

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 270**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10757878 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2473510**

54 Título: **Inhibidores de JAK2 y su uso para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas y cáncer**

30 Prioridad:

03.09.2009 US 239501 P

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

09.10.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**PURANDARE, ASHOK V.;
GREBINSKI, JAMES W.;
HART, AMY;
INGHRIM, JENNIFER;
SCHROEDER, GRETCHEN y
WAN, HONGHE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 505 270 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de JAK2 y su uso para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas y cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son útiles como agentes anticancerosos/antiproliferativos. La presente invención también se refiere a un procedimiento de uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes de la invención

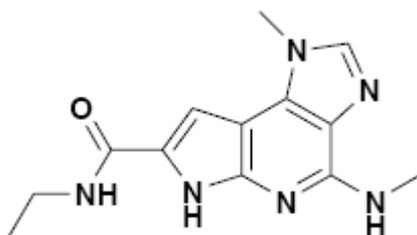
10 Los esfuerzos para identificar nuevas estrategias terapéuticas para la enfermedad *Ph* (-) mieloproliferativa se han reforzado por las observaciones de la activación constitutiva de la ruta de señalización de JAK-Stat en pacientes con MPD. En particular, se ha observado una mutación simple de valina a fenilalanina en el resto 617 (JAK2-V617F) en JAK2 en la mayoría de los pacientes de PV (95%), ET (50-60%) y PMF (50-60%) (Tabla 2, Kralovics y col., 2005; Baxter y col., 2005; Tefferi y col., 2005). La mutación V617F reside en la región del gen *JAK2* que codifica el dominio pseudocinasa que se cree que funciona como un dominio autoinhibidor para regular la actividad tirosina-cinasa de JAK2. También se observan con menor frecuencia (<5% en PV y ET) mutaciones en el exón 12 de JAK2 que también da como resultado una actividad cinasa de JAK2 constitutiva y son mutuamente exclusivas con lesiones en JAK2V617F (Pardanari y col., 2007; Scott y col., 2007). JAK2 es un miembro de una familia de tirosina-cinasas no receptoras que también incluye JAK1, Tyk2 y JAK3 y funcionan como mediadores de la señalización de receptores de citocinas (para una revisión véase Murray, 2007). Tras una unión de citocina a su receptor afín, los miembros de la familia JAK de unión al receptor se activan y fosforilan un STAT, un factor de transcripción latente, que tras la fosforilación mediada por JAK experimenta dimerización y traslocación hacia el núcleo para regular la expresión génica. Estudios genéticos y bioquímicos han establecido combinaciones distintas de acoplamiento de un miembro de la familia JAK con un receptor individual de citocina. Por ejemplo, el acoplamiento del receptor de eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO) y factor estimulador de colonias de granulocitos (GM-CSF) da como resultado una activación de JAK2 predominante para mediar la señalización corriente abajo. De acuerdo con la patofisiología de MPD asociada con la mutación JAK2-V617F, estas citocinas promueven la diferenciación y la expansión de los tipos celulares PV, ET y PMF subyacentes, respectivamente. A diferencia de otros sucesos de activación genética, la expresión de JAK2-V617F no es suficiente para promover la transformación en sistemas de modelos basados en células y se ha demostrado que requiere la co-expresión de los receptores de citocinas tipo I, resaltando una co-dependencia funcional importante de la interacción del receptor JAK-citocina (Lu y col., 2005). De forma interesante, se han identificado mutaciones de activación en el receptor TPO (MLP, sustitución de triptófano por leucina en el resto 515) en pacientes con MPD afligidos con PMF y ET negativas en JAK2-V617F (5% y 1% respectivamente), dando como resultado la activación constitutiva de JAK2-Stat (Pikman y col., 2006). Estas observaciones indican que la transducción de señal de JAK-Stat puede activarse a través de la mutación en MPD en múltiples puntos de la ruta de una manera mutuamente exclusiva y sugiere la posible presencia de mutaciones adicionales de la ruta en MPD JAK2 - V617F y MPL-W515L negativo.

40 La importante validación de la señalización de JAK2 como un accionador de MPD *Ph* (-) emergió de modelos de roedor en los que la señalización del mutante JAK2-V617F se reconstituyó en el compartimento hematopoyético de células madre. Varios laboratorios demostraron que la transducción viral de JAK2-V617F en médula ósea de ratón y la reimplantación posterior en los ratones receptores reconstituyó varios aspectos de la MPD humana (Wernig y col., 2006, Lacout y col., 2006, Bumm y col., 2006, Zaeleskas y col., 2006). Estas características incluían hematocrito elevado, esplenomegalia de hematopoyesis extramedular, granulocitosis y fibrosis de la médula ósea todo ello también se manifiesta en policitemia vera. De forma interesante, a diferencia de la afección humana, no se observó trombocitosis en estos modelos murinos y se sugirió que era atribuible a acontecimientos genéticos secundarios que contribuyen a la expansión plaquetaria (Wernig y col., 2006). Una reconstrucción similar de la mutación del receptor TPO (MPL-W515L) en médula ósea de roedores dio como resultado una enfermedad mieloproliferativa con un comienzo más rápido que en animales JAK2-V617F que era reminiscente de la mielofibrosis primaria incluyendo esplenomegalia, hepatomegalia y fibrosis de la reticulina de médula ósea (Pikman y col., 2006). También a diferencia del modelo JAK2-V617F, ratones que expresan MPL-W515L presentaban trombocitosis dramática que quizás indicaba una función más dominante de la activación del receptor en comparación con JAK2-V617F en la expansión de este linaje. Sin embargo, estas observaciones enfatizan colectivamente el papel de MPL-W515L y JAK2-V617F como mutaciones de dirección subyacentes en la progresión de la MPD humana.

