,47 -2,33 (m, 6H), 2,04 -1,89 (m, 2H), 1,75 -1,66 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 465,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

60 1-(5-{5-fluoro-2-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 2A -2F, excepto sustituyendo
65 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Boron Molecular) por
4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 2D. RMN ¹H

(300 MHz, DMSO d_6) δ ppm 12,29 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 6H), 2,05-1,87 (m, 2H). MS APCI(+) m/z 469,28 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 10

1-(5-{5-fluoro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 2A-2F, excepto sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (Aldrich) por 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 2D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO d_6) δ ppm 12,51 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (d, J = 3,4, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,62-3,58 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 6H), 2,04-1,92 (m, 2H). MS APCI(+) m/z 465,38 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 11

3-(5-{5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

20 Ejemplo 11A

2,2-dimetil-5-(tiazol-2-il)-1,3-dioxan-5-ol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona por ciclobutanona. MS ESI(+) m/z 215,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 11B

2-(5-(4-metoxibenciloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)tiazol

30 A una suspensión a temperatura ambiente de hidruro de sodio (1,136 g, 47,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (126 ml) se añadió 2,2-dimetil-5-(tiazol-2-il)-1,3-dioxan-5-ol (Ejemplo 11A) (8,15 g, 37,9 mmol) como disolución en N,N-dimetilformamida (20 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos, y se añadieron secuencialmente yoduro de tetrabutilamonio (0,699 g, 1,893 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (6,42 ml, 47,3 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexano, para obtener el producto del título. MS ESI(+) m/z 336,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 11C

2-(4-metoxibenciloxi)-2-(tiazol-2-il)propano-1,3-diol

45 A una disolución de 2-(5-(4-metoxibenciloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)tiazol (Ejemplo 11B) (8,0 g, 23,85 mmol) en metanol (239 ml) se añadió cloruro de cobre (II) dihidratado (12,20 g, 71,6 mmol) en una sola porción. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de ~ 50 ml a presión reducida. La disolución se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 296,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 11D

2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol

55 A una disolución fría (0 °C) de 2-(4-metoxibenciloxi)-2-(tiazol-2-il)propano-1,3-diol (Ejemplo 11C) (4,02 g, 13,61 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se añadió n-butil litio (5,4 ml, 13,6 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota. Después de 0,5 horas, se añadió una disolución de cloruro de para-toluensulfonilo (2,59 g, 13,61 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) a la suspensión. La reacción se agitó durante 0,5 horas más. A continuación, n-butil litio (5,4 ml, 13,6 mmol, 2,5 M en hexano) se añadió gota a gota a la reacción, y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para obtener el producto del título. MS ESI(+) m/z 278,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 11E

2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)-5-(tributilestannil)tiazol

5 A una disolución fría (-78 °C) del 2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 11D) (1,8 g, 6,49 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (7,79 mmol en 10 ml de tetrahidrofurano) gota a gota. La disolución se agitó a 78 °C durante 45 minutos, y cloruro de tributil estaño (2,11 ml, 7,79 mmol) se agregó gota a gota. Se retiró el baño frío, y se dejó calentar la reacción lentamente hasta temperatura ambiente. La
 10 reacción a temperatura ambiente se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y dietil éter. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 568,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 11F

15 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol
 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo
 20 2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)-5-(tributilestannil)tiazol (Ejemplo 11E) por
 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol (Ejemplo 1C). MS ESI(+) m/z 582,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 11G

25 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol
 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo
 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 11F) por
 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1E). MS ESI(+) m/z 707,9
 30 [M+H]⁺.

Ejemplo 11H

4-(4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina
 35 A una disolución agitada a temperatura ambiente de
 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 11G) (200 mg,
 0,282 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (120 mg, 0,395 mmol) en
 40 N,N-dimetilformamida (2,65 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (0,883 ml) seguido por
 dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (13,88 mg, 0,020 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y a
 continuación se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo
 con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se
 concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un
 45 gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 757,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11I

3-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

50 A una disolución a temperatura ambiente de
 4-(4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina
 (Ejemplo 11H) (130 mg, 0,172 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml, 32,4 mmol). La
 reacción se agitó durante 0,5 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre
 acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato (1 ml). Las capas se separaron, y la capa
 55 orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por
 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano,
 para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 637,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 11J

3-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo
 3-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 11I) por
 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN
 65 ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,04 (s, 1H),
 5,01 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,40-2,34 (m, 4H); MS ESI(+) m/z

483,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

5 3-(5-{5-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

Ejemplo 12^a

10 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil) morfolina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11H, sustituyendo 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina por 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina. MS ESI(+) m/z 761,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 12B

3-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11I, sustituyendo 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil) morfolina (Ejemplo 12A) por 4-(4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)bencil)morfolina (Ejemplo 11H). MS ESI(+) m/z 641,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 12C

3-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 3-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 12B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (a, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 487,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

1-(5-{5-cloro-2-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

40 Ejemplo 13A

5-(2-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobut il)tiazol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 656,1 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 13B

1-(5-(2-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo 5-(2-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobut il)tiazol (Ejemplo 13A) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfol ina (Ejemplo 1G). MS ESI(+) m/z 612,1 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 13C

1-(5-(2-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(2-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 13B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

(Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,65 (a, 1H), 5,19 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,92 -3,78 (m, 4H), 2,69 -2,56 (m, 2H), 2,47 -2,33 (m, 2H), 2,07 -1,87 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 458,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 14

1-[5-(5-cloro-2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

Ejemplo 14A

10

5-(2-(1-alil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 1-alil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por

15 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 610,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14B

20

3-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol

A una disolución a temperatura ambiente de 5-(2-(1-alil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 14A) (1,5 g, 2,458 mmol) es una mezcla disolvente de acetona (6,15 ml) y agua (2,05 ml) se añadió osmiato de potasio (VI) dihidratado (9,06 mg, 0,025 mmol) seguido por N-metil morfolina-N-óxido (0,288 g, 2,458 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se desactivó por adición de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml) y de acetato de etilo (15 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 642,2 [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 14C

35 2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetaldehído

A una disolución a temperatura ambiente de 3-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Ejemplo 14B) (1,28 g, 1,987 mmol) en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano (14,90 ml) y agua (4,97 ml) se añadió peryodato de sodio sólido (0,638 g, 2,98 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se desactivó por adición de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml) y de acetato de etilo (15 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI(-) m/z 610,2 [M-H]⁻.

40

45

Ejemplo 14D

50 2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetil etanamina

A una disolución de 2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetaldehído (14C) (300 mg, 0,490 mmol) en tetrahidrofurano (3,267 ml) se añadieron secuencialmente ácido acético (0,056 ml, 0,980 mmol), sulfato de sodio (139 mg, 0,980 mmol) y dimetilamina (0,368 ml, 0,735 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, y se añadió triacetoxiborohidruro (208 mg, 0,980 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con adición de acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI(+) m/z 641,2 [M+H]⁺.

55

60

Ejemplo 14E

65

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo 2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetil etanamina (Ejemplo 14D) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 1G). MS ESI(+) m/z 597,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14F

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(dimetil-amino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 14E) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,22 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,76 -2,56 (m, 4H), 2,45 -2,34 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,01 -1,97 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 443,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

1-(5-{5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)il]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 15A

5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14D, sustituyendo pirrolidina por dimetilamina. MS ESI(+) m/z 667,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15B

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 15A) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 1G). MS ESI(+) m/z 623,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 15B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 -2,56 (m, 2H), 2,47 -2,32 (m, 6H), 2,07 -1,91 (m, 2H), 1,76 -1,58 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 469,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

ácido 4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}benzoico

Ejemplo 16A

ácido 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 624,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 16B

ácido 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il)benzoico

Una disolución de ácido 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)benzoico (Ejemplo 16A) (700 mg, 1,122 mmol) en tetrahidrofurano (9,3 ml) y disolución acuosa de HCl al 10% (1,9 ml) se calentó a 65 °C durante 24 horas. Se añadieron 3 ml más de una disolución acuosa de HCl al 10% y 3 ml de metanol, y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se retiró del baño caliente y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 5 ml de agua, y el sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 580,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 16C

ácido 4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxíciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}benzoico

Una disolución de ácido 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxíciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)benzoico (Ejemplo 16B) (450 mg, 0,776 mmol) en metanol (7,8 ml) y una disolución 2 N de hidróxido sódico (2,7 ml, 5,43 mmol) se calentó con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) en un recipiente precintado hasta 105 °C durante 7 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en agua, y el pH se ajustó a ~2 con una disolución acuosa de HCl al 10%. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 425,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

1-{5-[5-cloro-2-(1-{2-[ciclopropil(metil)amino]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

Ejemplo 17A

N-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-N-metilciclopropanamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14D, sustituyendo la sal de clorhidrato de metilciclopropilamina por dimetilamina. MS ESI(+) m/z 667,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17B

1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(ciclopropil(metil)amino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo N-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-N-metilciclopropanamina (Ejemplo 17A) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 1G). MS ESI(+) m/z 623,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 17C

1-{5-[5-cloro-2-(1-{2-[ciclopropil(metil)amino]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(ciclopropil(metil)amino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 17B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 0,43-0,35 (m, 2H), 0,23-0,16 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 469,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

1-(5-{5-cloro-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 18A

5-(5-cloro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 679,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 18B

1-(5-(5-cloro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 18A) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 1G). MS ESI(-) m/z 633,1 [M-H]⁻.

15 Ejemplo 18C

1-(5-{5-cloro-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 18B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 -12,41 (m, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,96 -6,89 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,61 -3,56 (m, 4H), 2,69 -2,57 (m, 2H), 2,44 -2,34 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,01 -1,94 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 481,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 19

1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

30 A una disolución de ácido 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)benzoico (Ejemplo 16C) (100 mg, 0,235 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,17 ml) se añadió 1-metilpiperazina (78 ml, 0,704 mmol), 4-metil morfolina (71,2 mg, 0,704 mmol), hidroxibenzotriazol (53,9 mg, 0,352 mmol), y clorhidrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida (67,5 mg, 0,352 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con dimetil sulfóxido (1 ml). La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 -8,05 (m, 2H), 7,51 -7,44 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,76 -3,48 (m, 4H), 2,69 -2,58 (m, 2H), 2,47 -2,25 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,05 -1,91 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 508,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

45 5-cloro-4-(2-{3-[(4-metoxibenzil)oxi]oxetan-3-il}-1,3-tiazol-5-il)-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletal)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Ejemplo 20A

50 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

A una suspensión de hidruro de sodio (0,272 g, 11,34 mmol) in N,N-dimetilformamida (13 ml) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,15 mmol) y sal de HCl de 2-cloroetilpirrolidina (0,964 g, 5,67 mmol) como disoluciones en N,N-dimetilformamida (2 ml de cada una). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas y a continuación se calentó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 292,2 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 20B

65 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenzyloxi)oxetan-3-il)tiazol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 11G) (300 mg,

- 0,424 mmol) y 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Ejemplo 20A) (173 mg, 0,593 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,97 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (1,32 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (20,8 mg, 0,030 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó mediante la adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 745,1 [M+H]⁺.
- 5
- 10 Ejemplo 20C
- 5-cloro-4-(2-{3-[(4-metoxibenzil)oxi]oxetan-3-il}-1,3-tiazol-5-il)-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 20B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,70-1,62 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 591,2 [M+H]⁺.
- 20
- Ejemplo 21
- 25 3-(5-{5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol
- Ejemplo 21 A
- 30 3-(5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol
- A una disolución a temperatura ambiente de 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 20B) (160 mg, 0,215 mmol) in diclorometano (2,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml, 32,4 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato (1 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con de 0 a 10% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 625,1 [M+H]⁺.
- 35
- 40 Ejemplo 21
- 3-(5-{5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol
- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 3-(5-{5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-yletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 21 A) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,48-2,41 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 471,0 [M+H]⁺.
- 50
- Ejemplo 22
- 1-{5-[5-cloro-2-(5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol
- 55
- Ejemplo 22A
- 5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonitrilo
- 60 Una disolución purgada con nitrógeno del Ejemplo 1F (0,2 g, 0,318 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (4,5 ml) se trató con cianuro de cinc (0,039 g, 0,333 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,022 g, 0,019 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante 20 min en un horno microondas Biotage Initiator. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 529,0 [M+H]⁺.
- 65

Ejemplo 22B

(Z)-5-cloro-N'-hidroxi-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboximidamida.

5 Una suspensión del Ejemplo 22A (0,118 g, 0,223 mmol), etanol (3 ml), agua (0,25 ml), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,039 g, 0,558 mmol), y trietilamina (0,140 ml, 1,0 mmol) se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (13 ml) y se agitó durante 5 minutos. La suspensión se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 408,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 22C

15 (Z)-3-((amino(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metilenoamino)oxi)carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de Ejemplo 22B (0,09 g, 0,221 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico (0,056g, 0,243 mmol), N-metilmorfolina (0,085 ml, 0,772 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,017 g, 0,110 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,063 g, 0,331 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se trató con agua (15 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 10 horas y se filtró. El sólido recogido se lavó con metanol y se secó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 619,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 22D

25 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 22C (0,084 g, 0,136 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó hasta 110 °C durante 10 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 601,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 22E

35 1-{5-[5-cloro-2-(5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Una disolución del Ejemplo 22D (0,085 g, 0,141 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% (0,28 ml, 0,922 mmol), y la reacción se calentó a 65 °C durante 5 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa en una columna Phenomenex C 18 (3 x 15 cm, tamaño de partículas de 10 m) eluyendo con un gradiente de 20% a 60% de acetonitrilo de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,15% para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,73 -2,03 (m, 6 H), 2,19 -2,25 (m, 1 H), 2,36 -2,45 (m, 2 H), 2,55 -2,69 (m, 2 H), 2,90 -3,07 (m, 1 H), 3,54 -3,75 (m, 3 H), 6,72 (bs, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,58 -8,84 (m, 2 H), 13,24 (bs, 1H); MS ESI(+) m/z 457,0 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 23

45 N¹-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 23A

50 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 595,1 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 23B

60 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 23A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-mor-pholinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 441,0 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 23C

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

5 Una disolución de 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 23B) (20 mg, 0,045 mmol) y dimetil glicina (5,61 mg, 0,054 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (10,43 mg, 0,054 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (8,34 mg, 0,054 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se trató con 10 4-(dimetilamino)piridina (5,50 mg, 0,045 mmol), y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2 a 10% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 526,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 23D

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo 20 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 23C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxa-diazol-5-il)piperidina-1-c arboxilato de 1-terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,49 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,95 (d, 2 H) 7,78 (d, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 3,09 (s, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,40 (m, 2H) 2,29 (s, 6 H) 25 1,99 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 482,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

1-(5-(5-cloro-2-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

30 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo pirrolidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,71 (s, 1H), 9,88 (a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 -6,50 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,22 -3,10 (m, 2H), 2,69 -2,58 (m, 2H), 2,46 -2,34 (m, 2H), 2,10 -1,85 (m, 6H). MS APCI (+) m/z 483,29 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 25

1-[5-(5-cloro-2-[4-[(dimetilamino)metil]-3-fluorofenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

40 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo dimetilamina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,34 -7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,41 -4,33 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,68 -2,56 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,06 -1,89 (m, 2H). MS APCI (+) m/z 457,3 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 26

1-(4-(5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorobenzil)pirrolidin-3-ol

50 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo pirrolidin-3-ol por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,70 (s, 1H), 10,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 -7,94 (m, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,54 -4,40 (m, 3H), 3,64 -3,50 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,70 -2,58 (m, 2H), 2,44 -2,26 (m, 3H), 2,04 -1,89 (m, 3H). MS APCI (+) m/z 499,29 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 27

1-[5-(5-cloro-2-[3-fluoro-4-[(3-fluoropirrolidin-1-il)metil]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

60 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo 3-fluoropirrolidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 -7,82 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,87 -6,57 (m, 1H), 5,20 (dt, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,88 -2,59 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,98 (dd, 3H). MS APCI (+) m/z 501,33 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

65 1-[5-(5-cloro-2-[3-fluoro-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo 2-metilpirrolidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,71 (s, 1H), 9,50 -9,34 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,81 -6,55 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,39 -3,35 (m, 1H), 3,30 -3,16 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,43 (d, J = 10,4, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,06 -1,86 (m, 4H), 1,69 -1,55 (m, 1H), 1,40 (d, 3H). MS APCI (+) m/z 497,31 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

10 1-{5-[5-cloro-2-(4-[[ciclopropil(metil)amino]metil]-3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol 15

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo N-metilciclopropanamida por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,70 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72 -7,60 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,68 -2,58 (m, 2H), 2,46 -2,33 (m, 3H), 2,03 -1,93 (m, 2H), 0,91 -0,64 (m, 4H). MS APCI (+) m/z 483,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

20 1-[5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

Ejemplo 30A

25 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorobenzaldehído

A una disolución de 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (580 mg, 0,921 mmol) (Ejemplo 1F), ácido 3-fluoro-4-formilfenilborónico (309 mg, 1,842 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (32,3 mg, 0,046 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (12 ml). La mezcla se calentó a 65° C bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y disolución saturada de salmuera (aproximadamente 25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,30 (s, 1H), 8,63 -8,60 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,81 -7,72 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,71 -2,54 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,01 -1,88 (m, 3H). MS APCI(+) m/z 626,42 [M+H]⁺.