55 Una cuestión clave para la base genética de MPD es el papel de acontecimientos genéticos adicionales que contribuyen a la progresión de la enfermedad aparte de JAK2 y MPL. Varias líneas de evidencias sugieren modificaciones genéticas adicionales en la progresión de la enfermedad MPD. De hecho, la recombinación mitótica sucede con frecuencia en pacientes con MPD para generar dos alelos JAK2-V617F, indicando una selección de clones celulares homocigotos para la cinasa mutada (Levine y col., 2005). En este sentido, sería importante desarrollar animales knock-in en JAK2-V617F condicionales y determinar las consecuencias fenotípicas del homocigoto contra carga JAK2-V617F de heterocigoto. Adicionalmente, existe evidencia de un alelo de la línea germinal heredada que precede y predispone pacientes a adquirir JAK2-V617F (Goerttler y col., 2005; Levine y col.,

2006) así como la pérdida de la región cromosómica 20q en algunos pacientes con MPD. Aunque se observa clínicamente la conversión de MPD a AML a niveles moderados y se observan traslocaciones cromosómicas de activación de JAK en leucemia, los datos epidemiológicos sugieren que es cuestionable que JAK2-V617F sea un conductor genético en este contexto lo que sugiere que son necesarias modificaciones genéticas adicionales para la transformación leucémica total (Theocharides y col., 2007). A pesar de las presentes observaciones, la inhibición de JAK2 con inhibidores de moléculas pequeñas es suficiente para modular la progresión de la enfermedad en modelos animales preclínicos lo que sugiere que la activación de JAK2 es suficiente para el mantenimiento de MPD (Paradani y col., 2007). Será importante identificar estas modificaciones genéticas adicionales y descifrar cómo contribuyen estos cambios genéticos a la progresión de la enfermedad de PV, ET y PMF en el contexto de JAK2-V617F y MPL-W515L. También será importante aplicar estrategias para identificar si otros componentes de la ruta de JAK2 están mutados en pacientes de MPD no asociados con la adquisición de JAK2-V617F, el exón 12 de JAK2 o mutaciones de MPL-W515L.

La publicación de patente WO2006/122137 desvela compuestos que son útiles como inhibidores de IKK. El Ejemplo N.º A171 desvela el compuesto de fórmula

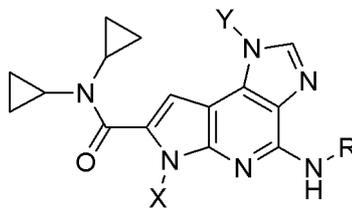


que se encontró que tenía una débil actividad frente a JAK2 en el ensayo que se describe más adelante en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos.

De acuerdo con la presente invención, se divulgan compuestos de fórmula I



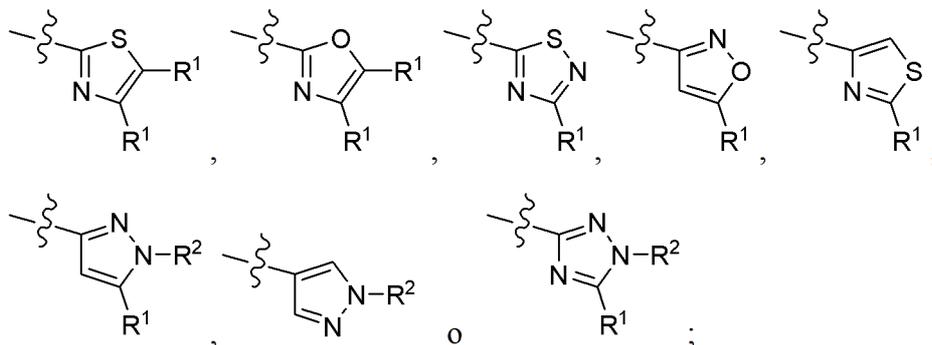
(I)

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

Y es alquilo C₁₋₄;

X es alquilo C₁₋₄;

R es



cualquiera de los cuales está opcionalmente condensado con un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre NR³ o S, estando dicho carbociclo o heterociclo condensado opcionalmente sustituido con 0-3 R¹.

- 5 R¹ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, NR^aR^a, COOR^b, SO₂-alquilo C₁₋₄, C(O)R^d, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, furanilo, tetrahidropiranilo o piridinilo;

R² está ausente, es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, C(O)O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, o tetrahidropiranilo;

R³ está ausente, es H, o C(O)O-alquilo C₁₋₄;

- 10 R^a es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, tetrahidropiranilo o dioxotetrahidrotiofenilo;

R^b es H o alquilo C₁₋₆;

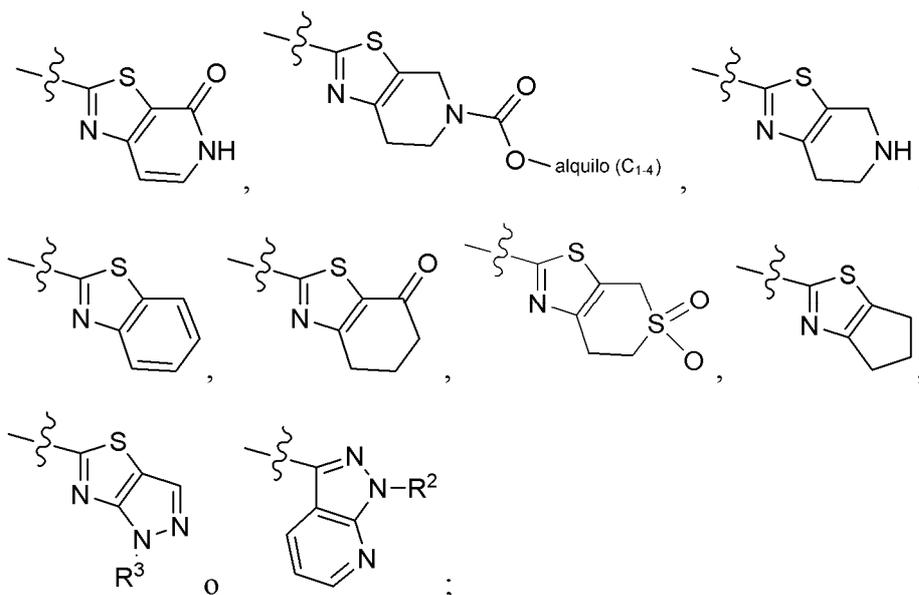
R^c es H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂-alquilo C₁₋₄, o morfolinilo o piperazinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄;

- 15 R^d es alquilo C₁₋₆, o azeridinilo, azetidínulo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxidiotiomorfolinilo o tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^e; y

R^e es H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, NHC(O)-alquilo C₁₋₄, morfolinilo, OC(O)-alquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, o O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄.

Otra realización son compuestos de Fórmula (I), en la que:

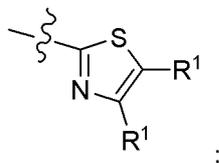
- 20 R es



cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 R¹.