Ejemplo 30B

40 5-(5-cloro-2-(3-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

A un vial de reacción de 4 ml se añadió 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-50 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorobenzaldehído (Ejemplo 30A) (53 mg, 0,085 mmol), 4-fluoropiperidina, ácido clorhídrico (35,46 mg, 0,255 mmol), metanol (0,5 ml), diclorometano (0,5 ml), y unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y triacetoxiborohidruro de sodio (53,82 mg, 0,255 mmol) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio (aproximadamente 400 ml) y diclorometano (aproximadamente 1 ml). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS APCI(+) m/z 713,42 [M+H]⁺.

Ejemplo 30C

55 1-(5-(5-cloro-2-(3-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Se introdujo en un vial de reacción de 4 ml 5-(5-cloro-2-(3-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 30B) (60,6 mg, 0,085 mmol), metanol (1,0 ml) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 normal (0,200 ml, 0,658 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante aproximadamente 2 horas, y a continuación a 40 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS APCI (+) m/z 669,33 [M+H]⁺.

Ejemplo 30D

1-(5-(5-cloro-2-(3-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

5 En un vial de reacción de 2 ml para microondas, 1-(5-(5-cloro-2-(3-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 30C) (42,6 mg, 0,064 mmol) (10032591-524) se disolvió en metanol (1,0 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal (0,318 ml, 0,637 mmol), el vial se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage Initiator Microwave Synthesizer) a 120 °C durante aproximadamente 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 mm, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,71 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,21 -3,10 (m, 2H), 2,69 -2,58 (m, 2H), 2,44 -2,35 (m, 3H), 2,16 -2,04 (m, 2H), 2,03 -1,92 (m, 3H), 1,92 -1,79 (m, 2H). MS APCI (+) m/z 515,28 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-3-fluorofenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo 4,4-dicloropiperidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,70 (s, 1H), 10,16 -9,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (dd, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,36 -3,00 (m, 4H), 2,68 -2,60 (m, 2H), 2,45 -2,36 (m, 2H), 2,33 -2,08 (m, 4H), 2,06 -1,89 (m, 2H). MS APCI (+) m/z 533,32 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

1-[5-(5-cloro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A) (80 mg, 0,137 mmol) y ácido fenilborónico (24,97 mg, 0,205 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (683 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (6,71 mg, 9,56 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y a continuación se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (2 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (341 ml, 0,683 mmol) y se calentó con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 105 °C durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 1 ml de DMSO, y se acidificó hasta pH ~5 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La muestra se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC), columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v). Las fracciones que contenían el producto se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato. La disolución de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H), 7,53 -7,43 (m, 2H), 7,43 -7,34 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,70 -2,57 (m, 2H), 2,46 -2,34 (m, 2H), 2,07 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 381,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,68 -2,55 (m, 2H), 2,44 -2,34 (m, 2H), 2,09 -1,84 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 385,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

1-[5-(5-cloro-2-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,01

-12,96 (m, 1H), 8,79 -8,72 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 -8,19 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,70 -2,52 (m, 2H), 2,46 -2,35 (m, 2H), 2,08 -1,88 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 382,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

5

1-(5-{5-cloro-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo ácido 4-(etilsulfonil)fenilborónico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,84 -12,78 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 -8,25 (m, 3H), 8,04 -7,88 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,40 -3,32 (m, 2H), 2,70 -2,57 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,09 -1,90 (m, 2H), 1,18 -1,08 (m, 3H); MS ESI(+) m/z 474,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

15 ácido 3-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo ácido 3-boronobenzoico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 12,77 -12,71 (m, 1H), 8,55 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (" 3H), 7,97 -7,90 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (a, 1H), 2,70 -2,58 (m, 2H), 2,47 -2,35 (m, 2H), 2,07 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 425,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

25 ácido (4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}fenil)acético

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 -12,53 (m, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 -7,32 (m, 2H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,70 -2,56 (m, 2H), 2,46 -2,34 (m, 2H), 2,07 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 439,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

35 ácido (4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,19 (s, 1H), 12,42 -12,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,69 -2,56 (m, 2H), 2,47 -2,33 (m, 2H), 2,09 -1,87 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 429,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

45 1-(5-{5-cloro-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 39A

2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

50 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,66 g, 49,8 mmol), 1,3-dioxolan-2-ona (21 g, 238 mmol) y carbonato de cesio (16 g, 49,1 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La reacción se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C en un baño de aceite, momento en el que el carbonato se había fundido y sirvió como disolvente de la reacción, que permaneció como una suspensión. Tras calentar durante 3,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando varias veces con acetato de etilo. El filtrado se concentró, y a continuación se purificó mediante cromatografía en un sistema de purificación Analogix(R) Intelliflash(TM) usando una columna SF60-200g con un caudal de 80 ml/minuto, eluyendo de la siguiente forma: 5 minutos con acetato de etilo/hexanos al 20%, a continuación, aumento continuado de 40% a 90% de acetato de etilo/hexanos durante 35 minutos, a continuación 100% de acetato de etilo durante 20 minutos más, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 239,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 39B

65 1-(5-{5-cloro-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol Ejemplo 39A por ácido fenilborónico. RMN ¹H

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,17 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,68 -2,55 (m, 2H), 2,46 -2,33 (m, 2H), 2,05 -1,87 (m, 2H); MS ESI(-) m/z 414,0 [M+H]⁻.

5 Ejemplo 40

1-{5-[5-cloro-2-(2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo el ácido ortotolilborónico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 -7,53 (m, 1H), 7,40 -7,27 (m, 4H), 6,67 -6,63 (m, 2H), 2,67 -2,56 (m, 2H), 2,47 -2,32 (m, 5H), 2,01 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 396,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

15 1-{5-[5-cloro-2-(3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo el ácido metatolilborónico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,83 -7,76 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 -7,17 (m, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,70 -2,58 (m, 2H), 2,44 -2,33 (m, 5H), 2,08 -1,88 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 396,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

25 1-{5-[5-cloro-2-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo el ácido 2-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45 -7,35 (m, 1H), 7,22 -7,18 (m, 1H), 7,13 -7,01 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,68 -2,57 (m, 2H), 2,47 -2,34 (m, 2H), 2,03 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 412,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

35 1-{5-[5-cloro-2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo el ácido 3-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62 -7,56 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,70 -2,57 (m, 2H), 2,47 -2,34 (m, 2H), 2,07 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 411,9 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 44

1-{5-[5-cloro-2-(3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo el ácido 3-fluorofenilborónico por ácido fenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 -12,60 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 -7,87 (m, 2H), 7,55 -7,48 (m, 1H), 7,24 -7,18 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,69 -2,58 (m, 2H), 2,46 -2,34 (m, 2H), 2,10 -1,88 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 399,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

50 1-{5-[5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Ejemplo 45A

55 7-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

60 Una disolución en agitación del Ejemplo 1F (0,1 g, 0,159 mmol) y ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico (0,053 g, 0,191 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,4 ml) se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,35 ml) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,008 g, 0,012 mmol). La suspensión se calentó a 65 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de sódico anhidro, se filtró, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 25% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 735,2 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 45B

1-(5-(5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

5 Una disolución del Ejemplo 45A (0,09 g, 0,122 mmol) en metanol (0,7 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% (0,165 ml), y la reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título. ESI(+) m/z 591,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 45C

1-{5-[5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

15 Una disolución del Ejemplo 45B (0,066 g, 0,112 mmol) en metanol (1,8 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,279 ml, 0,558 mmol) se calentó a 75 °C durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~7 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa en una columna Phenomenex C 18 (3 x 15 cm, tamaño de partículas de 10 m) usando un gradiente de 20% a 60% de acetonitrilo de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,15% para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,02 -2,15 (m, 2 H), 2,42 -2,53 (m, 2 H), 2,71 -2,84 (m, 2 H), 3,13 -3,22 (m, 2 H), 3,49 -3,59 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,34 -7,40 (m, 1 H), 7,71 -7,75 (m, 1 H), 7,77 -7,83 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H); ESI(+) m/z 437,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

1-{5-[5-cloro-2-(3-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

Ejemplo 46A

5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo

35 En un frasco presurizado de 50 ml, una disolución del Ejemplo 1F (0,15 g, 0,238 mmol) y trietilamina (0,066 ml, 0,476 mmol) en metanol (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,017 g, 0,024 mmol). La mezcla se presurizó con monóxido de carbono (60 psi, 413,4 kPa), y se agitó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 562,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 46B

ácido 5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

45 Una suspensión del Ejemplo 46A (0,134 g, 0,238 mmol) en metanol (2,5 ml) se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0,714 ml, 1,19 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 40 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua, (2 ml), y el pH se ajustó a ~4 con una disolución acuosa de HCl 1 N. La suspensión se filtró, y el sólido recogido se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título. ESI(+) m/z 393,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 46C

(Z)4-(N'-hidroxicarbamimidoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

55 Una disolución de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,378 mmol) en etanol (12 ml) se trató con hidroxilamina (50% en agua, 0,51 ml, 8,32 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El concentrado se secó hasta peso constante en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título. DCI(+) m/z 244,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 46D

(Z)4-(N'-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboniloxi)carbamimidoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo el Ejemplo 46C por el Ejemplo 22B y el Ejemplo 46B por ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico. MS ESI(+) m/z 619,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 46E

4-(5-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Una disolución del Ejemplo 46D (0,66 g, 0,107 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,2 ml) se calentó hasta 110 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (5 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido recogido se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 601,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 46F

1-{5-[5-cloro-2-(3-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

15 Una disolución del Ejemplo 46E (0,54 g, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% (0,19 ml, 0,629 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El concentrado se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa en una columna Phenomenex C 18 (3 x 15 cm, tamaño de partículas de 10 m) usando un gradiente de 15% a 55% de acetonitrilo de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,15% para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,90 -2,04 (m, 4 H), 2,16 -2,29 (m, 2 H), 2,36 -2,47 (m, 2 H), 2,56 -2,69 (m, 2 H), 3,05 -3,16 (m, 2 H), 3,26 -3,42 (m, 3 H), 6,72 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 8,23 -8,37 (m, 2 H), 8,54 -8,65 (m, 2 H), 13,54 (bs, 1 H); MS ESI(+) m/z 619,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 47

1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Ejemplo 47A

30 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45A sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico. MS ESI(+) m/z 584,1 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 47B

5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

40 Una disolución del Ejemplo 47A (0,074 g, 0,127 mmol) en metanol (1,5 ml) y una disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,317 ml, 0,633 mmol) se calentó a 75 °C durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~7 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con un gradiente de 0% a 3% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ESI(+) m/z 429,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 47C

50 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

Una disolución del Ejemplo 47B (0,034 g, 0,079 mmol) en 0,8 ml de ácido acético se trató con formalina (0,035 ml, 0,475 mmol) y pirrolidina (0,039 ml, 0,475 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora. Se añadió más cantidad de pirrolidina (0,163 ml, 1,98 mmol), y la reacción se calentó a 75 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El concentrado se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI(+) m/z 513,1 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 47D

1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pirrolidin-1-ilnetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

65 Una disolución del Ejemplo 47C (0,04 g, 0,078 mmol) en tetrahidrofurano (0,7 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% (0,140 ml). La reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se

concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa en una columna Phenomenex C 18 (3 x 15 cm, tamaño de partículas de 10 m) usando un gradiente de 15% a 50% de acetonitrilo de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,15% para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 1,75 -1,87 (m, 2 H), 1,89 -1,99 (m, 2 H), 2,04 -2,14 (m, 2 H), 2,43 -2,57 (m, 2 H), 2,69 -2,84 (m, 4 H), 2,99 -3,09 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 4,28 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,39 (s, 1H); MS ESI(+) m/z 469,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

10 N¹-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2-il]-3-metilfenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 48A

15 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 609,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 48B

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil (Ejemplo 48A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 48C

30 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23C, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil (Ejemplo 48B) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)anilina (Ejemplo 23B). MS ESI(+) m/z 540,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 48D

40 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-3-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 48C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,28 (s, 1 H) 9,80 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 3,09 (s, 2 H) 2,62 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,40 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 1,96 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 496,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

55 N¹-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2-il]-2-metoxifenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 49A

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-metoxifenil

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 625,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 49B

65 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-2-metoxifenil

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metoxianilina (Ejemplo 49A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 471,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 49C

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23C, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metoxianilina (Ejemplo 49B) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 23B). MS ESI(+) m/z 556,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 49D

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 49C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,54 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 8,31 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 7,70 (d, 1 H) 7,61 (dd, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,10 (s, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 1,99 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 512,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

1-{5-[5-cloro-2-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

30 Ejemplo 50A

4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8B, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo por ácido 4-formilfenilborónico. MS ESI(+) m/z 709,2 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 50B

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

45 A una disolución de 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 50A) (120 mg, 0,169 mmol) in diclorometano (846 ml) se añadió ácido trifluoroacético (652 ml, 8,46 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato (1 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 609,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 50C

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 50B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,29 -4,15 (m, 1H), 3,10 -3,01 (m, 2H), 2,68 -2,56 (m, 4H), 2,45 -2,34 (m, 2H), 2,04 -1,88 (m, 6H), 1,85 -1,72 (m, 2H). MS ESI(+) m/z 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

65 3-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il}benzonitrilo

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)tiazol-2-yl)ciclobutanol (Ejemplo 8A) (50mg, 0,085 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (18,8 mg, 0,128 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (683 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (4,2 mg, 6,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y a continuación se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml). Se añadieron espirales de magnesio (20,7 mg, 0,853 mmol) y cloruro de amonio sólido (18,26 mg, 0,341 mmol), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v). Las fracciones que contenían el producto se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato. La disolución de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,57 (a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 -7,67 (m, 1H), 7,35 (a, 1H), 6,70 (s, 2H), 2,68 -2,59 (m, 2H), 2,46 -2,38 (m, 2H), 2,06 -1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 406,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

1-(5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl]-1H-pirrol-2-yl}piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl)ciclobutanol

Ejemplo 52A

1-(5-bromoindolin-1-yl)-2-(dimetilamino)etanona

Una disolución de 5-bromoindolina (0,5 g, 2,52 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,387 g, 2,52 mmol), N-metilmorfolina (1,11 ml, 10,1 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,299 g, 2,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,5 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,678 g, 3,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter/acetato de etilo 1:1 (2 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (2 x 80 ml) agua y salmuera (2 x 80 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI): m/z = 283,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 52B

2-(dimetilamino)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-yl)etanona

A una mezcla en agitación del Ejemplo 52A (0,257 g, 0,908 mmol), acetato de potasio (0,267 g, 2,72 mmol), y bis(pinacolato)diboro (0,277 g, 1,09 mmol) a dimetil sulfóxido (3 ml) se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0,059 g, 0,073 mmol) y reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 6% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS APCI(+) m/z 331,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 52C

1-(5-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-yl)-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)indolin-1-yl)-2-(dimetilamino)etanona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45A, sustituyendo el Ejemplo 52B por el ácido 2-(terc-butoxi-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilborónico. MS ESI(+) m/z 706,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 52D

1-(5-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-yl)-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)indolin-1-yl)-2-(dimetilamino)etanona

Una disolución del Ejemplo 52C (0,083 g, 0,118 mmol) en tetrahydrofurano (0,8 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% (0,25 ml), y la reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y una disolución

acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 662,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 52E

1-(5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 52D por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,02 -2,14 (m, 2 H), 2,42 -2,53 (m, 2 H), 2,72 -2,82 (m, 2 H), 3,03 (s, 6 H), 3,29 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,70 -7,76 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H), 8,24 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 508,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 53

1-{5-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 52D por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,02 -2,14 (m, 2 H), 2,40 -2,53 (m, 2 H), 2,71 -2,81 (m, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,90 (bs, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 422,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

25 3-(5-{5-fluoro-2-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)azetidina-3-ol

Ejemplo 54A

30 3-(metoximetoxi)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1A -1C, excepto sustituyendo 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo por ciclobutanona en el Ejemplo 1A. MS APCI (+) m/z 591,43 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 54B

3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol (Ejemplo 1C) y el Ejemplo 2A por 5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Ejemplo 1D). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 -8,03 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (c, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS APCI (+) m/z 589,35 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 54C

3-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 54B por 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1E). MS APCI (+) m/z 715,28(M+H)⁺.

Ejemplo 54D

55 3-(5-(5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)azetidina-3-ol

60 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1G-1I, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 54C por 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1F) y 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Ejemplo 20A) por -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en el Ejemplo 1G. El compuesto del título se aisló con forma de sal del ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,29 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,50 (dd, 2H), 4,27 -4,20 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,58 -3,52 (m, 2H), 3,11 -3,00 (m, 2H), 2,07 -1,94 (m, 2H), 1,93 -1,79 (m, 2H); MS APCI (+) m/z 454,42 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 55

1-(5-{5-cloro-2-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

5 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D y se aisló como un subproducto. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 2,69 -2,58 (m, 2H), 2,46 -2,36 (m, 2H), 2,06 -1,90 (m, 2H); MS APCI (+) m/z 430,23 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

10

1-(5-{5-cloro-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 56A

15

4-metilbenzenesulfonato de 4-bromofenetilo

Una disolución de 2-(4-bromofenil)etanol (3,48 ml, 24,87 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (5,69 g, 29,8 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (0,304 g, 2,487 mmol) en diclorometano anhidro (70 ml) se trató con trietilamina (6,93 ml, 49,7 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10 a 20% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 356,9 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 56B

25

1-(4-bromofenetil)pirrolidina

Una disolución de 4-metilbenzenosulfonato de 4-bromofenetilo (500 mg, 1,407 mmol) del Ejemplo 56A en acetonitrilo anhidro (3 ml) se trató con trietilamina (0,589 ml, 4,22 mmol) y pirrolidina (0,349 ml, 4,22 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución saturada de cloruro de amonio, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS (DCI): m/z = 254,0 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 56C

35

1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)phenetil)pirrolidina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52B, sustituyendo 1-(4-bromofenetil)pirrolidina del Ejemplo 56B por 1-(5-bromoindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona del Ejemplo 52A. MS ESI(+) m/z 302,0 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 56D

45

5-(5-cloro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)pirrolidina del Ejemplo 56C por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 677,2 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 56E

1-(5-(5-cloro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52D, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol del Ejemplo 56D por 1-(5-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)indolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona del Ejemplo 52C. MS ESI(+) m/z 633,1 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 56F

60

1-(5-(5-cloro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol del Ejemplo 56E por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol del

65

Ejemplo 1H. MS ESI(+) m/z 479,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,57 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,98 (d, 2 H) 7,39 (d, 2 H) 7,06 (m, 1 H) 6,70 (s, 1H) 3,10 -3,40 (m, 6 H) 3,02 (m, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,43 (m, 2H) 1,84 -2,05 (m, 6 H),

5 Ejemplo 57

1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19, sustituyendo 1-metil-1,4-diazepano por 1-metilpiperazina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 -7,43 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,68 -3,57 (m, 2H), 3,46 -3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,69 -2,54 (m, 4H), 2,47 -2,34 (m, 2H), 2,31 -2,21 (m, 2H), 2,06 -1,91 (m, 2H), 1,90 -1,70 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 522,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

15 1-[5-(5-cloro-2-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

Ejemplo 58A

20 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

Una disolución de trietilamina (0,987 ml, 7,08 mmol) en etanol (6,2 ml) y metanol (4,2 ml) se trató con 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ona (0,9 g, 3,54 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,578 g, 7,08 mmol). Isopropóxido de titanio (IV) (2,075 ml, 7,08 mmol) se añadió y se formó una mezcla espesa. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió borohidruro de sodio (0,2 g, 5,31 mmol) a continuación por partes durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con 70 ml de una disolución acuosa de amoniaco al 10% y la suspensión resultante se extrajo con 250 ml de diclorometano. La capa acuosa se extrajo con 150 ml adicionales de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 7% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 284,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 58B

35 N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52B, sustituyendo el Ejemplo 58A por el Ejemplo 52A y 1,4-dioxano por dimetilsulfóxido. MS ESI(+) m/z 331,0 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 58C

1-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45A, sustituyendo el Ejemplo 58B por el ácido 2-(terc-butoxi-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico. MS ESI(+) m/z 706,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 58D

50 1-(5-(5-cloro-2-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52D, sustituyendo el Ejemplo 58C por el Ejemplo 52C. MS ESI(+) m/z 662,2 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 58E

1-[5-(5-cloro-2-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 58D por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,38 -1,53 (m, 2 H), 1,78 -1,88 (m, 2 H), 1,91 -2,03 (m, 2 H), 2,19 (s, 6 H), 2,22 -2,28 (m, 1 H), 2,34 -2,46 (m, 2 H), 2,56 -2,68 (m, 2 H), 2,70 -2,81 (m, 2 H), 3,78 -3,89 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 7,82 (d, 2 H), 8,20 -8,26 (m, 2 H), 12,35 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 508,1 [M+H]⁺;

Ejemplo 59

65 1-{5-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Ejemplo 59^a

1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8A, sustituyendo 5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 2C) por 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1F). MS ESI(+) m/z 570,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 59B

1-(5-(5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

15 A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (200 mg, 0,351 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (110 mg, 0,527 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,63 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (0,88 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17,26 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 75% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título MS ESI(+) m/z 524,1 [M+H]⁺.

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 1-(5-(5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59B) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (a, 1H), 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,67 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,34 (m, 2H), 2,06 -1,86 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 369,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

35 N¹-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-fluorofenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 60A

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 613,1 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 60B

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 459,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 60C

55 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

60 Una disolución de 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60B) (68 mg, 0,148 mmol) y dimetil glicina (15,3 mg, 0,148 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (67,6 mg, 0,178 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,8 mg, 0,015 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se trató con más cantidad de hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (67,6 mg, 0,178 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (18,1 mg, 0,148 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión

65

reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1 a 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 544,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 60D

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 60C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 12,49 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,95 (m, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 7,59 (dd, 1 H) 6,90 (d, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 3,12 (s, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,41 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 1,99 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 500,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

N¹-(3-cloro-4-(5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 61A

3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 629,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 61B

3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 61A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 475,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 61C

N-(3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 60C, sustituyendo 3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 61B) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60B). MS ESI(+) m/z 560,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 61 D

N-(3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(3-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 61C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,45 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 3,12 (s, 2 H) 2,61 (m, 2 H) 2,40 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 1,97 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 518,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

N¹-(4-(5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilfenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 62A

2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52B, sustituyendo 4-bromo-2-metilanilina por 1-(5-bromoindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (Ejemplo 52A). MS (DCI): m/z = 234,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 62B

5

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Ejemplo 62A) por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 609,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 62C

15

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilanilina (Ejemplo 62B) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 455,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 62D

25

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 60C, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilanilina (Ejemplo 62C) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60B). MS ESI(+) m/z 540,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 62E

35

N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 62D) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,49 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,83 (s, 2 H) 7,02 (d, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 3,10 (s, 2 H) 2,64 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,34 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 1,97 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 496,0 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 63

45

N¹-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 63A

50

2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52B, sustituyendo 4-bromo-2-cloroanilina por 1-(5-bromoindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (Ejemplo 52A). MS (DCI): m/z = 254,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 63B

55

2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Ejemplo 63A) por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 629,1 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 63C

65

2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo

2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 63B) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 475,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 63D

N-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 60C, sustituyendo 2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)anilina (Ejemplo 63C) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60B). MS ESI(+) m/z 560,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 63E

N-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 63D) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,59 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,26 (d, 1 H) 8,00 (dd, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 1,99 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 516,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

30 N¹-(4-(5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 64A

35 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluoroanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 613,1 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 64B

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluoroanilina

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluoroanilina (Ejemplo 64A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1H). MS ESI(+) m/z 459,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 64C

50 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 60C, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluoroanilina (Ejemplo 64B) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60B). MS ESI(+) m/z 544,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 64D

60 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 64C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-c

arboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,57 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,10 (t, 1 H) 8,01 (dd, 1 H) 7,85 (dd, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 3,14 (s, 2 H) 2,64 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 198 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 500,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 65

1-[5-(5-fluoro-2-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

10 Ejemplo 65A

2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo

15 A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (940 mg, 1,651 mmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (694 mg, 2,476 mmol) en N,N-dimetilformamida (11,5 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (3,83 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (81 mg, 0,116 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y a continuación se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 95% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 596,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 65B

ácido 2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético

30 Una disolución de 2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (Ejemplo 65A) (734 mg, 1,232 mmol) en metanol (8,2 ml) y una disolución acuosa 2N de hidróxido sódico (2,16 ml, 4,31 mmol) se calentó con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) en un recipiente precintado hasta 105 °C durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de 2 ml. La disolución se diluyó con una disolución acuosa de HCl al 10%. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 413,9 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 65C

2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanol

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético (Ejemplo 65B) por ácido 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)benzoico (Ejemplo 16C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (a, 1H), 8,43 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,6 Hz, 0H), 8,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,55 -3,43 (m, 4H), 2,67 -2,55 (m, 2H), 2,47 -2,24 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,06 -1,86 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 496,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

50 2-(4-{5-fluoro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrol-2-il]-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-(metilsulfonyl)acetamida

55 A una disolución de ácido 2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-1H-piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético (Ejemplo 65B) (75 mg, 0,181 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió metanosulfonamida (20,7 mg, 0,218 mmol), 4-dimetilaminopiridina (66,5 mg, 0,544 mmol), y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (52,2 mg, 0,272 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con dimetil sulfoxido (1 ml). La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 um, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1H), 12,30 -12,18 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,64 -2,56 (m, 2H), 2,46 -2,32 (m, 2H), 2,05 -1,87 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 490,9 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 67

1-[5-(5-cloro-2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

5 Una mezcla de 1-{5-[5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol (Ejemplo 89C) (0,02 g, 0,052 mmol), clorhidrato del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (0,011 g, 0,059 mmol), N-metilmorfolina (0,023 ml, 0,207 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,004 g, 0,026 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,75 ml), se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,015 g, 0,078 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa en una columna Phenomenex C 18 (3 x 15 cm, tamaño de partículas de 10 m) usando un gradiente de 15% a 55% de acetonitrilo de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,15% para proporcionar el compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 1,91 -2,15 (m, 6 H), 2,39 -2,52 (m, 2 H), 2,60 (m, 1H), 2,67 -2,77 (m, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 3,01 -3,14 (m, 3H), 3,51 -3,64 (m, 2H), 3,80 -3,88 (m, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 6,46 (m, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 512,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

20 N¹-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-metoxifenil)-N²,N²-dimetilglicinamida

Ejemplo 68A

25 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52B, sustituyendo 4-bromo-3-metoxianilina por 1-(5-bromoindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (Ejemplo 52A). MS (DCI): m/z = 250,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 68B

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxianilina

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Ejemplo 68A) por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 625,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68C

40 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxianilina

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxianilina (Ejemplo 68B) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 1 H). MS ESI(+) m/z 471,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 68D

50 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 60C, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxianilina (Ejemplo 68C) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-fluoroanilina (Ejemplo 60B). MS ESI(+) m/z 556,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68E

60 N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo N-(4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida (Ejemplo 68D) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,10 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,44 (dd, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,10 (s, 2 H) 2,63 (m, 2 H)

2,41 (m, 2 H) 2,30 (s, 6 H) 1,97 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 512,0 [M+H]⁺.
Ejemplo 69

1-(5-{5-cloro-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 69A

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo el éster de pinacol del ácido 4-hidroxifenilborónico por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 596,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 69B

5-(5-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

Una disolución de 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenol (Ejemplo 69A) (60 mg, 0,101 mmol), tetrahidrofuran-3-ol (12 mg, 0,131 mmol), y trifenilfosfina (34,3 mg, 0,131 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,025 ml, 0,131 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se trató con más cantidad de tetrahidrofuran-3-ol (12 mg, 0,131 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (0,025 ml, 0,131 mmol) y trifenilfosfina (34,3 mg, 0,131 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 30 a 40% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 666,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 69C

5-(5-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 69B) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). MS ESI(+) m/z 511,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 69D

1-(5-(5-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 69C) por 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,47 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,94 (d, 2 H) 7,02 (d, 2 H) 6,95 (d, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 3,93-3,75 (m, 4 H) 2,63 (m, 2 H) 2,41 (m, 2 H) 2,26 (m, 1 H) 1,97 (m, 3H); MS ESI(+) m/z 468,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

1-(5-{5-cloro-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 70A

5-(5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69B, sustituyendo (tetrahidrofuran-2-il)metanol por tetrahidrofuran-3-ol. MS ESI(+) m/z 680,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 70B

5-(5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo

5-(-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol
 I (Ejemplo 70A) por
 5-(-5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo
 47A). MS ESI(+) m/z 525,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 70C

1-(5-(-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo
 5-(-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol
 (Ejemplo 70B) por
 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-c
 arboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,45 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
 15 7,94 (d, 2 H) 7,04 (d, 2 H) 6,94 (d, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 4,17 (m, 1 H) 4,00 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 2,63 (m, 2
 H) 2,41 (m, 2H) 1,80 -2,06 (m, 5 H) 1,69 (m, 1 H); MS ESI(+) m/z 482,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

20 1-(5-(-5-cloro-2-[4-(1,4-dioxan-2-il)metoxi]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 71A

5-(-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69B, sustituyendo (1,4-dioxan-2-il)metanol por
 tetrahidrofuran-3-ol. MS ESI(+) m/z 696,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 71B

30 5-(-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo
 5-(-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol
 (Ejemplo 71 A) por
 35 5-(-5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo
 47A). MS ESI(+) m/z 541,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 71C

40 1-(5-(-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo
 5-(-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo
 45 71B) por
 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-c
 arboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,46 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
 50 7,94 (d, 2 H) 7,04 (d, 2 H) 6,95 (d, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 4,03 (m, 2 H) 3,85 (m, 2 H) 3,78 (m, 1 H) 3,65 (m, 2 H) 3,51 (m, 1
 H) 3,42 (m, 1 H) 2,63 (m, 2 H) 2,40 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 498,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

1-[5-(-5-cloro-2-[4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

55 Ejemplo 72A

5-(-5-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69B, sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ol por
 tetrahidrofuran-3-ol. MS ESI(+) m/z 693,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72B

5-(-5-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B,

5-(5-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 72A) por
 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). MS ESI(+) m/z 539,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 72C

1-(5-(5-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo
 5-(5-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 72B) por
 3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-c
 arboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,46 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,92 (d, 2 H) 7,04 (d, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 4,47 (m, 1 H) 2,63 (m, 4 H) 2,41 (m, 2 H) 2,23 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 1,96 (m, 4 H) 1,66 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 495,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

20 1-[5-(5-fluoro-2-{1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

A una disolución de ácido
 25 2-(4-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético (Ejemplo 65B) (100 mg, 0,242 mmol) in N,N-dimetilformamida (783 ml) se añadió 1-metil-1,4-diazepano (35,9 mg, 0,314 mmol), 4-metilmorfolina (80 ml, 0,726 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (55,6 mg, 0,363 mmol), y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (69,6 mg, 0,363 mmol). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con dimetil sulfóxido (1 ml). La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 um, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,22 -5,17 (m, 2H), 3,67 -3,41 (m, 4H), 2,67 -2,34 (m, 6H), 2,32 -2,23 (m, 3H), 2,05 -1,71 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 510,1 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 74