Otra realización son compuestos de Fórmula (I), en la que

R¹ es



5

R¹ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, COOR^b, SO₂-alquilo C₁₋₄, C(O)R^d, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, o piridinilo;

R^a es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, tetrahidropirano o dioxotetrahidrotiofenilo;

10 R^b es H o alquilo C₁₋₆;

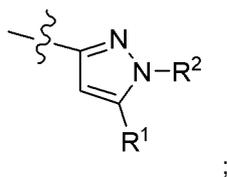
R^c es H, halo, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄ o morfolinilo;

R^d es alquilo C₁₋₆, o azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o dioxidotiormofolinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^e;

R^e es H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, NHC(O)-alquilo C₁₋₄ o morfolinilo.

15 Otra realización son compuestos de Fórmula (I), en la que:

R es



R¹ es H, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, COOR^b, C(O)R^d, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e o furanilo;

20 R² es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, SO₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, o tetrahidropirano;

R^a es H, o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^e;

R^b es H o alquilo C₁₋₆;

R^c es H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂-alquilo C₁₋₄, o morfolinilo o piperazinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄;

5 R^d es alquilo C₁₋₆ o morfolinilo, piperazinilo o dioxidiotiomorfolinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^e;
y

R^e es H, alquilo C₁₋₄, CN, OH, NHC(O)-alquilo C₁₋₄ o morfolinilo.

Otra realización son compuestos de Fórmula (I), en la que:

R es



10 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c; y

R² es alquilo C₁₋₆.

Otra realización son compuestos de Fórmula (I), en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los compuestos ejemplificados.

15 En otra realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un procedimiento para tratar trastornos proliferativos y/o cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un procedimiento de tratar enfermedades mieloproliferativas, tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria, tumores sólidos del páncreas, la próstata, el pulmón, cabeza y cuello, mama, colon, ovario, cáncer gástrico así como otros tipos de tumores que incluyen mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, mastocitosis sistémica y tumores hematológicos y leucemia linfocítica aguda.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades proliferativas y/o cáncer comprendiendo administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso, en combinación con uno o más agentes anticancerosos o agentes antiproliferativos diferentes y/u otros agentes, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia para tratar un trastorno proliferativo y/o cáncer.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I de la presente invención para la fabricación del medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo y/o cáncer.

45 **Definiciones**

Las siguientes son definiciones de términos que pueden usarse en la presente memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a un grupo o término por toda la presente memoria descriptiva individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

5 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o en forma de formas isoméricas separadas. Los presentes
10 compuestos pueden aislarse de forma ópticamente activa o racémica. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se incluyen todos las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

15 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo denominado no se exceda y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Si un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Los dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento,
20 son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R³, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R³ y R³ en cada caso se selecciona independientemente a partir de la definición de R³. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan
25 como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace en un sustituyente para cruzar un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una formulada determinada,
30 entonces dicho sustituyente puede unirse por cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxido de hidrógenos) para producir otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se considera que incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N → O).
35

Como se usa en el presente documento, los términos "alquilo" o "alquileno" pretenden incluir grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo (o alquileno) C₁₋₁₀", pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C_{1-C₆}" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de modo que uno o más de sus hidrógenos se reemplazan por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.
45

"Alquenilo" o "alquenileno" pretenden incluir cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo (o alquenileno) C₂₋₆" pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.
50

"Alquinilo" o "alquinileno" pretenden incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo (o alquinileno) C₂₋₆", pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.
55

"Halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillos mono-, bi- o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₁₀ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo

- incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende significar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, que puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o puede ser aromático. Los ejemplos de dichos
- 5 carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos
- 10 puenteados en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando el término "carbociclo" se usa, pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se puentea un anillo, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.
- 15 El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.
- El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido,
- 20 arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, ariloxi, arilalquilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquilitio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcocarbonilo, alquilitio, ariltio, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede estar adicionalmente sustituido con hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo o arilalquilo.
- 25 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un anillo que contiene al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.
- Como se usan en el presente documento, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo", "sistema heterocíclico" o
- 30 "grupo heterocíclico" pretenden indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros estable o un anillo heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros estable que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado a un anillo benceno. Los heteroátomos de
- 35 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo y átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar
- 40 sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.
- 45 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilino, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilino, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizilino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo,
- 50 isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizilino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.
- 60 Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo,

oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos de anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

En otra realización, los heterociclos incluyen, pero sin limitación, piridilo, piridinilo, isoxazilo, isoquinolinilo, tienilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indanonilo, piperazinilo, piranilo o pirrolilo.

También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un heteroátomo en el miembro de anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, si se indica). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse (es decir, N → O y S(O)_p). Debe apreciarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. También se incluyen los anillos puenteados en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo se puentea, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

La expresión "anillo carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a anillos hidrocarburo saturados, parcialmente saturados o insaturados mono o bicíclicos estables que contienen 3-12 átomos. Particularmente, estos incluyen un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, dihidroindenilo y tetrahidronaftilo. La expresión "opcionalmente sustituido" en lo que respecta a "anillo carbocíclico" o "carbociclo" en el presente documento indica que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo sustituibles con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente a di[alquilamino]), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido (preferiblemente alquil amido inferior), alcóxialquilo (preferiblemente un alcóxif[alquilo inferior]), alcóxicarbonilo (preferiblemente un alcóxicarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferiblemente un alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo en el aislamiento o la purificación de los compuestos de esta invención.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la materia.

Los compuestos para la fórmula I pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro ácido, bromuro ácido, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y diversos otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la materia.

Además, pueden formarse iones bipolares ("sales internas").

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Muy particularmente incluye las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Generalmente pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado de otra manera empleado.

Debe entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula I están también dentro del alcance de la presente invención. Se conocen generalmente en la técnica procedimientos de solvatación.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para resistir el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos enumerados en el presente documento no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

Como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de un estado morbo en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluyen: (a) evitar la aparición del estado morbo en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado morbo pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado morbo, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado morbo, es decir, causar la regresión del estado morbo.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos que es eficaz para el tratamiento de la enfermedad.

La presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios generalmente aceptados en la técnica para la dosificación de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que están bien dentro del ámbito de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene al agente; la vía de administración deseada de la composición; y la indicación terapéutica que se persiga. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como medios líquidos no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semi-sólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, dichos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidas por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes disponibles fácilmente tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

Utilidad

La presente invención se basa en el descubrimiento de que determinados compuestos son inhibidores de proteína cinasas. Más específicamente, compuestos tales como los descritos en la presente invención inhiben la actividad de la proteína tirosina cinasa de miembros de la familia de receptores JAK. Estos inhibidores serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas que son dependientes de la señalización por uno o más de estos receptores. Dichas enfermedades incluyen enfermedades mieloproliferativas, tumores sólidos del páncreas, próstata, pulmón, cabeza y cuello, mama, colon, ovario, así como otros tipos de tumores que incluyen mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma y tumores malignos hematológicos tales como leucemia mielógena aguda.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en mamíferos. En particular, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento y/o la metástasis de esos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con Flt-3 (cinasa 3 de tipo Fms), JAK2, JAK3 y JAK1, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de JAK2,

para su crecimiento y su propagación, incluyendo por ejemplo, cánceres de la sangre, tiroides, mama, colon, páncreas o una diversidad de tipos tumorales que incluyen mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma y glioblastoma. Además de la actividad de JAK2, la actividad inhibidora frente a JAK3/JAK1 o TYK2 puede ser útil en el tratamiento de determinados cánceres que tienen un componente inflamatorio.

- 5 Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 10 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define anteriormente en el presente documento.

En virtud de su capacidad para inhibir Flt-3, JAK2 y JAK3, cinasas, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

- 15 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define anteriormente en el presente documento para su uso en los procedimientos para el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación, los siguientes:

- 20 carcinoma incluyendo el de la vejiga (incluyendo cáncer de vejiga acelerado y metastásico), el de mama, el de colon (incluyendo cáncer colorrectal), el de riñón, el de hígado, el de pulmón (incluyendo cáncer microcítico y no microcítico de pulmón y adenocarcinoma de pulmón), el de ovario, el de próstata, el de testículos, el de tracto genitourinario, el de sistema linfático, el de recto, el de laringe, el de páncreas (incluyendo carcinoma pancreático exocrino), el de esófago, el de estómago, el de vesícula biliar, el de cuello uterino, el de tiroides y el de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas);

- 25 tumores hematopoyéticos del linaje linfoide incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma histiocítico y linfoma de Burkett;

tumores hematopoyéticos del linaje mieloide incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide y leucemia promielocítica;

tumores del sistema nervioso central y periférico incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;

- 30 tumores de origen mesenquimal incluyendo fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y osteosarcoma; y

otros tumores incluyendo melanoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides y teratocarcinoma.

- 35 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define anteriormente en el presente documento para su uso en procedimientos para el tratamiento de leucemia, enfermedades mieloproliferativas tales como policitemia vera, trombocitopenia esencia y mielofibrosis, mieloma múltiple, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer gástrico.

- 40 El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Dichos tratamientos pueden alcanzarse por medio de la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden además ser útiles en combinación con agentes y tratamientos anticancerosos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I pueden usarse secuencialmente con agentes y tratamiento anticancerosos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando una formulación de combinación es inapropiada.

- 55 El término agente "anticanceroso" incluye cualquier agente conocido que es útil para el tratamiento del cáncer incluyendo los siguientes: 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de drosmostanolona, testolactona, acetato de meggestrol, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de metaloproteinas de matriz; inhibidores VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (Avastin[®]) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2 incluyendo anticuerpos anti-HER 2 (Herceptina); inhibidores de EGFR incluyendo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921 y MKI-833; inhibidores pan-Her, tales

como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, Acm 2C4 y GW-572016; inhibidores de cinasa, por ejemplo, Gleevec® y dasatinib (Sprycel®); Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno; inhibidores de MEK-1 cinasa, inhibidores de MAPK cinasa, inhibidores de PI3 cinasa; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes antiangiogénicos y antivasculares que, mediante la interrupción del flujo sanguíneo a tumores sólidos, hacen a las células cancerosas quiescentes privándolas de nutrición; castración, que hace a los carcinomas dependientes de andrógenos no proliferativos; inhibidores de tirosina cinasas receptoras o no receptoras; inhibidores de la señalización de integrina; agentes de acción de la tubulina, tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-N-*terc*-butiloxycarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxycarbonil-paclitaxel, C-4-metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona y derivados de la misma; inhibidores de CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativos, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecán, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación con platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos, tales como antagonistas de la purina (por ejemplo 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de la glutamina, por ejemplo DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, melfalán, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

En el campo de la oncología médica es una práctica normal usar una combinación de formas distintas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro componente o componentes de dicho tratamiento además del tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento, puede ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que trabajan por mecanismos distintos de los definidos anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$, angioestatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogestágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteínasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno urocinasa) e inhibidores de la función de factores de crecimiento (tales factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor del crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como matotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales de intercalación (por ejemplo, anticiclina tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotepa; agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes de microtúbulos más nuevos tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina; inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tales como Velcade® (bortezomib).

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Se espera que dichos compuestos de la invención sean útiles en una gran diversidad de patologías incluyendo cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo (pero sin limitación) los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de próstata, adenocarcinoma pancreático ductal, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas

y tiroides;

- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma;
- neoplasias malignas hematológicas tales como leucemia mielógena aguda (AML) y
- otros tumores, incluyendo melanoma y mieloma múltiple.

5 Debido al papel clave de las cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presente una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de una angioplastia o una cirugía vascular, formación hipertrófica de cicatrices y enfermedad inflamatoria del

10 intestino.
Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de actividad de tirosina cinasa, tales como tumores de próstata, colon, cerebro, tiroides y pancreáticos. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de la presente invención, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped mamífero.

15 Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tales como leucemia mielógena aguda).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

20 Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente se determinará por el médico que prescribe con la dosificación generalmente variable de acuerdo con la edad, el peso, el sexo y la respuesta individual del paciente, así como con la gravedad de los síntomas del paciente.

25 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I se pueden administrar también secuencialmente con agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de la combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I se pueden administrar antes o después de la administración del agente o agentes anticancerosos o citotóxicos

30 conocidos.
Los compuestos se pueden administrar en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg/día, preferentemente menos de 100 mg/kg/día, en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

Dosificación y formulación

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar de forma intravenosa (en embolada o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, siendo todas las formas farmacéuticas usadas bien conocidas por los expertos en la materia de las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administraran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica habitual.

40 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del destinatario; la naturaleza y la duración de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para tratar el cáncer.