1-{5-[5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

40 Ejemplo 74A

1-(5-(5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8B, sustituyendo 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido 4-formilfenilborónico. MS ESI(+) m/z 554,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 74B

50 1-(5-(5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 74A) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,69 -2,55 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,44 -2,33 (m, 2H), 2,06 -1,88 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 400,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

60 1-{5-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

Ejemplo 75A

5-(5-cloro-2-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo el ácido

2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilborónico por
4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 638,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 75B

5-(5-cloro-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo
5-(5-cloro-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol
(Ejemplo 75A) por
5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo
47A). MS ESI(+) m/z 483,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 75C

1-(5-(5-cloro-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22E, sustituyendo
1-(5-(5-cloro-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 75B)
por
3-(3-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina-1-c
arboxilato de terc-butilo (Ejemplo 22D). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,42 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
7,56 (d, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 4,29 (s, 4 H) 2,63 (m, 2 H) 2,41 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H); MS ESI(+)
m/z 440,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

1-[5-(5-cloro-2-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-3-fluorofenil}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, sustituyendo 3,3-difluoropiperidina por
4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (d,
1H), 7,85 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,70 -2,59 (m, 4H), 2,47 -2,37 (m, 4H), 2,04 -1,92
(m, 2H), 1,91 -1,81 (m, 2H), 1,65 (s, 2H); MS APCI (+) m/z 533,33 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

4-(4-{5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorobenzil)piperazin-2-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, sustituyendo piperazin-2-ona por
4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (dd,
1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,19 -3,13 (m, 2H), 2,97 (s, 2H),
2,67 -2,57 (m, 4H), 2,47 -2,37 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H). MS APCI (+) m/z 512,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

1-{5-[5-cloro-2-(4-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil]-3-fluorofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo
N,N-dimetilpirrolidin-3-amina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H),
10,64 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,18 -4,03
(m, 1H), 3,78 -3,29 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,68 -2,59 (m, 2H), 2,43 (dt, 2H), 2,37 (bs, 1H), 2,31 (a, 1H), 2,09
-1,90 (m, 2H). MS APCI (+) m/z 526,33 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

1-{5-[5-cloro-2-(3-fluoro-4-{4-(trifluorometil)piperidin-1-il}metil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo
4-(trifluorometil)piperidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H),
10,13 -9,87 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,56
(d, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (dd, 2H), 2,06 (d, 2H), 2,03 -1,93 (m, 2H), 1,82 -1,69 (m, 2H). MS APCI (+) m/z
565,31 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

1-[5-[5-cloro-2-(3-fluoro-4-[[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

5 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo 3-(trifluorometil)piperidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 10,37 (a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,46 (dd, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,16 (t, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,73 (d, 1H), 1,51 (dd, 1H). MS APCI (+) m/z 565,35 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 81

1-[5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(2-metilpiperidin-1-il)metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo 2-metilpiperidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 9,73-9,28 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,38-3,06 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,49 (d, 2H), 1,40 (d, 1H); MS ESI(+) 540,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 82

1-(5-{5-cloro-2-[3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30A -30D, excepto sustituyendo 1-(piperazin-1-il)etanona por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H). MS APCI (+)m/z 498,33 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 83

1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

Ejemplo 83A

35

1-(5-(5-cloro-2-(4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8C, sustituyendo la sal de clorhidrato de 4-fluoropiperidina por pirrolidina. MS APCI(+) m/z 651,4 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 83B

1-(5-(5-cloro-2-(4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 83A) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,55 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,81-4,55 (m, 1H), 3,51 (a, 2H), 2,69-2,24 (m, 8H), 2,04-1,66 (m, 6H); MS ESI(+) m/z 497,0 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 84

1-(5-{5-cloro-2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

55

Ejemplo 84A

2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina

60 A una suspensión de hidruro de sodio (0,096 ml, 5,15 mmol) in N,N-dimetilformamida (8,59 ml) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,5g, 2,58 mmol). Después de 0,5 horas, sal de clorhidrato de 2-clorometilpiridina (0,423 g, 2,58 mmol), y yoduro de tetrabutilamonio (0,095 g, 0,258 mmol) se añadieron en forma de disolución en N,N-dimetilformamida (2 ml). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Se añadió agua (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación.

65

MS ESI(+) m/z 285,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 84B

5 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8B, sustituyendo 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (Ejemplo 84A) por ácido 4-formilfenilborónico. MS ESI(+) m/z 617,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 84C

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 84B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (a, 1H), 8,55 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,5, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 463,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 85

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

25

Ejemplo 85A

3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 84A, sustituyendo la sal de clorhidrato de 3-clorometilpiridina por sal de clorhidrato de 2-clorometilpiridina. MS ESI(+) m/z 285,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 85B

35 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8B, sustituyendo 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (Ejemplo 85A) por ácido 4-formilfenilborónico. MS ESI(+) m/z 617,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 85C

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 85B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (a, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 463,0 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 86

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

55

Ejemplo 86A

4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 84A, sustituyendo la sal de clorhidrato de 3-clorometilpiridina por sal de clorhidrato de 2-clorometilpiridina. MS ESI(+) m/z 285,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 86B

65 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8B, sustituyendo 4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (Ejemplo 86A) por ácido 4-formilfenilborónico. MS ESI(+) m/z 617,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 86C

1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 86B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,37 (a, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 463,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 87

1-[5-(5-cloro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

20 Ejemplo 87A

1-(5-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8B, sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina por ácido 4-formilborónico. MS ESI(+) m/z 576,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 87B

30 1-(5-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 87A) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,75-8,68 (m, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,01-6,88 (m, 1H), 6,74 (a, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 421,9 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 88

3-[5-(5-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1D -1E y 1H -1I, excepto sustituyendo 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina en el Ejemplo 1D y el Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol en el Ejemplo 1E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 2H); MS APCI (+)m/z 291,12 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 89

1-{5-[5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Ejemplo 89A

55 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45A, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo por el ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico. MS ESI(+) m/z 685,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 89B

65 1-(5-(5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Una

mezcla

de

4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carb oxilato de terc-butilo (Ejemplo 89A) (0,1 g, 0,146 mmol) en metanol (0,7 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% (0,165 ml), y la reacción se calentó a 65 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 541,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 89C

1-{5-[5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 89B por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,89 -2,04 (m, 2 H), 2,32 -2,45 (m, 5 H), 2,55 -2,67 (m, 2 H), 2,84 -2,93 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 12,12 (bs, 1 H); MS ESI(+) m/z 387,0 [M+H]⁺;

20 Ejemplo 90

1-{5-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

Ejemplo 90A

25 1-(5-(5-fluoro-1-tosil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (200 mg, 0,351 mmol) y ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (112 mg, 0,527 mmol) en N,N-dimetilformamida (2630 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (880 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17,26 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 610,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 90B

40 1-{5-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

1-(5-(5-fluoro-1-tosil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 90A) (103 mg, 0,169 mmol) en metanol (2,50 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (830 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene acetato de amonio al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (bs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 2,64 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 456,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

1-(5-{5-fluoro-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

Ejemplo 91A

55 1-(5-(5-fluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (200 mg, 0,351 mmol) y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (105 mg, 0,527 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,63 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (880 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17,26 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título MS ESI(+) m/z 598,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 91B

1-(5-(5-fluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

5 Una disolución de 1-(5-(5-fluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 91A) (94,2 mg, 0,158 mmol) en metanol (2,500 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (833 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene acetato de amonio al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,73 (b s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,64 -2,59 (m, 2H), 2,45 -2,37 (m, 2H), 2,03 -1,93 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 443,9 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 92

1-[5-(5-fluoro-2-quinolin-6-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

20 Ejemplo 92A

1-(5-(5-fluoro-2-(quinolin-6-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

25 A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (200 mg, 0,351 mmol) y ácido quinolina-6-borínico (91 mg, 0,527 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,63 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (880 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17,26 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 571,1 [M+H]⁺.

30

35 Ejemplo 92B

3-(5-(5-fluoro-2-(quinolin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)pentan-3-ol

40 Una disolución de 1-(5-(5-fluoro-2-(quinolin-6-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 92A) (86,9 mg, 0,152 mmol) en metanol (2,5 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (833 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene acetato de amonio al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (bs, 1H), 8,92 (d de d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,59 (d de d, 8,24 y 4,12 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,66 -2,60 (m, 2H), 2,45 -2,36 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 417,0 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 93

1-{5-[5-fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

Ejemplo 93A

55 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

60 Al complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II) en diclorometano (0,449 g, 0,55 mmol), acetato de potasio (1,805 g, 18,39 mmol), y bis(pinacolato)diboro (2,57 g, 10,12 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió metil sulfóxido (46,0 ml), seguido por 3-bromo-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 9,20 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, para obtener el compuesto del título. MS (DCI): m/z = 374,1 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 93B

3-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (200 mg, 0,351 mmol) y 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 93A) (262 mg, 0,702 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,63 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (880 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17,26 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3
10 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+)⁺ m/z 689,3 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 93C

1-(5-(5-fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

20 Una disolución de 3-(5-fluoro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 93B) (140 mg, 0,203 mmol) en metanol (2,00 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (670 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La
25 reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene acetato de amonio al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,19 (bs, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,64 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+)⁺ m/z 435,0 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 94

3-[5-(5-fluoro-2-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol

35 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1D -1I, excepto sustituyendo 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Ejemplo 1D, Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol en el Ejemplo 1E, y
40 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 4,57 -4,48 (m, 2H), 4,30 -4,23 (m, 2H); MS APCI (+)⁺ m/z 368,23 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 95

3-{5-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}azetidín-3-ol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1D -1I, excepto sustituyendo 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Ejemplo 1D, Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol en el Ejemplo 1E, y
50 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); MS APCI (+)⁺ m/z 371,20 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 96

3-(5-{2-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}azetidín-3-ol

60 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1D-1I, excepto sustituyendo 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Ejemplo 1D, Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol en el Ejemplo 1E, y ácido 4-(etilsulfonil)fenilborónico por
65 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,37 (c, 2H), 1,15 (t, 3H); MS APCI (+)⁺ m/z 458,78 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 97

3-(5-(5-fluoro-2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)azetidín-3-ol

5 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1D -1I, excepto sustituyendo 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Ejemplo 1D, Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol en el Ejemplo 1E, y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74 (s, 1H), 9,53 -9,46 (m, 1H), 9,39 -9,31 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,92 (bs, 4H), 3,29 (bs, 4H); MS APCI (+) m/z 484,88 (M+H)⁺

Ejemplo 98

3-[5-(5-fluoro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol

20 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1D -1I, excepto sustituyendo 5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Ejemplo 1D, Ejemplo 54A por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol en el Ejemplo 1E, y 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,25 (s, 2H); MS APCI (+) m/z 367,23 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

3-[5-(2-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol

Ejemplo 101A

3-(5-(5-fluoro-2-(4-formylfenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 54C por 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol y ácido 4-formilfenilborónico por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS APCI (+) m/z 693,41 (M+H)⁺.

Ejemplo 101B

3-(5-(2-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)azetidín-3-ol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30B -30D excepto en que se sustituyó el Ejemplo 101A por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorobenzaldehído (Ejemplo 30A) y 3,3-difluoropiperidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. El compuesto del título se aisló con forma de sal del TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,25 (a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,89 (bs, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,57 -4,48 (m, 2H), 4,27 -4,20 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,14 -2,95 (m, 2H), 2,91 -2,67 (m, 2H), 2,03 -1,97 (m, 2H), 1,80 (bs, 2H). MS APCI (+) m/z 500,30 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

3-[5-(5-fluoro-2-{4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-3-ol

55 El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 30B -30D, excepto en que se sustituyó el Ejemplo 101A por 4-(5-cloro-4-(2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorobenzaldehído (Ejemplo 30A) y 2-metilpirrolidina por 4-fluoropiperidina en el Ejemplo 30B. El compuesto del título se aisló con forma de sal del TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,55 -4,48 (m, 2H), 4,27 -4,23 (m, 2H), 4,22 -4,19 (m, 1H), 2,28 -2,22 (m, 1H), 2,03 -1,93 (m, 2H), 1,91 -1,83 (m, 1H), 1,69 -1,56 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,24 (s, 2H); MS APCI (+) m/z 464,26 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

3-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilazetidín-3-ol

Ejemplo 103A

3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-ylazetidin-3-ol

5 Se cargó un matraz con 3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl-3-(metoximetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54B) (500 mg, 0,849 mmol), metanol (6,5 ml) y una disolución acuosa de HCl 2 molar (2,58 ml, 8,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas, y a continuación a 35 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una disolución acuosa saturada de salmuera y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El sólido remanente se trituró con agua (pH aproximadamente de 10). Los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío, se lavaron con agua, y se secaron a temperatura baja en un horno de vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,71 (d, 2H), 2,35 (s, 3H); MS APCI (+) m/z 445,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 103B

3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl-1-metilazetididin-3-ol

20 Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-ylazetididin-3-ol (100 mg, 0,225 mmol) (Ejemplo 103A), paraformaldehído (33,8 mg, 1,125 mmol), dicloroetano (2,5 ml), y ácido acético (0,064 ml, 1,125 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,059 ml, 1,125 mmol) en tres partes, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente lentamente, y a continuación a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 1 hora. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. MS APCI (+) m/z 459,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 103C

3-[5-(5-fluoro-1H-pirrol-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl-1-metilazetididin-3-ol

35 Un vial de reacción de 5 ml para horno microondas se cargó con 3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl-1-metilazetididin-3-ol (Ejemplo 103B) (124 mg, 0,216 mmol), tetrahydrofurano (2,1 ml), alcohol isopropílico (0,50 ml) y una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 (1,08 ml, 2,163 mmol). El vial se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 110 °C durante 15 minutos mediante irradiación de microondas (Biotage Initiator Microwave Synthesizer). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en metil sulfóxido:metanol 1:1 y se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión en fase invertida (RP HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5mm, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 10,48 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (d, 1H), 3,02 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 305,17 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

50 1-(5-{5-cloro-2-[1-(1,4-dioxan-2-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrol-2-yl}pyridin-4-il)-1,3-thiazol-2-yl)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 67, sustituyendo el ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico por el clorhidrato del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,88-2,03 (m, 2 H), 2,33-2,46 (m, 3 H), 2,55-2,68 (m, 4 H), 3,58-3,84 (m, 7 H), 4,01-4,25 (m, 1 H), 4,27-4,48 (m, 2 H), 6,57 (m, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 12,23 (m, 1 H); MS ESI(+) m/z 501,5 [M+H]⁺;

Ejemplo 105

60 1-(5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrol-2-yl}pyridin-4-il)-1,3-thiazol-2-yl)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 67, sustituyendo el ácido 2-(dimetilamino)acético por el clorhidrato del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,88-2,06 (m, 2 H), 2,34-2,46 (m, 3 H), 2,55-2,69 (m, 4 H), 2,83 (d, 6 H), 3,74 (m, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,27-4,39 (m, 2 H), 6,62 (m, 3 H), 8,19 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,53 (bs, 1 H), 12,29 (bs, 1 H); MS ESI(+) m/z 472,6 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 106

1-{5-[5-fluoro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

5 Ejemplo 106A

3-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-indol

10 A una disolución a temperatura ambiente de 5-metoxi-1H-indol (5 g, 34,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió una disolución de bromo (1.75 ml, 34,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente

15 minutos. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C, y NaH (3,26 g, 82 mmol) se añadió en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y a continuación se añadió yodometano (2.55 ml, 40,8 mmol). El baño se retiró y la suspensión se calentó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 45 minutos, los disolventes se eliminaron a presión reducida, y la mezcla se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para obtener el compuesto del título. LCMS ESI(+) m/z 332,9 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 106B

5-metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol

25 Una mezcla de 3-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-indol (8,16 g, 34 mmol), acetato de potasio (8,68 g, 88 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,36 g, 40,8 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaldio(II) en diclorometano (2,221 g, 2,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (125 ml) se calentó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 14 horas. La mezcla se enfrió y se concentraron a presión reducida. El material se diluyó con agua (150 ml), y la suspensión se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml) y acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para obtener el compuesto del título. LCMS ESI(+) m/z 470,1 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 106C

1-(5-(5-fluoro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

40 A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 59A) (200 mg, 0,351 mmol) y 5-metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Ejemplo 106B) (160 mg, 0,557 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,21 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (1,07 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paldio (21,06 mg, 0,030 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. LCMS TFA(+) m/z 602,99 [M+H]⁺.