45 A modo de directriz general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal por día y lo más preferentemente entre aproximadamente 0,001 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra

en forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente en mezcla con diluyentes farmacéuticos adecuados, excipientes o vehículos (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares y de forma coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, oral, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando es deseado o necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma de sistemas de administración liposomal, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles tales como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácidos poliláctico y poliglicólico, poliepsilón caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo estará presente normalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95% en peso en base al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos prensados pueden estar recubiertos con azúcares o recubiertos con películas para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden tener un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto intestinal.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorante y aromatizante para aumentar la aceptación del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y si es necesario, sustancias tamponantes. Son agentes estabilizantes adecuados agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien solos o bien combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

Ensayos biológicos

Ensayo de tirosina cinasa JAK2

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos con fondo en V. El volumen final de ensayo fue de 30 µl

5 preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de
 ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Beta-Glicerolfosfato 25 mM, 0,015% de Brij35
 y DDT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de JAK2 con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción
 se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se finalizó añadiendo 45 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La
 10 mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y
 el producto fosforilado. Se calcularon los datos de inhibición por comparación con reacciones de control sin enzima
 para una inhibición del 100% y reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0%. La concentración final de
 reactivos en los ensayos es ATP, 30 μ M; péptido fluorescente JAK2, 1,5 μ M; JAK2, 1 nM; y DMSO, 1,6%. Se
 generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la
 actividad cinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once
 concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de CI₅₀ se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

Ensayo de tirosina cinasa JAK3

15 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos con fondo en V. El volumen final de ensayo fue de 30 μ l
 preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de
 prueba en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Beta-Glicerolfosfato 25 mM, 0,015% de Brij35
 y DDT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de JAK3 con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción
 se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se finalizó añadiendo 45 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La
 20 mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y
 el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con reacciones de control sin enzima
 para una inhibición del 100% y reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0%. La concentración final de
 reactivos en los ensayos es ATP, 8 μ M; péptido fluorescente JAK3, 1,5 μ M; JAK3, 2,5 nM; y DMSO, 1,6%. Se
 generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la
 actividad cinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once
 concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de CI₅₀ se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

25 Ensayo de inhibición de la proliferación celular

Los compuestos se evaluaron para determinar su capacidad de inhibir la proliferación celular, usando un ensayo que
 mide la incorporación de timidina en el ADN de la célula en división, que se correlaciona directamente con las
 cantidades de células. Se sembraron células SET-2 en placas de 96 pocillos a 10000 células/pocillo y se cultivaron
 durante 24 h en RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 20%, antes de que se añadieran los compuestos
 30 de ensayo. Los compuestos se diluyeron en medio de cultivo de tal forma que la concentración de dimetilsulfóxido
 nunca superase el 0,1%. Tras la adición de los compuestos, las células se cultivaron durante 72 h adicionales antes
 de que se determinara la proliferación celular por medición de la síntesis de ADN con la incorporación de 3H-
 timidina.

35 Los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron en los ensayos de JAK2 y de Inhibición de la
 Proliferación Celular descritos anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados.

TABLA 1

Ejemplo N.º	JAK2 (CI ₅₀ , μ M)	SET-2 (CI ₅₀ , μ M)
3	1,50E-03	0,01
4	0,03	2,53
15	1,52E-03	0,49
29	0,01	10,00
33	6,37E-04	0,01
34	1,50E-03	0,24
35	5,36E-04	2,85
38	0,04	0,06

(continuación)

Ejemplo N.º	JAK2 (CI₅₀, µM)	SET-2 (CI₅₀, µM)
49	0,05	3,93
53	1,47E-03	0,10
55	7,48E-04	4,30E-03
61	7,51E-04	
70	7,33E-04	0,33
73	1,00E-03	0,06
81	0,01523	0,339
98	0,000695	0,007365
101	7,43E-04	10,00
109	1,52E-03	4,15
116	1,49E-03	0,17
125	0,05	1,27

Los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron en uno o más de los ensayos identificados anteriormente y se descubrió que eran activos.

5 C. Ensayo *in vivo*

El compuesto formulado en vehículo adecuado se administró a ratones bien en forma de un bolo oral o bien inyectado por vía intraperitoneal o subcutánea a ratones Balb/C. Se recolectaron muestras sanguíneas por sangrado orbital o punción cardiaca en varios puntos temporales después de la administración del compuesto. Se colocaron alícuotas sanguíneas (90 µl) en placas de 96 pocillos. Se distribuyó en cada pocillo solución diluida (5 µl) de trombopoyetina (mTPO; Peprotech) (diluida 1:1000 en dPBS/BSA, 2 µl en 2 ml de dPBS/BSA) para la estimulación de la ruta. Las placas se incubaron a 37°C en un baño de agua durante 10 minutos. A cada pocillo se le añadieron 1,5 ml de solución de fijación/lisis (de BD Biosciences). Después las muestras se incubaron a 37°C durante 15 minutos para asegurar la lisis de los glóbulos rojos (GR). Las placas se centrifugaron a 2000 rpm durante 5 minutos y se aspiraron usando el aspirador de V&P de 96 pocillos. Las células se lavaron con dPBS, se recentrifugaron, se resuspendieron y se transfirieron a una placa regular de 96 pocillos. Las células se lavaron dos veces con dPBS seguido de la adición de CD61 FITC (de eBiosciences) para la tinción del receptor de superficie durante 45 min en la oscuridad a temperatura ambiente. Después las células se lavaron en dPBS y se permeabilizaron para la tinción con pSTAT5 como se indica a continuación: se añadieron 200 µl de tampón de permeabilización III (de BD Bioscience) y las muestras se incubaron en hielo durante 30 minutos y después las muestras se lavaron dos veces con dPBS/BSA al 1% y se resuspendieron en 100 µl de dPBS/BSA que contenía anticuerpos Stat5 (pY695) Alexa 647. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 45 minutos, se lavaron dos veces y se resuspendieron en 10 µl de los anticuerpos Stat5 (pY695) Alexa 647 usados que se añadieron a la muestra. Las muestras se resuspendieron en 200 µl de dPBS/BSA y se pasaron por el FACSCanto en imágenes de muestra que se procesaron usando el software de análisis Diva 6 y FlowJo 8.5.3.