Ejemplo 106D

50 1-(5-(5-fluoro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol-2,2,2-trifluoroacetato

Una disolución de 1-(5-(5-fluoro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 106C) (81.6 mg, 0,135 mmol) en metanol (2,0 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (670 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,19 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,51 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,64 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 449,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

1-{5-[2-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 107A

5-fluoro-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol

- 5 Una disolución de 5-fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indol (11,5 g, 41,8 mmol) en dioxano (200 ml) se trató con trietil amina (27 ml, 194 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) en diclorometano (1,707 g, 2,090 mmol). 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (39,4 ml, 272 mmol) se añadió cuidadosamente a la reacción (se observó el desprendimiento de gas). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos, se enfrió, y se diluyó a aproximadamente 250 ml con acetato de etilo. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con heptano:acetato de etilo 8:2, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 276,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 107B

- 15 5-(2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil) tiazol
1-(5-(2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1E-1F, sustituyendo 4-bromo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (Ejemplo 1D) en el Ejemplo 1E. MS ESI(+) m/z 614,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 107C

- 25 1-(5-(2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

A una disolución de 5-(2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil) tiazol (Ejemplo 107B) (1,273 g, 2,138 mmol) en metanol (10,8 ml) y tetrahidrofurano (10,8 ml) se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (6,61 ml, 21,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. MS APCI(+) m/z 552,54 (M+H)⁺.

Ejemplo 107D

- 35 1-(5-(2-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 107C) (150 mg, 0,272 mmol) y 5-fluoro-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Ejemplo 107A) (112 mg, 0,408 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,04 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (680 µl) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (13,37 mg, 0,019 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título LCMS APCI(+) m/z 602,99 [M+H]⁺.

Ejemplo 107E

- 50 1-(5-(2-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Una disolución de 1-(5-(2-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 107D) en metanol (2,0 ml) y disolución de hidróxido de sodio 2 N (700 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC), eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d de d, J = 10,08 y 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d de d, J = 8,95 y 4,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 419,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

- 65 3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

Ejemplo 108A

4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20B, sustituyendo el ácido 4-formilfenilborónico 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Ejemplo 20A). MS ESI(+) m/z 686,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 108B

- 10 5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8C, sustituyendo 4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxi-benciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído (Ejemplo 108A) por 4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído (Ejemplo 8B). MS ESI(+) m/z 741,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 108C

- 20 3-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 21A, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ylmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 108B) por 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxi-benciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 20B). MS ESI(+) m/z 621,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 108D

- 30 3-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 3-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ylmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 108C) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 -7,36 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,01 -4,98 (m, 2H), 4,83 -4,76 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,47 -2,41 (m, 4H), 1,73 -1,67 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 467,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

- 40 3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}oxetan-3-ol

Ejemplo 109A

- 45 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol

- 50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20B, sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Ejemplo 20A). MS ESI(+) m/z 662,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 109B

- 55 3-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

- 60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 21A, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 109A) por 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol (Ejemplo 20B). MS ESI(+) m/z 542,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 109C

- 65 3-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8D, sustituyendo 3-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 109B) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8C). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,45 (bs, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 6,3, 0,8 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 6,3, 0,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H); MS ESI(+) m/z 388,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

10 1-(5-{2-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 107C) (150 mg, 0,272 mmol) y ácido 3-metilsulfonilborónico (54,4 mg, 0,272 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,04 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (680 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (13,37 mg, 0,019 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. Una disolución del residuo en metanol (2,0 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (700 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,78 Hz, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,64 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 426,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

30 1-{5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 107C) (150 mg, 0,272 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (85 mg, 0,408 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,04 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (680 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (13,37 mg, 0,019 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 horas y se inactivó por adición de agua y diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano. Una disolución del material bruto en metanol (2,0 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (700 ml) se calentó mediante irradiación de microondas (Biotage, Initiator) hasta 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v y B es acetonitrilo) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,64 -2,55 (m, 2H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,92 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 352,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

55 N-(1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutil)-N-(4-metoxi-bencil)amina

Ejemplo 112A

60 N-ciclobutilideno-1-(4-metoxifenil)metanamina

Una disolución de (4-metoxifenil)metanamina (9,26 ml, 71,3 mmol) y ciclobutanona (5,35 ml, 71,3 mmol) en etil éter anhidro (70 ml) se trató con tamices moleculares activados de 4 angstrom (2,5 g). La mezcla se agitó vigorosamente durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y los tamices se lavaron con etil éter. El filtrado se concentró a presión reducida sin calor. El compuesto del título se almacenó en una atmósfera de nitrógeno y se utilizó sin purificación adicional. MS (DCI): m/z = 190,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 112B

N-(4-metoxibenzil)-1-(tiazol-2-il)ciclobutanamina

5 Una disolución de tiazol (2,253 ml, 31,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a -78 °C se trató gota a gota con n-butil litio 2,5 M en hexano (12,68 ml, 31,7 mmol) mediante un embudo de adición adicional manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. La especie de litio se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se añadió gota a gota mediante una cánula a una disolución a -78 °C de N-ciclobutilideno-1-(4-metoxifenil)metanamina (5,0 g, 26,4 mmol) y trifluoruro de bode eterato de dietilo (6,70 ml, 52,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro 4,0 M en tolueno anhidro (100 ml). La reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10% a 20% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS (DCI): m/z = 275,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 112C

N-(4-metoxibenzil)-1-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)ciclobutanamina

20 Una disolución recientemente preparada de diisopropilamida de litio (12,83 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a -10°C se añadió gota a gota mediante una cánula durante 20 minutos a una disolución a -78°C de N-(4-metoxibenzil)-1-(tiazol-2-il)ciclobutanamina (1,6 g, 5,83 mmol) (Ejemplo 112B) en tetrahidrofurano anhidro (45 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de -70° C durante la adición, y después de la adición, la reacción se agitó durante 45 minutos a -78°C. Se añadió a continuación cloruro de tributil estaño (1,89 ml, 7,00 mmol) gota a gota. Se retiró el baño frío, y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10% a 20% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 565,1 [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 112D

1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(4-metoxibenzil)ciclobutanamina

35

Una disolución de 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo 113C) (1,3 g, 3,09 mmol) y N-(4-metoxibenzil)-1-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 112C) (2,45 g, 4,35 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se desgasificó durante aproximadamente 15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,108 g, 0,154 mmol) se añadió a la disolución desgasificada, y la reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, se cerró herméticamente, y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 40% a 50% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 659,1 [M+H]⁺.

40

45

Ejemplo 112E

1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(4-metoxibenzil)ciclobutanamina

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(4-metoxibenzil)ciclobutanamina (Ejemplo 112D) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 12,34 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,32 (d, 2 H) 6,87 (d, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,53 (d, 2 H) 2,53 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 505,0 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 113

60

4,5-dicloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ejemplo 113A

65

4,5-dicloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 5 A una suspensión fría (0 °C) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0,556 g, 13,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió una disolución de 5-cloro-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2 g, 10,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) lentamente durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió una disolución de cloruro de para-toluensulfonilo (2,14 g, 11,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se vertió en 60 ml de agua enfriada en un baño de hielo. La suspensión se filtró. El sólido se recogió y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 30% a 100% de diclorometano en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 340,8 [M+H]⁺.
- 10 Ejemplo 113B
- 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 15 A una disolución fría (-78 °C) del Ejemplo 113A (1 g, 2,93 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (4,40 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 50 minutos, y una disolución de yodo (1,2 g, 4,69 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La disolución resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La reacción se inactivó vertiendo lentamente la mezcla en una disolución saturada acuosa agitada de tiosulfato de sodio (40 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo. La mezcla de reacción inactivada se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 467,3 [M+H]⁺.
- 20
- 25 Ejemplo 113C
- 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 30 Una disolución del Ejemplo 113B (3,0 g, 6,42 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,670 g, 8,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se desgasificó mediante purga con nitrógeno durante 15 minutos. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (12,5 ml) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,406 g, 0,578 mmol), y la mezcla se calentó a 63 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 40% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 421,4 [M+H]⁺.
- 35
- 40 Ejemplo 113D
- 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 45 Una suspensión del Ejemplo 113C (0,35 g, 0,831 mmol) en metanol (9,2 ml) se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2,08 ml, 4,15 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a pH ~7 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La mezcla neutralizada se trató con agua (12 ml), y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 267,6 [M+H]⁺.
- 50 Ejemplo 113E
- 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 55 Una disolución del Ejemplo 113D (0,17 g, 0,636 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,031 g, 0,776 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se enfrió a -42 °C, y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,146 ml, 0,827 mol) se añadió gota a gota durante 3 minutos. La reacción se agitó a -42 °C durante 1 hora y se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml). La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 25% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 397,2 [M+H]⁺.
- 60
- 60 Ejemplo 113F
- 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 65 Una disolución de Ejemplo 113E (0,194 g, 0,488 mmol) y 4-bromo-1H-pirazol (0,115 g, 0,781 mmol) en 1-metil-2-pirolidinona (0,8 ml) se trató con carbonato de potasio (0,169 g, 1,22 mmol), y la reacción se calentó a 150

°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 1% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 509,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 113G

1-(1-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)ciclobutanol

Una disolución a -78 °C del Ejemplo 113F (75 mg, 0,148 mmol) en tetrahidrofurano (2,1 ml) se trató con n-butil litio (2,45 M en hexanos, 0,121 ml, 0,295 mmol) gota a gota durante 3 minutos, y la reacción se agitó durante 2 minutos. Se añadió ciclobutanona (0,022 ml, 0,295 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se desactivó por adición de una disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 4% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS (ESI+): m/z 499,2. [M+H]⁺.

Ejemplo 113H

4,5-dicloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Una disolución del Ejemplo 113G (0,026 g, 0,052 mmol) y etilendiamina (0,038 ml, 0,573 mmol) en tetrahidrofurano (0,65 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 1,3 ml, 1,3 mmol), y la reacción se calentó a 75 °C durante 2,5 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trató con agua (3 ml). La suspensión se agitó durante 10 minutos y se filtró. El sólido se recogió, se lavó con agua (0,5 ml), y se secó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 3% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,63 (-1,88 (m, 2 H), 2,28 -2,39 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 5,53 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 12,39 (bs, 1 H); MS ESI(+) m/z 369,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Ejemplo 114A

5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-fluorociclobutil)tiazol A una disolución fría (0 °C) de 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A) (330 mg, 0,563 mmol) en diclorometano (6 ml) y dioxano (6 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,149 ml, 1,127 mmol) en una sola porción mediante una jeringa. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y continuación se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano a 25% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 2,80 -2,63 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,09 -1,96 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H).

Ejemplo 114B

4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-fluorociclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

A una disolución agitada a temperatura ambiente de 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-fluorociclobutil)tiazol (Ejemplo 114A) (60 mg, 0,102 mmol) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (37,6 mg, 0,122 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,765 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (0,765 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (5,01 mg, 7,14 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y a continuación se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, MS ESI(+) m/z 641,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 114C

Una disolución de 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-fluorociclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 114B) (60 mg, 0,094 mmol) en metanol (3 ml) y una disolución acuosa 2N de hidróxido sódico (0,164 ml,

0,328 mmol) se calentó con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) en un recipiente precintado hasta 105 °C durante 5 minutos. La reacción se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en 1,5 ml de disolución de metil sulfóxido metanol 1:1. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v). Las fracciones que contenían el producto se diluyeron con acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 -3,52 (m, 4H), 2,84 -2,67 (m, 6H), 2,47 -2,38 (m, 4H), 2,14 -1,86 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ejemplo 115A

4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-fluorociclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 114B, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 637,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 115B

4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-fluorociclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo 4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-fluorociclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)bencil)morfolina (Ejemplo 115A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 11H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,43 -8,37 (m, 2H), 8,18 -8,09 (m, 2H), 7,65 -7,56 (m, 2H), 7,21 (bs, 1H), 4,05 -3,92 (m, 2H), 3,70 -3,56 (m, 2H), 3,22 -3,05 (m, 4H), 2,85 -2,71 (m, 4H), 2,17 -1,98 (m, 1H), 2,00 -1,83 (m, 1H); MS ESI(+) m/z 483,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletal)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ejemplo 116A

5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-fluorociclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 114B, sustituyendo 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Ejemplo 20A) por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. MS ESI(+) m/z 625,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 116B

5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-fluorociclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 114C, sustituyendo 5-(5-cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-fluorociclobutil)tiazol (Ejemplo 116A) por 4-(2-(4-(5-cloro-4-(2-(1-fluorociclobutil)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (Ejemplo 114B). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (bs, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 -2,66 (m, 6H), 2,45 (d, 4H), 2,12 -1,85 (m, 2H), 1,75 -1,58 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 471,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}-1-metilpirrolidin-3-ol

Ejemplo 117A

3-(metoximetoxi)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. El compuesto del título se

preparó como se describe en los Ejemplos 1A -1C, excepto sustituyendo 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por ciclobutanona en el Ejemplo 1A. MS APCI(+) m/z 604,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 117B

3-(5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo 3-(metoximetoxi)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 117A) por 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(tributilestannil)tiazol (Ejemplo 1C). MS ESI(+) m/z 618,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 117C

3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 3-(5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 117B) por 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1E). MS ESI(+) m/z 695,4 (M-tBu+H)⁺.

Ejemplo 117D

3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8A, sustituyendo 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 117C) por 5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1F). MS AP-CI(+) m/z 601,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 117E

3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol

A una disolución a temperatura ambiente de 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol (Ejemplo 117D) (410 mg, 0,682 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió formaldehído (0,254 ml, 3,41 mmol, 37% en peso en agua) y ácido acético (0,195 ml, 3,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se añadió triacetoxiborohidruro (0,723 g, 3,41 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se inactivó mediante la adición de agua y cloroformo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más cloroformo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 8% de metanol (que contenía 1% v/v de hidróxido de amonio) en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS APCI(+) m/z 614,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 117F

3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}-1-metilazetidín-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol (Ejemplo 117E) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 2,16 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,62 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 2,85 -3,05 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 6,46 (s, 1 H) 6,74 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

3-(5-{5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 4-(4,4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilmorfolina por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol (Ejemplo 117E) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 2,16 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 2,33 (s, 3H) 2,34 -2,42 (m, 4 H) 2,61 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 2,80 -3,12 (m, 4 H)

3,50 (s, 2 H) 3,58 (s, 4 H) 6,46 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,40 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 12,57 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 511,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

1-(5-{5-fluoro-2-[2-(4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 120A

ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-3-il)acético

A una suspensión a temperatura ambiente de NaH (5,40 g, 135 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota una disolución de 3-hidroxi-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,30 g, 27 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). Tras 30 minutos, ácido bromoacético (7,50 g, 54,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió gota a gota. La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se calentó a 50 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La solución se basificó a pH 10 mediante la adición de una disolución de NaOH 2,5 M. La capa acuosa se extrajo con éter, y se desecharon las capas orgánicas. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con una disolución de HCl 6 M, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto. MS ESI(+) m/z 329,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 120B

3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución fría (0 °C) de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-3-il)acético (7,5 g, 22,84 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió N,N-dimetilformamida (1 ml) seguido por una adición gota a gota de cloruro de oxalilo (1,999 ml, 22,84 mmol). Se retiró el baño frío a continuación, y la reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió metanol (30 ml) a la reacción a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 0,5 horas más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para obtener el producto. MS ESI(+) m/z 342,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 120C

3-(2-hidroxietoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución a temperatura ambiente de 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,05 g, 5,99 mmol) en metanol (29,9 ml) se añadió NaBH₄ (0,680 g, 17,96 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se inactivó por adición de agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para obtener el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI(+) m/z 314,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 120D

3-(tiazol-2-il)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución a temperatura ambiente de 3-(2-hidroxietoxi)-3-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,92 g, 6,11 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (1,70 ml, 12,21 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,075 g, 0,611 mmol), y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,28 g, 6,72 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas y a continuación se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar producto, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 468,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 120E

5-(tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano

A una disolución a temperatura ambiente de 3-(tiazol-2-il)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 4,91 mmol) en diclorometano (24,54 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,378 ml, 4,91 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y la disolución se añadió lentamente a una mezcla a temperatura ambiente de carbonato de potasio (6,78 g, 49,1 mmol) en

diclorometano (50 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron a presión reducida, para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 197,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 120F

5-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano

A una disolución fría (-78 °C) de 5-(tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano (632 mg, 3,22 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (7,79 mmol en 10 ml de tetrahidrofurano) gota a gota. La disolución se agitó a 78 °C durante 45 minutos, y cloruro de tributil estaño (1,05 ml, 3,86 mmol) se agregó gota a gota. Se retiró el baño frío, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La reacción a temperatura ambiente se desactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y dietil éter. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 487,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 120G

1-(5-(2-(2-(4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octan-5-il)tiazol-5-il)-5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Una disolución de 1-(5-(5-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (150 mg, 0,263 mmol), 5-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano (192 mg, 0,395 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,013 g, 0,025 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml) se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa de fluoruro de potasio (1,0 g en 2,5 ml de agua) y acetato de etilo (5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas, eluyendo con acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 638,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 120H

1-(5-(2-(2-(4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octan-5-il)tiazol-5-il)-5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

Una disolución de 1-(5-(2-(2-(4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octan-5-il)tiazol-5-il)-5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (70 mg, 0,110 mmol) en metanol (1,1 ml) y una disolución de NaOH 2 N (274 ml, 0,549 mmol) se calentó con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) en un recipiente precintado hasta 105 °C durante 5 minutos. La reacción se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en 1,5 ml de disolución de metil sulfóxido metanol 1:1. La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v) para obtener el compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,41 -4,20 (m, 2H), 3,91 -3,47 (m, 6H), 2,80 -2,55 (m, 4H), 2,47 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,87 (m, 2H); MS ESI(+) m/z 484,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanamina

Ejemplo 121A

1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina

Una disolución de 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(4-metoxibenzil)ciclobutanamina (500 mg, 0,758 mmol) (Ejemplo 112D) en diclorometano anhidro (20 ml) y agua (1,0 ml) se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (224 mg, 0,986 mmol) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (50 mg, 0,220 mmol) a la mezcla, y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, y las capas se separaron. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sódico

anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de acetato de etilo a 5% de metanol, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 539,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 121B

1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121 A) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,33 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,83 (bs, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,21 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 385,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 122

N-(1-{5-5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutil)acetamida

20 Una mezcla de 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (30 mg, 0,078 mmol) (Ejemplo 121B) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se trató con trietilamina (0,013 ml, 0,094 mmol) y cloruro de acetilo (6,10 ml, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La reacción se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2% a 8% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,35 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,73 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 2,05 (m, 2 H) 1,91 (s, 3H); MS ESI(+) m/z 427,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 123

30 N-(1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 122, sustituyendo cloruro de benzoilo por cloruro de acetilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,34 (s, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,21 (d, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 7,92 (m, 2 H) 7,57 (m, 1 H) 7,50 (t, 2 H) 6,75 (d, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 2,70 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 489,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 124

40 N-(1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutil)-N'-etilurea

45 Una mezcla de 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (30 mg, 0,078 mmol) (Ejemplo 121B) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se trató con isocianato de etilo (6,79 ml, 0,086 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La reacción se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2% a 8% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 456,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,34 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 5,93 (t, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,01 (dd, 2 H) 2,70 (m, 2 H) 2,40 (m, 2 H) 2,05 (m, 2 H) 0,99 (t, 3 H).

50 Ejemplo 125

N-(1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutil)metanosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 122, sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de acetilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 12,37 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 6,75 (d, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 2,67 (m, 4 H) 2,04 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 463,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

60 3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}-1-metilazetidín-3-ol

Ejemplo 126A

65 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 117B-117E, sustituyendo 3-(metoximetoxi)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54A) por 3-(metoximetoxi)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 117A). MS ESI(+) m/z 401,3 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 126B

3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}-1-metilazetidín-3-ol

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol (Ejemplo 126A) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,40 (s, 3 H) 3,52 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 3,75 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,74 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 15 7,03 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 9,76 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 12,36 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 401,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

3-(5-{5-cloro-2-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolína por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol (Ejemplo 126A) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,27 -2,44 (m, 7 H) 3,44 -3,52 (m, 4 H) 3,53 -3,63 (m, J = 4,27 Hz, 4 H) 3,72 (d, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 16,48 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 8,31 (d, J = 24,11 Hz, 2 H) 12,58 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 496 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 128

30

1-(1-{5-cloro-2-[4-(pirrolidín-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-4-il)ciclobutanol

Ejemplo 128A

35

1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidína

40

Una suspensión de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,18 g, 17,44 mmol), carbonato de potasio (2,89 g, 20,93 mmol) y N,N-dimetilformamida (75 ml) se trató con pirrolidína (1,875 ml, 22,67 mmol), y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (115 ml), y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 288,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 128B

45

4,5-dicloro-2-(4-(pirrolidín-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridína

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C, sustituyendo el Ejemplo 128A por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS ESI(+) m/z 500,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 128C

50

4,5-dicloro-2-(4-(pirrolidín-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridína

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113D, sustituyendo el Ejemplo 128B por el Ejemplo 113C. MS ESI(+) m/z 346,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 128D

4,5-dicloro-2-(4-(pirrolidín-1-ilmetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridína

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113E, sustituyendo el Ejemplo 128C por el Ejemplo 113D. MS ESI(+) m/z 476,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 128E

65

4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-5-cloro-2-(4-(pirrolidín-1-ilmetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridína

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113F, sustituyendo el Ejemplo 128D por el Ejemplo 113E. MS ESI(+) m/z 588,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 128F

(1-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113G, sustituyendo el Ejemplo 128E por el Ejemplo 113F. MS ESI(+) m/z 578,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 128G

1-(1-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113H, sustituyendo el Ejemplo 128F por el Ejemplo 113G. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,71 (m, 4 H), 1,81 (m, 2 H), 2,26-2,38 (m, 4 H), 2,46 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 12,59 (m, 1 H); EM ESI(+) m/z 448,3 [M+H]⁺;

Ejemplo 129

N-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutil)urea

Ejemplo 129A

1-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutil)urea

Una mezcla de 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (40 mg, 0,074 mmol) (Ejemplo 121A) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se trató con isocianato de trimetilsililo (0,049 ml, 0,371 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas. Se añadió más cantidad de isocianato de trimetilsililo (0,025 ml, 0,185 mmol), y la disolución de reacción se calentó durante 16 horas a 70 °C. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con de 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 582,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 129B

1-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutil)urea

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 1-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutil)urea (Ejemplo 129A) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,33 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,69 (m, 2 H) 2,39 (m, 2 H) 1,04 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 428,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

N'-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutil)-N,N-dimetil-urea

Ejemplo 130A

3-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutil)-1,1-dimetilurea

Una mezcla de 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-ilo)piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (40 mg, 0,074 mmol) (Ejemplo 121A) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se trató con trietilamina (0,014 ml, 0,104 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (8,18 ml, 0,089 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió más cantidad de cloruro de dimetilcarbamoilo (4,09 ml, 0,044 mmol) y trietilamina (0,007 ml, 0,052 mmol) se añadió, y la disolución de reacción se calentó durante 16 horas más a 70 °C. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2 a 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 610,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 130B

3-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutil)-1,1-dimetilurea

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 3-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutil)-1,1-dimetilurea (Ejemplo 130A) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,34 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,83 (s, 6 H) 2,69 (m, 2 H) 2,54 (m, 2 H) 2,03 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 456,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

N-(1-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutil)-N,N-dimetil-amina

Ejemplo 131A

1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N,N-dimetilciclobutanamina

20 Una disolución de 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121A) (20 mg, 0,037 mmol) en formaldehído acuoso al 37% (0,5 ml, 18,15 mmol) se trató con ácido fórmico (0,014 ml, 0,371 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se concentraron para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS ESI(+) m/z 567,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 131B

1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N,N-dimetilciclobutanamina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N,N-dimetilciclobutanamina (Ejemplo 131A) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,34 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,23 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,16 (s, 6 H) 1,80 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 413,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}-1-etilpirrolidin-3-ol

Ejemplo 132A

3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-etilpirrolidin-3-ol

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 117E, sustituyendo acetaldehído por formaldehído. MS ESI(+) m/z 629,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 132B

50 3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}-1-etilpirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-etilpirrolidin-3-ol (Ejemplo 132A) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,05 (s, 3 H) 2,13 (s, 1 H) 2,50 -2,60 (m, 2 H) 2,61 -2,72 (m, 1 H) 2,98 (s, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 6,45 (s, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 12,34 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 429 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

60 1-acetil-3-(5-{5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol

Ejemplo 133A

65 1-(3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona

A una disolución a temperatura ambiente de 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)tiazol-2-yl)pirrolidin-3-ol (Ejemplo 117D) (180 mg, 0,300 mmol) in N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió ácido acético (36 mg, 0,599 mmol), trietilamina (0,125 ml, 0,899 mmol), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (137 mg, 0,359 mmol). La reacción se agitó a 5 temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se inactivó mediante la adición de acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI (+) m/z 643,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 133B

1-acetil-3-(5-(5-cloro-2-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl)pirrolidin-3-ol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)bencil)morfolina por ácido fenilborónico, y 1-(3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)tiazol-2-yl)-3-hidroxi-pirrolidin-1-yl)etanona (Ejemplo 133A) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)tiazol-2-yl)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,02 (s, 3 H) 2,18 -2,34 (m, 2 H) 2,48 -2,54 (m, 4 H) 3,50 (s, 2 H) 3,55 -3,63 (m, 4 H) 3,64 -3,86 (m, 4 H) 20 6,74 (d, J = 25,33 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,91 -8,00 (m, 2 H) 8,32 (dd, J = 19,38, 1,98 Hz, 2 H) 12,59 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 538,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

25 3-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl} tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido

Ejemplo 134A

30 3-(5-(5-cloro-1-(4-metilfenil)sulfonyl)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl}tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido

Una disolución del Ejemplo 144B (0,026 g, 0,045 mmol) y diclorometano (0,8 ml) se enfrió a 0 °C, y ácido 35 3-cloroperoxisulfónico (70%, 0,031 g, 0,127 mmol) se añadió en 3 partes durante 2 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 75 horas. La reacción se repartió entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 1% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 604,4 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 134B

3-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl}tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 134A por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,60 -2,67 (m, 1 H), 2,82 -2,88 (m, 1 H), 3,46 -3,56 (m, 3 H), 3,84 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 6,66 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 450,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

50 N-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl) ciclobutil)-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 124, sustituyendo isocianato de fenilo por isocianato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,34 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,21 (t, 2 H) 6,90 (t, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 504,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

60 N-bencil-N'-(1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)-1,3-tiazol-2-yl) ciclobutil)urea

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 124, sustituyendo isocianato de bencilo por isocianato de etil. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 12,35 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,27 (m, 4 H) 7,23 (s, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,48 (t, 1 H) 4,23 (d, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,72 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 65 2,07 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 518,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 137

3-(5-{5-cloro-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol (Ejemplo 117E) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,70 (s, 4 H) 2,06 -2,24 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,39 -2,48 (m, 4 H) 2,56 -2,68 (m, 1 H) 2,81 -3,11 (m, 4 H) 3,63 (s, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,42 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 12,58 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 494,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

15 1-{3-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il} ciclobutanol

Ejemplo 138A

20 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

Una disolución en un vial para horno microondas de 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo 113C) (300 mg, 0,712 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml) se desgasificó mediante purga con nitrógeno durante aproximadamente 20 minutos. La disolución se trató con cianuro de cinc (167 mg, 1,424 mmol) y tetrakis(trifenilfsfina)paladio (82 mg, 0,071 mmol). La reacción se desgasificó y se volvió a presurizar con nitrógeno, y se calentó en un horno microondas Biotage Initiator durante 60 minutos a 160 °C. La reacción se trató con más cantidad de cianuro de cinc (83 mg, 0,712 mmol) y tetrakis(trifenilfsfina)paladio (41 mg, 0,035 mmol), y se calentó a 160 °C durante 30 minutos mediante irradiación de microondas. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25 a 40% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 412,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 138B

35 (Z)-5-cloro-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida

Una disolución de 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 138A (160 mg, 0,388 mmol)) en etanol (4 ml) y agua (0,33 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (54,0 mg, 0,777 mmol) y trietilamina (0,271 ml, 1,942 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 80 °C. Se añadió más cantidad de clorhidrato de hidroxilamina (10,0 mg, 0,143 mmol), y la reacción se calentó durante 1 hora a 80 °C. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50 a 70% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 445,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 138C

50 (Z)-5-cloro-N'-(1-hidroxiciclobutanocarbonilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida

Una disolución de (Z)-5-cloro-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida (Ejemplo 138B) (44 mg, 0,099 mmol), ácido 1-hidroxidociclobutanocarboxílico (12,63 mg, 0,109 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (7,57 mg, 0,049 mmol), y 4-metilmorfolina (0,038 ml, 0,346 mmol) en dimetilformamida anhidra (1 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (28,4 mg, 0,148 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 542,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 138D

60 1-(3-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutanol

Una mezcla de (Z)-5-cloro-N'-(1-hidroxiciclobutanocarbonilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida (Ejemplo 138C) (53,8 mg, 0,099 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se desgasificó durante 4 horas a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 40 a 50% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 525,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 138E

5

1-(3-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 1-(3-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutanol (Ejemplo 138D) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,49 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,70 (m, 2 H) 2,44 (m, 2 H) 1,84 -2,01 (m, 2 H); MS ESI(+) m/z 371,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

15

3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina (Ejemplo 128A) por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol (Ejemplo 117E) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,70 (s, 4 H) 1,99 -2,24 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,44 (s, 4 H) 2,61 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 2,83 -3,09 (m, 4 H) 3,60 (s, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,94 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 12,56 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 494 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 140

3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina (Ejemplo 128A) por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol (Ejemplo 126A) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,71 (s, 4 H) 2,38 (s, 3 H) 2,45 (s, 4 H) 3,45 -3,55 (m, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,72 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,94 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 12,57 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 480 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 141 1

3-(5-{5-cloro-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32, sustituyendo 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina por ácido fenilborónico, y 3-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidín-3-ol (Ejemplo 126A) por 1-(5-(5-cloro-2-yodo-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 8A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,71 (s, 4 H) 2,38 (s, 3 H) 2,47 (s, 4 H) 3,49 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,72 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 6,90 -7,11 (m, 2 H) 7,33 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,42 (t, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 16,48 Hz, 2 H) 12,60 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 480 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 142

3-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 103A-103C, sustituyendo 3-(metoximetoxi)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 117B) por 3-(5-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-3-(metoximetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54B) en el Ejemplo 103A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,07 -2,20 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,57 -2,70 (m, 1 H) 2,78 -3,08 (m, 4 H) 6,44 (s, 1 H) 6,55 (dd, J = 3,39, 2,03 Hz, 1 H) 7,56 -7,69 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 335 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 143

1-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}piridin-2-il)ciclobutanol

Ejemplo 143^a

65

1-(5-(tributylestannil)piridin-2-il)ciclobutanol

A una disolución fría (-10 °C) de 5-bromo-2-yodopiridina (3,0 g, 10,57 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (5,55 ml, 11,10 mmol, disolución 2 M en tetrahidrofurano) gota a gota durante 10 minutos. Se dejó calentar la reacción a 0 °C durante 1 h y a continuación se enfrió a -10 °C. Se añadió ciclobutano (0,792 ml, 10,57 mmol gota a gota, y la reacción se calentó a 15°C durante 1 hora para obtener una disolución homogénea. La reacción se enfrió a -78 °C (se forma un precipitado). La reacción se calentó a ~ 0 °C y se diluyó con 50 ml más de tetrahidrofurano para disolver el precipitado. La reacción se enfrió a -78 °C, y n-butil litio (4,23 ml, 10,57 mmol, 2,5 M en hexano) se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante 0,5 horas, y cloruro de tributil estaño (2,87 ml, 10,57 mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, y a continuación se inactivó mediante la adición gota a gota de una disolución acuosa saturada de bicarbonato. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 440,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 143B