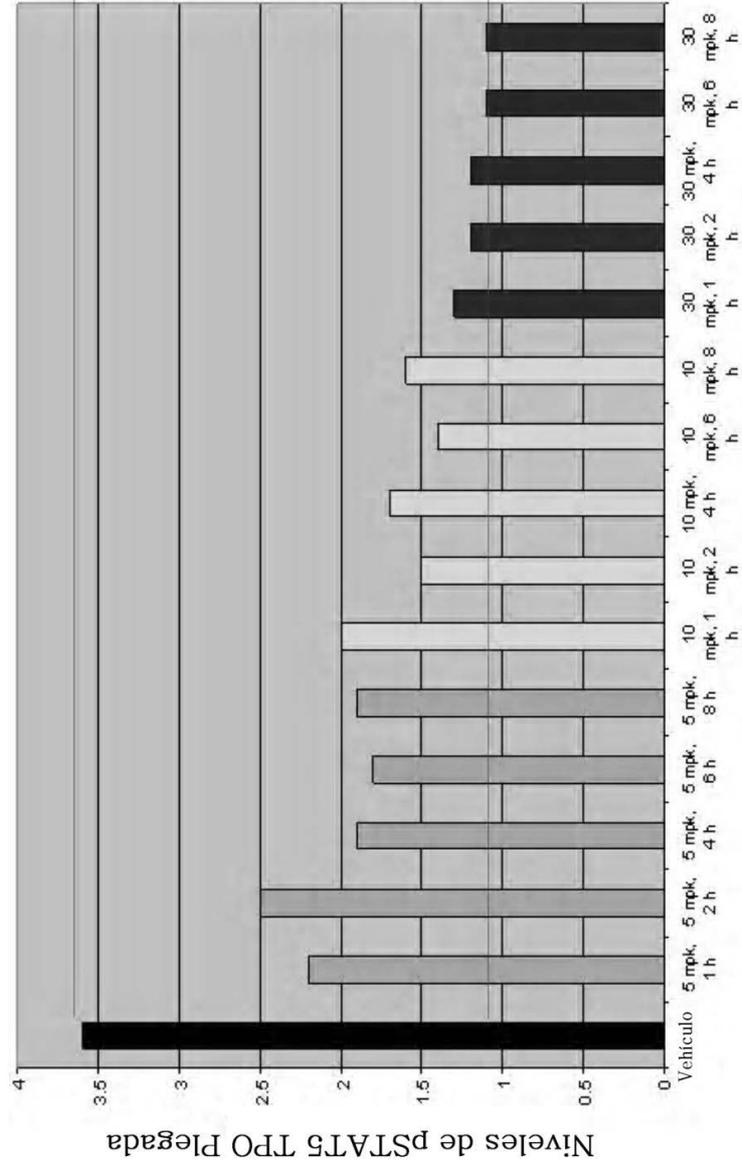
25

Niveles de pSTAT5 TPO plegada

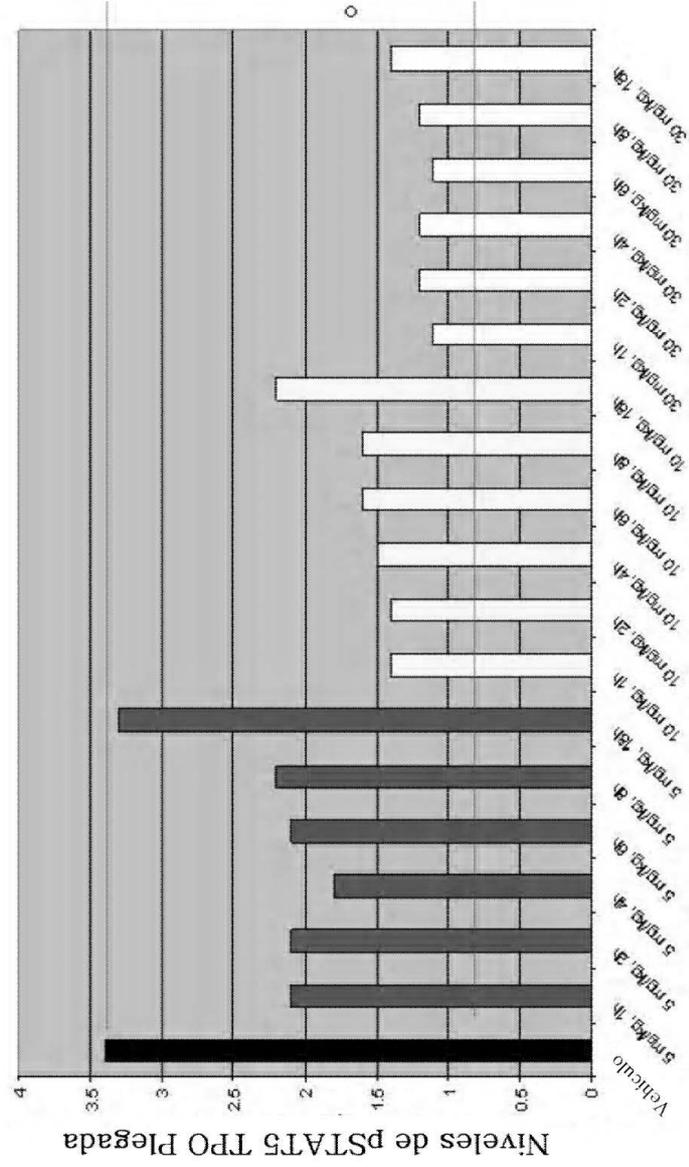


Datos para el Ejemplo 26

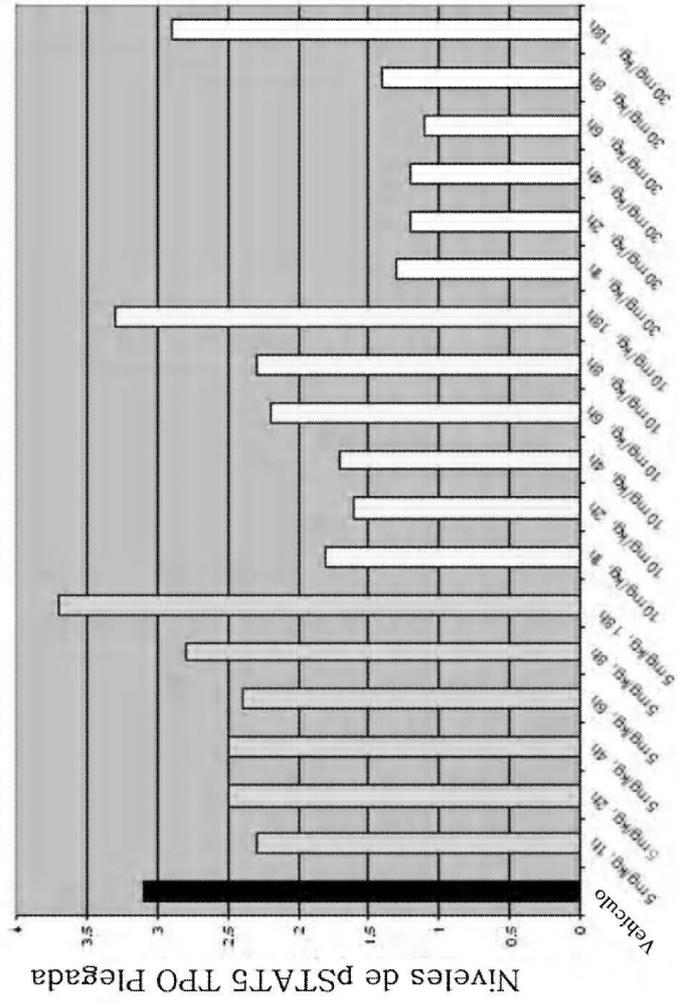
Datos in vivo para Ejemplo 73



Datos para Ejemplo 74



Datos para Ejemplo 76



Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en los procedimientos de preparación y en los Ejemplos:

h = horas

DCM = diclorometano

5 THF = tetrahidrofurano

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

DIEA = diisopropiletilamina

i-PrOH = alcohol isopropílico

TFA = ácido trifluoroacético

10 min = minutos

DMF = dimetilformamida

EDC = *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida

HOBt = hidroxibenzotriazol

NMP = *N*-metilpirrolidona

15 EtOAc = acetato de etilo

AcOH = ácido acético

Reactivo de BOP = hexafluorurofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

Salmuera = solución acuosa saturada de cloruro sódico

Et₃N = trietilamina

20 t_R = tiempo de retención

t_a = temperatura ambiente

NCS = *N*-clorosuccinamida

NBS = *N*-bromosuccinamida

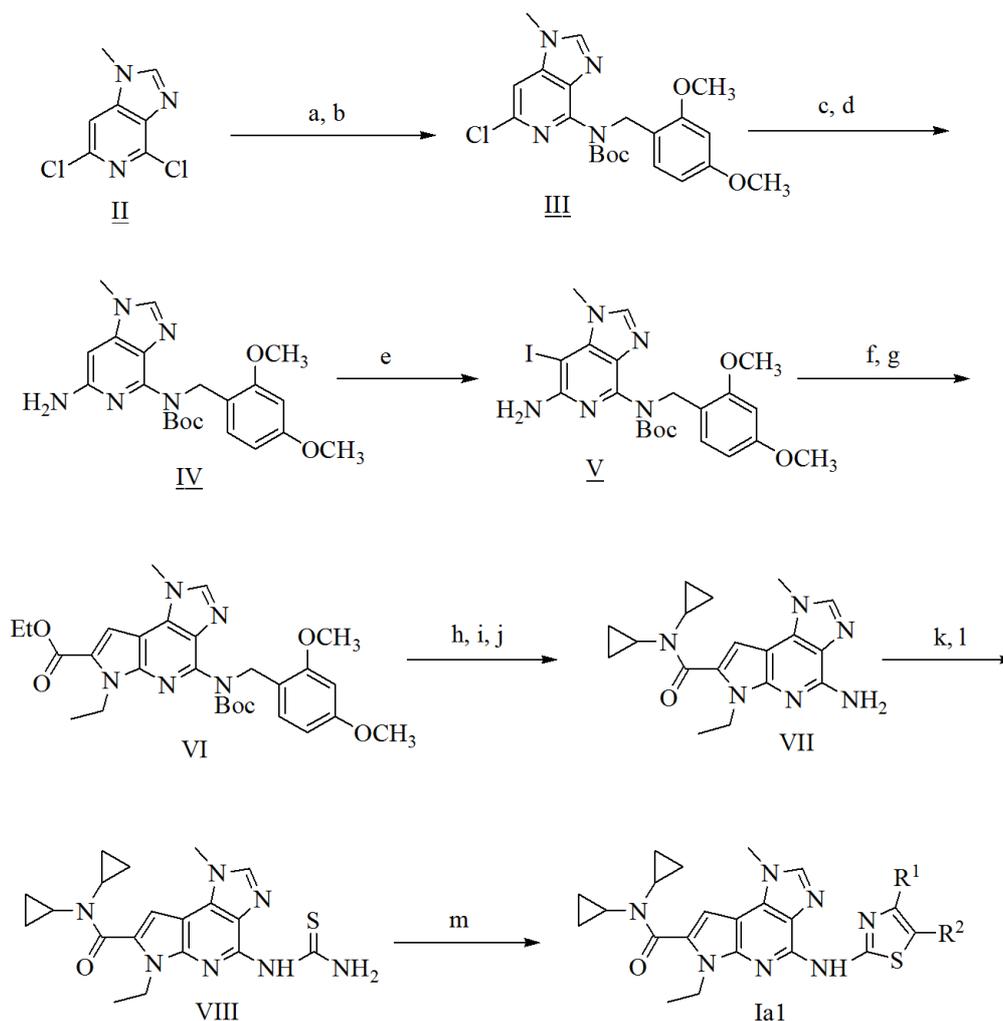
NIS = *N*-yodosuccinamida

25 Procedimientos de preparación

Los compuestos de fórmula general I en la que el grupo R es tiazol (como en la1) y R¹ y R² son grupos CF₃ o alquilo o cicloalquilo o se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o en la que el grupo R₂ es COOR^b podrían prepararse usando el procedimiento general representado en el Esquema 1. El intermedio de dicloro II (preparado usando el procedimiento indicado en el documento WO200612237) podría combinarse con un 2,4-dimetoxibencilo y la amina secundaria resultante se protege con un grupo protector adecuado (Boc) (III). El segundo átomo de cloro podría convertirse en la correspondiente amina (IV) a través del intermedio de benzofenona imina. El compuesto amino podría halogenarse para dar intermedio V. V podría someterse a la formación de anillo indol mediada por metales de transición y el nitrógeno del indol resultante se protege con yoduro de etilo para proporcionar VI. La hidrólisis del éster seguida de la formación del enlace amida y de la escisión de los grupos protectores con tratamiento ácido produciría la amina VII. La amina VII podría convertirse en la tiourea VIII primero mediante la unión con isotiocianato de benzoílo seguida de tratamiento con base acuosa. La formación de tiazol podría lograrse mediante condensación con un derivado de α -bromocetona (R¹CHBrCOR²).