1-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-il)ciclobutanol

Una disolución de 4,5-dicloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (198 mg, 0,396 mmol) (Ejemplo 128B), 1-(5-(tributylestannil)piridin-2-il)ciclobutanol (Ejemplo 143A) (260 mg, 0,593 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (19,43 mg, 0,028 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,318 ml) se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa de fluoruro de potasio (3 g de fluoruro de potasio en 6 ml de agua) y acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 16 horas y se filtró a través de tierra de diatomeas, eluyendo con acetato de etilo. El eluyente se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de disolventes de disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,0 ml) y metanol (3 ml). La disolución se calentó a 105 °C con irradiación de microondas (Biotage, Initiator) durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con dimetil sulfóxido (1 ml). La disolución resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC, columna 19 x 150 mm Atlantis Prep T3 OBD 5 m, eluyendo con un gradiente desde 5% de B en A hasta 75% de B en A durante 25 minutos, donde A es agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v y B es acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% v/v para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s a, 1H), 8,77 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,94 -7,86 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,40 -7,33 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,74 -2,61 (m, 2H), 2,46 -2,39 (m, 4H), 2,35 -2,22 (m, 2H), 2,05 -1,82 (m, 2H), 1,78 -1,61 (m, 4H); MS ESI(+) m/z 459,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 144

3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} tetrahidrotiofeno-3-ol

Ejemplo 144A

5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol

Una disolución del Ejemplo 113C (0,148 g, 0,351 mmol) y 5-(tributylestannil)tiazol (0,184 g, 0,492 mmol), en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) se desgasificó mediante purga con nitrógeno durante 5 minutos. La reacción se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,025 g, 0,35 mmol) y se calentó a 100 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) agua y salmuera (25 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema. MS ESI(+) m/z 470,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 144B

3-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidrotiofen-3-ol

Una disolución del Ejemplo 144A (0,095 g, 0,202 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con n-butil litio (2,45 M en hexanos, 0,173 ml, 0,424 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos, y dihidrotiofen-3(2H)-ona (0,033 ml, 0,384 mmol) se añadió. La reacción se agitó durante 60 minutos a -78 °C y se inactivó por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por

cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con de 1% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 572,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 144C

5

3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il}tetrahidrotiofeno-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 144B por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,39 -2,44 (m, 1 H), 2,52 -2,58 (m, 1 H), 3,04 -3,12 (m, 2 H), 3,19 -3,25 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H), 6,66 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 418,6 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 145

15

3-(1-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}-1H-pirazol-4-il)oxetan-3-ol

Ejemplo 145A

20

3-(1-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113G, sustituyendo el Ejemplo 128E por el Ejemplo 113F y oxetan-3-ona por ciclobutanona. MS ESI(+) m/z 580,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 145B

3-(1-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}-1H-pirazol-4-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113H, sustituyendo el Ejemplo 145A por el Ejemplo 113G. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 1,97 -2,08 (m, 2H), 2,14-2,25 (m,2H), 3,15-3,28 (m,2H), 3,47-3,58 (m,2H), 4,42 (s,2H), 4,85-4,94 (m,4 H), 6,96 (s, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,98 (d, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 450,0 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 146

35

3-(5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

Ejemplo 146A

40

4-(4,5-dicloro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS ESI(+) m/z 522,5 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 146B

4-(5-cloro-4-(2-(3-(4-metoxibenciloxi)oxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 144A, sustituyendo el Ejemplo 146A por el Ejemplo 113C y Ejemplo 11E por 5-(tributilestannil)tiazol. MS ESI(+) m/z 763,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 146C

55

3-(5-(5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il)tiazol-2-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11I, sustituyendo el Ejemplo 146B por el Ejemplo 11H. MS ESI(+) m/z 543,0 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 146D

1-(4-(5-cloro-4-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-(dimetilamino)etanona

65

Una disolución del Ejemplo 146C (0,048 g, 0,088 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (0,011 g, 0,102 mmol), N-metilmorfolina (0,019 ml, 0,177 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,007 g, 0,044 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,025 g, 0,133 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó con sulfato de sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS APCI(+) m/z 627,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 146E

3-(5-{5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 89C, sustituyendo el Ejemplo 146D por el Ejemplo 89B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,18 (s, 6 H), 2,54 -2,64 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,61 -3,76 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H) 4,35 (m, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 4,99 (m, 2 H), 6,57 (m, 2 H), 7,45 (bs, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 12,25 (bs, 1 H); MS ESI(+) m/z 474,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 147

3-(5-{5-cloro-2-[1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

Ejemplo 147A

(S)-(4-(5-cloro-4-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(1-metilpirrolidin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146D, sustituyendo N-metil-L-prolina por ácido 2-(dimetilamino)acético. MS ESI(+) m/z 653,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 147B

3-(5-{5-cloro-2-[1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 89C, sustituyendo el Ejemplo 147A por el Ejemplo 89B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 1,74 -1,93 (m, 3 H), 2,26 -2,36 (m, 5 H), 2,55 -2,67 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 4,87 (m, 2 H), 5,13 (m, 2 H), 6,45 (m, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 500,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

2-[4-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-N,N-dimetilacetamida

Ejemplo 148A

2-(4-(5-cloro-4-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida

Una disolución del Ejemplo 146C (0,047 g, 0,087 mmol), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,011 g, 0,091 mmol) y trietilamina (0,029 ml, 0,208 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,8 ml) se calentó hasta 75 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI(+) m/z 628,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 148B

2-[4-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 89C, sustituyendo el Ejemplo 148A por el Ejemplo 89B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,49 (m, 2 H), 2,71 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 3,27 (m, 2 H) 4,77 (m, 2 H), 4,99 (m, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 6,53 (m, 1 H), 7,45 (bs, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 12,15 (bs, 1 H); MS ESI(+) m/z 474,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

3-[5-(5-cloro-2-{1-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol

Ejemplo 149A

3-(5-{5-cloro-2-{1-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146D, sustituyendo el ácido 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico por ácido 2-(dimetilamino)acético. MS ESI(+) m/z 689,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 149B

3-[5-(5-cloro-2-{1-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 89C, sustituyendo el Ejemplo 149A por el Ejemplo 89B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,20 -2,33 (m, 1 H), 2,40 -2,53 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 3,09 -3,18 (m, 1 H), 3,22 -3,37 (m, 3 H), 3,77 -3,89 (m, 3 H), 4,29 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 4,88 (m, 2 H), 5,12 (m, 2 H), 6,45 (m, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 535,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 150

3-[5-(5-cloro-2-{1-[(1-metilpirrolidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol

Ejemplo 150A

(4-(5-cloro-4-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)tiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(1-metilpirrolidin-3-il)metanona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146D, sustituyendo el ácido 1-metilpirrolidina-3-carboxílico por ácido 2-(dimetilamino)acético. MS ESI(+) m/z 654,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 150B

3-[5-(5-cloro-2-{1-[(1-metilpirrolidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 89C, sustituyendo el Ejemplo 150A por el Ejemplo 89B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 1,98 -2,23 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,45 -2,82 (m, 6 H), 2,90 -3,00 (m, 1 H), 3,76 -3,86 (m, 2 H), 4,27 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,88 (m, 2 H), 5,13 (m, 2 H), 6,45 (m, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 500,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido

Ejemplo 151A

1-(1-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)ciclobutanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 144A, sustituyendo el Ejemplo 128B por el Ejemplo 113C. MS ESI(+) m/z 549,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 151B

3-(5-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidrotiofen-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 144B, sustituyendo el Ejemplo 151A por el Ejemplo 144A. MS ESI(+) m/z 651,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 151C

3-(5-{5-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-fe]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido

5 Una disolución del Ejemplo 151B (0,045 g, 0,069 mmol) in diclorometano (1,1 ml) se enfrió a 0 °C y ácido m-cloroperbenzoico (70%, 0,034 g, 0,139 mmol) se añadió en 3 partes durante 5 minutos a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 12% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 683,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 151D

3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)tetrahidrotiofeno-3-ol 1,1-dióxido

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 89C, sustituyendo el Ejemplo 151C por el Ejemplo 89B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,06 (m, 2 H), 2,30 (m, 2 H), 2,60 -2,72 (m, 1 H), 2,84 -2,96 (m, 1 H), 3,16 -3,28 (m, 4 H), 3,48 -3,60 (m, 2 H), 3,77 -3,85 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,91 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,31 1 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 529,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

25 N-[3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-il]-N'-fenilurea

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 124, sustituyendo isocianato de fenilo por isocianato de etilo y 3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 157C) por 1-(5-(5-cloro-2-(4-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121B). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,58 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,92 (d, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,40 (m, 4 H) 7,23 (t, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 6,93 (t, 1 H) 5,06 (d, 2 H) 4,88 (d, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 2,50 (m, 4 H) 1,72 (m, 4 H); MS ESI(+) m/z 585,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 153

35 3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1-H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}oxetan-3-amina

Ejemplo 153A

40 1-(4-metoxifenil)-N-(oxetan-3-ilideno)metanamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 112A, sustituyendo oxetan-3-ona por ciclobutanona. MS (DCI): m/z = 192,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 153B

N-(4-metoxibenzil)-3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 112B, sustituyendo 1-(4-metoxifenil)-N-(oxetan-3-ilideno)metanamina (Ejemplo 153A) por N-ciclobutilideno-1-(4-metoxifenil)metanamina (Ejemplo 112A). MS (DCI): m/z = 277,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 153C

55 N-(4-metoxibenzil)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)oxetan-3-amina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 112C, sustituyendo N-(4-metoxibenzil)-3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153B) por N-(4-metoxibenzil)-1-(tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 112B). MS ESI(+) m/z 567,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 153D

3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)-N-(4-metoxibenzil)oxetan-3-amina

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 112D, sustituyendo N-(4-metoxibenzil)-3-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153C) por

N-(4-metoxibencil)-1-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 112C). MS ESI(+) m/z 661,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 153E

5 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 121A, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)-N-(4-metoxibencil)oxetan-3-amina (Ejemplo 153D) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(4-metoxibencil)ciclobutanamina (Ejemplo 112D). MS ESI(+) m/z 541,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 153F

15 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153E) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,36 (s, 1 H) 8,27 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 4,96 (d, 2 H) 4,65 (d, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,24 (s, 2 H); MS ESI(+) m/z 387,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 154

25 N-(3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}oxetan-3-il)acetamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 122, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153F) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121B). RMN ¹H (400 MHz, DM-SO-d₆) ppm 12,38 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 8,27 (s, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 6,75 (d, 1 H) 5,03 (d, 2 H) 4,83 (d, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 1,98 (s, 3H); MS ESI(+) m/z 429,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

35 N-(3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} oxetan-3-il)-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 124, sustituyendo isocianato de fenilo por isocianato de etilo y 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153F) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121B). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,37 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,40 (d, 2 H) 7,23 (t, 2 H) 6,93 (t, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 5,04 (d, 2 H) 4,88 (d, 2 H) 3,89 (s, 3H); MS ESI(+) m/z 506,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

45 N-(3-{5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} oxetan-3-il)urea

Ejemplo 156A

50 1-(3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-il)urea

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129A, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153E) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121A). MS ESI(+) m/z 584,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 156B

60 1-(3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-il)urea

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 1-(3-(2-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-il)urea (Ejemplo 156A) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,37 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 5,92 (s, 2 H) 4,99 (d, 2 H) 4,78 (d, 2 H) 3,89 (s, 3H); MS ESI(+) m/z 430,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 157

3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-amina

5 Ejemplo 157A

3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)-N-(4-metoxibencil)oxetan-3-amina

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 112D, sustituyendo N-(4-metoxibencil)-3-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 153C) por N-(4-metoxibencil)-1-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)ciclobutanamina del Ejemplo 112C y 4,5-dicloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo 128B) por 4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina del Ejemplo 113C. MS ESI(+) m/z 740,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 157B

3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-1-5-il)oxetan-3-amina

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 121A, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)-N-(4-metoxibencil)oxetan-3-amina (Ejemplo 157A) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(4-metoxibencil)ciclobutanamina (Ejemplo 112D). MS ESI(+) m/z 620,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 157C

3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47B, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 157B) por 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 47A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,57 (s, 1 H) 8,33 (d, 2 H) 7,94 (d, 2 H) 7,41 (d, 2 H) 7,04 (d, 1 H) 4,98 (d, 2 H) 4,66 (d, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 3,27 (m, 2 H) 2,50 (m, 4 H) 1,77 (m, 4 H); MS ESI(+) m/z 466,0 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 158

N-[3-(5-{5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-il]acetamida

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 122, sustituyendo 3-(2-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-5-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 157C) por 1-(5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanamina (Ejemplo 121B). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,63 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 8,35 (d, 2 H) 8,01 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 5,05 (d, 2 H) 4,84 (d, 2 H) 3,89 (bs, 2 H) 2,75 (m, 4 H) 1,98 (s, 3 H) 1,81 (m, 4 H); MS ESI(+) m/z 508,1 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 159

1-(5-{5-cloro-2-[(1E)-3-pirrolidin-1-ilprop-1-enil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

50 Ejemplo 159A

(E)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)pirrolidina

55 Una disolución de (E)-2-(3-cloroprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 g, 4,94 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con carbonato de potasio (1,366 g, 9,88 mmol) y pirrolidina (0,531 ml, 6,42 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar el compuesto del título. MS ESI(+) m/z 238,2 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 159B

(E)-5-(5-cloro-2-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-enil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45A sustituyendo el Ejemplo 159A por ácido 2-(terc-butoxi-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico. MS ESI(+) m/z 613,1 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 159C

(E)-1-(5-(5-cloro-2-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-enil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-2-il)ciclobutanol

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 52D, sustituyendo el Ejemplo 159B por el Ejemplo 52C. MS ESI(+) m/z 569,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 159D

- 10 1-(5-{5-cloro-2-[(1E)-3-pirrolidin-1-ilprop-1-enil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45C, sustituyendo el Ejemplo 159C por el Ejemplo 45B. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) ppm 2,00 -2,09 (m, 2 H), 2,15 -2,24 (m, 2 H), 2,40 -2,51 (m, 3 H), 2,69 -2,79 (m, 3 H), 3,16 -3,20 (m, 2 H), 3,63 -3,68 (m, 2 H), 4,03 (d, 2 H), 6,38 -6,50 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 415,0 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplo 160

- 20 1-{5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

Ejemplo 160^a

4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina por 5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. MS ESI(+) m/z 308,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 160B

- 30 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tiazol

- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Ejemplo 160A) por 5-cloro-4-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo 1D). MS ESI(+) m/z 471,0 [M+H]⁺.
- 35

Ejemplo 160C

5-(6-yodo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol

- 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo 2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)-5-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tiazol (Ejemplo 160B) por 5-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 1E). MS ESI(+) m/z 597,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 160D

1-{5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol

- A una disolución agitada a temperatura ambiente de 5-(6-yodo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(1-(metoximetoxi)ciclobutil)tiazol (Ejemplo 160C) (60 mg, 0,10 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (25,0 mg, 0,120 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato (1,0 ml) seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (7,02 mg, 10,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas y a continuación se inactivó por adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 ml), y disolución acuosa de HCl 4 molar (0,5 ml). Se calentó la reacción hasta 60 °C durante 2 horas y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 normal (1 ml), y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~7 con una disolución acuosa de HCl al 10%. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se trituroó con dietil éter para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,76 -2,08 (m, 2 H) 2,31 -2,45 (m, 2 H) 2,54 -2,66 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 6,62 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 12,58 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 353 (M+H)⁺.
- 50
- 55
- 60

65

Ejemplo 161

1-[5-(6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 160D, sustituyendo (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,88 -2,04 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,31 -2,46 (m, 6 H) 2,57 (d, J = 7,46 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 12,88 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 475 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 162

1-(5-{6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 160D, sustituyendo ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,81 -2,04 (m, 2 H) 2,12 -2,28 (m, 3 H) 2,28 -2,45 (m, 4 H) 2,54 -2,67 (m, 2 H) 3,04 -3,30 (m, 6 H) 6,60 (s, 1 H) 7,06 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 12,57 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 447 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 163

1-{5-[6-(4-morfolin-4-ilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 160D, sustituyendo ácido 4-morfolinofenilborónico por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,85 -2,05 (m, 2 H) 2,26 -2,46 (m, 2 H) 2,53 -2,69 (m, 2 H) 3,12 -3,27 (m, 4 H) 3,58 -3,86 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 12,58 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

1-(5-{6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 160D, sustituyendo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,79 -2,18 (m, 2 H) 2,29 -2,46 (m, 6 H) 2,53 -2,75 (m, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,56 -3,75 (m, 4 H) 6,62 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 8,33 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 12,77 (s, 1 H); MS ESI(+) m/z 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

Este ejemplo describe los ensayos que se pueden utilizar para identificar compuestos que tienen actividad quinasa.

45 Para determinar la actividad Aurora B de compuestos representativos de la invención, la enzima activa Aurora B (restos recombinantes 1-344) e INCENP (proteína de fusión GST recombinante (Upstate)) se incubaron en pocillos de una placa de 384 pocillos con histona H3 biotinilada en los restos peptídicos 1-21 (Upstate), ATP 1 mM, y varias concentraciones de inhibidores en un tampón HEPES, pH 7,4 que contienen MgCl₂, ortovanadato de sodio, y Triton X-100. Tras 1 hora, la reacción se detuvo con EDTA y la anti-fosfo-histona H3 criptato de europio (Cis-Bio) y SA-APC (Phycolink, Prozyme) se añadió para detectar el fosfopéptido. La cantidad de fosforilación se determinó mediante el índice de fluorescencia resuelta por el tiempo entre la señales a 665 nm y a 615 nm. Se calcularon los CI₅₀ mediante un ajuste exponencial de los valores de inhibidor para concentraciones del inhibidor mediante el uso del programa informático Assay Explorer.

55 Para determinar la actividad Aurora A y C de compuestos representativos de la invención, la enzima activa Aurora A o C se incubó en pocillos de una placa de 384 pocillos con sustrato-2 STK biotinilado (Upstate), ATP 1 mM, y varias concentraciones de inhibidores en un tampón Hepes, pH 7,4 que contienen MgCl₂, ortovanadato de sodio, y Triton X-100. Tras 1 hora, la reacción se detuvo con EDTA, y anticuerpo anti-fosfo-histona criptato de europio (Upstate) y SA-XL665 (Upstate) se añadieron para detectar el fosfopéptido. La cantidad de fosforilación se determinó mediante el índice de fluorescencia resuelta por el tiempo entre la señales a 665 nm y a 615 nm. Se calcularon los CI₅₀ mediante un ajuste exponencial de los valores de inhibidor para concentraciones del inhibidor mediante el uso del programa informático Assay Explorer.

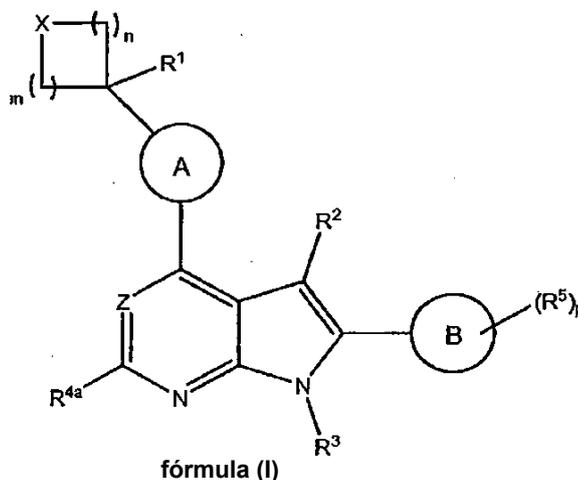
65 Para determinar la actividad de las diferentes quinasas, se utilizó el ensayo in vitro homogéneo de quinasa resuelta en el tiempo (HTRF). (Mathis, G., HTRF(R) Technology. J Biomol Screen, 1999. 4(6): p. 309-314; Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pernell, John S. Major and Gerard Mathis, Drug Discovery Today, 1998, 3, 333-342).

5 Por ejemplo, para KDR, 7 ng/pocillo de enzima purificada (His6-KDR 789-1354, MW 63 kD) se mezcló con sustrato N-biotinilado 0,5 mM (Biotin-Ahx-AEEEEYFFLA-amida (SEQ. ID. 1)), varias concentraciones de inhibidor en el tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM, volumen final 40 l), ATP (conc. final 1 mM) en una placa de 384 pocillos de color negro. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición de una disolución tamponada con EDTA (concentraciones finales aproximadas: EDTA 30 mM, BSA al 0,1%, Triton X-100 al 0,1% y KF 0,24 M), y una disolución de agentes de revelado (para obtener 0,084 ng/pocillo de estreptavidina-XL-665 (Cis-Bio) y 6,5 ng/pocillo de mAb dirigido contra fosfotirosina PT66-K criptato de europio) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción inactivada se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se leyó en un detector de fluorescencia resuelta por tiempo (In Vision, Perkin-Elmer) a 620 nm y 665 nm secuencialmente con excitación. La relación entre la señal a 620 nm y a 665 nm se utilizó en el cálculo de la CI₅₀.

15 Para determinar la inducción de poliploidía en las células H1299 (carcinoma de pulmón no microcítico humano), NCI-H1299 se sembró (4K/pocillo) en placas de cultivo de 96 pocillos (calidad para cultivo tisular, color negro), fondo plano transparente) incubadas durante toda la noche para producir la adherencia entre células y placas. Se añadieron los inhibidores a concentraciones variables en pocillos duplicados que contenían células y medios de cultivo (RPMI 1640, suero de feto de ternera al 10%) y se incubaron a 37° C durante 48 horas. A continuación, las placas se lavaron con PBS y las células adherentes se fijaron por incubación con formalina al 3% durante 1 hora. Tras lavar cuatro veces con PBS, las células se tiñeron a continuación con Hoechst y se sometieron a análisis de alto contenido en fluorescencia (360 i/460e) por microscopía para determinar el efecto de los inhibidores sobre el tamaño del núcleo. Se definieron las células poliploides (>4N) como las que tenían un área de núcleo > 750 μ². La potencia se expresó como la concentración de inhibidor necesaria para inducir poliploidía en el 15% de las células (EC15) y se calculó por análisis mediante mínimos cuadrados del log de la dosis frente a la respuesta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



donde

- 5
- 10 A es heteroarilo,
B es arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, o $-\text{CH}=\text{CH}-$; X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^8$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{SO}_2-$; Z es $\text{C}-\text{R}^{4b}$ o N;
m es 0, 1, o 2; n es 1 o 2;
p es 0, 1, 2, 3, o 4;
R¹ es halógeno, $-\text{OR}^9$, o $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;
- 15 R² y R³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈, donde el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$, y $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$;
R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, nitro, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, o $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$;
- 20 R⁵ es R⁶, nitro, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^e$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{SR}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, o $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{NR}^d$;
- 25 R⁶ es alquilo C₁₋₈, arilo, o heterociclilo, donde el sustituyente alquilo R⁶ C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R⁷, halógeno, ciano, nitro, $-\text{OR}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^h$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
- 30 alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, $-\text{OR}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{NR}^k\text{R}^l$,
 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^k$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^l$, $-\text{SR}^j$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{SO}_2\text{R}^j$, y $-\text{SO}_2\text{NR}^k\text{NR}^l$; R⁷ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₈, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, $-\text{OR}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^l$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{NR}^k\text{R}^l$,
 $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^l$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^k$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^l$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^l$, $-\text{SR}^j$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{SO}_2\text{R}^j$, y $-\text{SO}_2\text{NR}^k\text{NR}^l$;
- 35 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, o $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-8}$;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo, donde alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con alquilo $-\text{Oalquilo C}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo C}_{1-8}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-8}$, y donde R⁹ del anillo de fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con $-\text{Oalquilo C}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo C}_{1-8}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-8}$; R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- 40 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^m$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$. R^a, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-8})$, y $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-8})_2$;
- 45 R^b y R^c, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, NH_2 , $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-8})$, y $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-8})_2$;
- 50 R^d, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo,

heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

5 R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

10 R^g, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

15 R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

20 R^j, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

25 R^k y R^l, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

30 R^m y Rⁿ, en cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, fenilo, o bencilo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde A es tiazolilo, piridinilo, o pirrolilo.

35 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es -CH₂-o -NR⁸-y m es 1 y n es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R² es hidrógeno.

40 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde B es fenilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazilo, pirrolilo, imidazilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, o isotiazolilo.

45 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde B es indolilo, isoindolilo, indazolilo, isoindazolilo, quinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, isoindolinilo, indolinilo, o pirazolo[1,5-a]piridina.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R³ es hidrógeno.

50 8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, o alquilo C₁₋₄.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -OH o NH₂.

55 10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es flúor.

60 11. El compuesto de la reivindicación 5, donde B está sustituido con R⁵ y p es 1, donde R⁵ es alquilo C₁₋₈, donde el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R⁷, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R⁹, y -C(O)NR^bRⁱ, donde R⁷ es heterociclilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -OR^j, o -NR^kR^l, donde R⁹, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈.

12. El compuesto de la reivindicación 5, donde B está sustituido con R⁵ y p es 1, donde R⁵ es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halógeno, -OR^j, o -NR^kR^l, donde R^j, R^k, y R^l se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈.

65

13. El compuesto de la reivindicación 5, donde B está sustituido con R⁵ y p es 1, 2, o 3, y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₄, OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -SO₂R^c, o -SO₂NR^cNR^d; R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, arilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en

- 1-({5-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-fluoro-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 5-cloro-4-[2-[1-(metoximetoxi)ciclobutil]-1,3-tiazol-5-il]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina;
 1-({5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 5-cloro-4-[2-(1-metoxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina;
 1-({5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-fluoro-2-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-fluoro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 3-({5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;
 3-({5-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;
 1-({5-cloro-2-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[1-(2-dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol-3-ol;
 ácido 4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il})benzoico;
 1-({5-cloro-2-(1-{2-[ciclopropil(metil)amino]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 5-cloro-4-(2-{3-[(4-metoxibenzil)oxi]oxetan-3-il}-1,3-tiazol-5-il)-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina;
 3-({5-cloro-2-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;
 1-({5-cloro-2-(5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 N~1~(4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il})fenil)-N-2,N~2~-dimetilglicinamida;
 1-({5-cloro-2-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[4-[(dimetilamino)metil]-3-fluorofenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzil)pirrolidin-3-ol};
 1-({5-cloro-2-[3-fluoro-4-[(3-fluoropirrolidin-1-il)metil]fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[3-fluoro-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[4-[(ciclopropil(metil)amino)metil]-3-fluorofenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[3-fluoro-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-3-fluoroplieny]l)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 ácido 3-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il})benzoico;
 ácido 4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il})fenil)acético;
 ácido 4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-1-il)acético;
 1-({5-cloro-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(2-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(3-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(2-metoxifenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(3-fluorofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(3-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-({5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 N~1~(4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-3-metilfenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida;
 N~1~(4-({5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-2-metoxifenil)-N~2~,N~2~-dimetilglicinamida;

- 1-[5-[5-cloro-2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutanol;
 3-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]benzonitrilo;
 1-(5-[5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol
 ;
- 5 1-[5-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 3-(5-[5-fluoro-2-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)azetid-3-ol;
 1-(5-[5-cloro-2-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-(5-[5-cloro-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 10 1-[5-(5-cloro-2-(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutanol;
 N~1~(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-fluorofenil)-N~2~,N~2~-dime
 tilglicinamida;
 N~1~(3-cloro-4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil)-N~2~,N~2~-dime
 15 tilglicinamida;
 N~1~(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilfenil)-N~2~,N~2~-dime
 tilglicinamida;
 N~1~(2-cloro-4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil)-N~2~,N~2~-dime
 20 tilglicinamida;
 N~1~(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorofenil)-N~2~,N~2~-dim
 etilglicinamida;
 1-[5-(5-fluoro-2-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]cicl
 obutanol;
 2-(4-[5-fluoro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-1-il)-N-(metilsulfonil)ac
 25 etamida;
 1-[5-(5-cloro-2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol
 -2-il]ciclobutanol;
 N~1~(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-metoxifenil)-N~2~,N~2~-di
 metilglicinamida;
 30 1-(5-[5-cloro-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-(5-[5-cloro-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-(5-[5-cloro-2-[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-(4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 35 1-[5-(5-fluoro-2-{1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il
]ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-3-fluorofenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobuta
 40 nol;
 4-(4-[5-cloro-4-[2-(1-hidroxiciclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzil)piperazin-2-ona;
 1-[5-[5-cloro-2-(4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclo
 butanol;
 1-(5-[5-cloro-2-(3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)
 45 ciclobutanol;
 1-[5-[5-cloro-2-(3-fluoro-4-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil]fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclo
 butanol;
 1-[5-(5-cloro-2-{3-fluoro-4-[(2-metilpiperidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-thiazol-2-il]ciclobutanol
 ;
- 1-(5-[5-cloro-2-[3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 50 1-[5-(5-cloro-2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-[5-cloro-2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-(5-[5-cloro-2-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-(5-[5-cloro-2-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[5-(5-cloro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 55 3-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetid-3-ol;
 1-[5-(5-cloro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-[5-fluoro-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[5-(5-fluoro-2-quinolin-6-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 60 1-(5-[5-fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 3-[5-(5-fluoro-2-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetid-3-ol;
 3-[5-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]azetid-3-ol;
 3-(5-[2-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)azetid-3-ol;
 3-(5-[5-fluoro-2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)azetid-3-ol;
 65 3-[5-(5-fluoro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetid-3-ol;
 3-[5-(2-[4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetid-3-ol;

- 3-[5-(5-fluoro-2-[4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]azetidid-3-ol;
3-[5-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilazetidid-3-ol;
1-(5-[5-cloro-2-[1-(1,4-dioxan-2-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ci
clobutanol;
5 1-(5-[5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobut
anol;
1-[5-[5-fluoro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutanol;
1-[5-[2-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutanol;
3-(5-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol;
10 3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
1-(5-[2-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
1-[5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N-(4-metoxibenzil)a
mina;
15 1-[1-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-4-il]ciclobutanol;
5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[1-(2-morfolin-4-ilettil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
5-cloro-4-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-2-[1-(2-pirrolidin-1-ilettil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirrolidin-3-ol;
20 3-(5-[5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol;
1-(5-[5-fluoro-2-[2-(4-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)ciclob
utanol;
1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutanamina;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)acetamida;
25 N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutil)benzamida;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N'-etilurea;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)metanosulfonamida;
3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilazetidid-3-ol;
3-(5-[5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidid-3-ol;
30 1-(1-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-4-il]-1H-pirazol-4-il)ciclobutanol;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutil)urea;
N'-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N,N-dimetilurea;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N,N-dimetilamina;
3-[5-[5-cloro-2-(1
-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]-1-etilpirrolidin-3-ol;
35 1-acetil-3-(5-[5-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol;
3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]tetrahidrotiofeno-3-ol-1,1-dióxido;
N-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil)-N'-fenilurea;
N-bencil-N'-(1-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il] ciclobutil)urea;
3-(5-[5-cloro-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol;
40 1-[3-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutanol;
3-(5-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-ol;
3-(5-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidid-3-ol;
3-(5-[5-cloro-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)-1-metilazetidid-3-ol;
3-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirrolidin-3-ol;
45 1-(5-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-4-il]piridin-2-il)ciclobutanol;
3-[5-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]tetrahidrotiofeno-3-ol;
3-(1-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-4-il)oxetan-3-ol;
3-(5-[5-cloro-2-[1-(N,N-dimetilglicil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)oxetan-
3-ol;
50 3-(5-[5-cloro-2-[1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-
ol;
2-[4-[5-cloro-4-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-N,N-d
imetilacetamida;
3-[5-(5-cloro-2-[1-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il
)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
55 3-[5-(5-cloro-2-[1-[(1-metilpirrolidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol
-2-il]oxetan-3-ol;
3-(5-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)tetrahidrotiofeno-3-ol
1,1-dióxido;
60 N-[3-(2-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il)oxetan-3-il]-N'-fenilurea;
3-[2-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-amina;
N-(3-[2-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-il)acetamida;
N-(3-[2-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-il)-N'-fenilurea;
N-(3-[2-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il] oxetan-3-il)urea;
65 3-(2-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il)oxetan-3-amina;
N-[3-(2-[5-cloro-2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il)oxetan-3-il]acetamida;

- 1-(5-{5-cloro-2-[(1E)-3-pirrolidin-1-ilprop-1-enil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-{5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il} ciclobutanol;
 1-[5-(6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-{6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 5 1-{5-[6-(4-morfolin-4-ilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}ciclobutanol; y
 1-(5-{6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol.
15. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable del mismo.