30

35

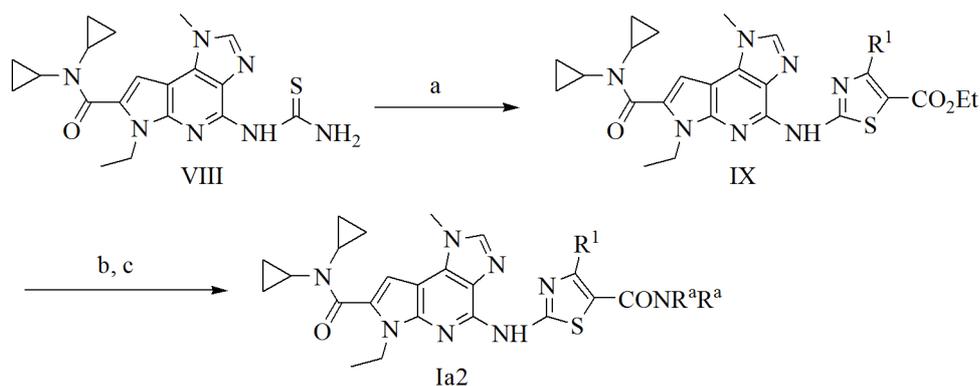


a) 2,4-dimetoxibencilamina, calor; b) NaHMDS, Boc_2O ; c) $(\text{Ph})_2=\text{NH}$; d) HCl ; e) NIS ; f) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, piruvato de etilo; g) EtI , Cs_2CO_3 ; h) NaOH (ac.); i) diciticlopropilamina, HCl , HATU , DIPEA ; j) TFA ; k) isotiocianato de benzoilo; l) NaOH (ac.); m) $\text{R}^2\text{CHBrCOR}^1$

5

Esquema 1

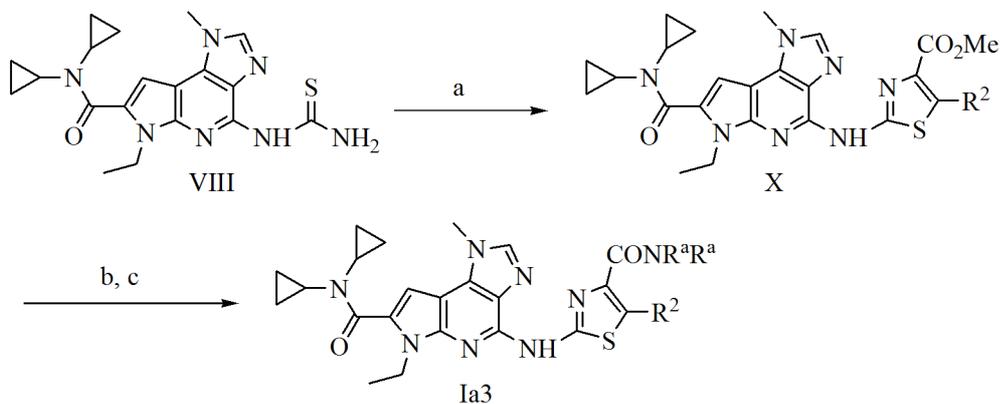
Los compuestos de fórmula general Ia2 en la que el grupo R^1 es CONR^aR^a podrían prepararse usando el Esquema 2. El intermedio de tiourea (VIII) podría combinarse con $\text{EtO}_2\text{CCHBrCOR}^1$ para proporcionar el éster de tiazol (IX). El éster podría hidrolizarse y el ácido podría acoplarse con la amina para proporcionar el derivado de tiazol amida (Ia)



a) $tO_2CCHBrCOR^1$; b) NaOH (ac.); c) HNR^aR^a , HATU, DIPEA

Esquema 2

De forma similar, los compuestos de fórmula general Ia3 en la que el grupo R^1 es $CONR^aR^a$ podrían prepararse usando el protocolo representado en el Esquema 3.

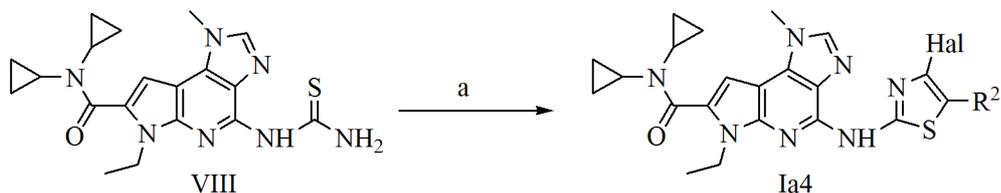


5

a) $R^2CHBrCOCO_2Me$; b) NaOH (ac.); c) HNR^aR^a , HATU, DIPEA

Esquema 3

Los compuestos de fórmula general Ia en la que R^1 es halógeno (Cl, Br o I) podrían prepararse mediante condensación de una α,α' -dihalocetona como se representa en el Esquema 4.



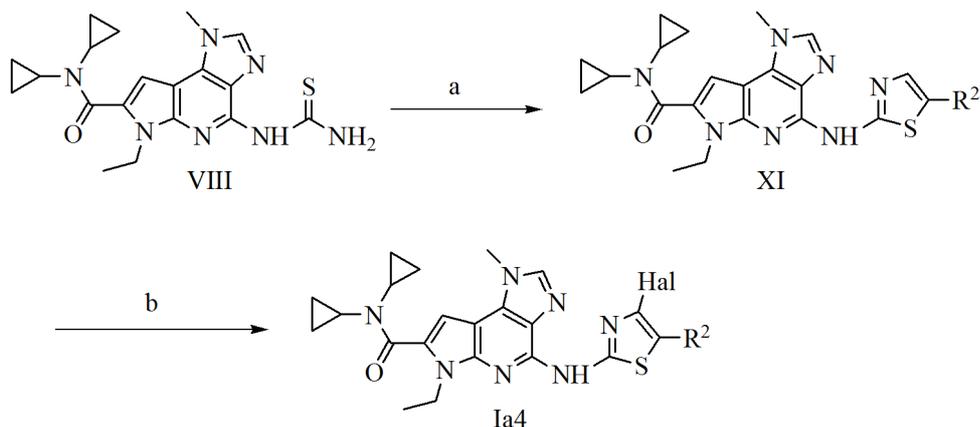
10

a) $R^2COCH(Hal)_2$

Esquema 4

Como alternativa, el derivado de tiourea VIII podría convertirse a temperatura ambiente en el tiazol XI sin sustituir en C-5 y después directamente halogenarse usando fuente halógena electrófila o a través de metalación seguida de desactivación con un agente halogenante electrófilo (Esquema 5).

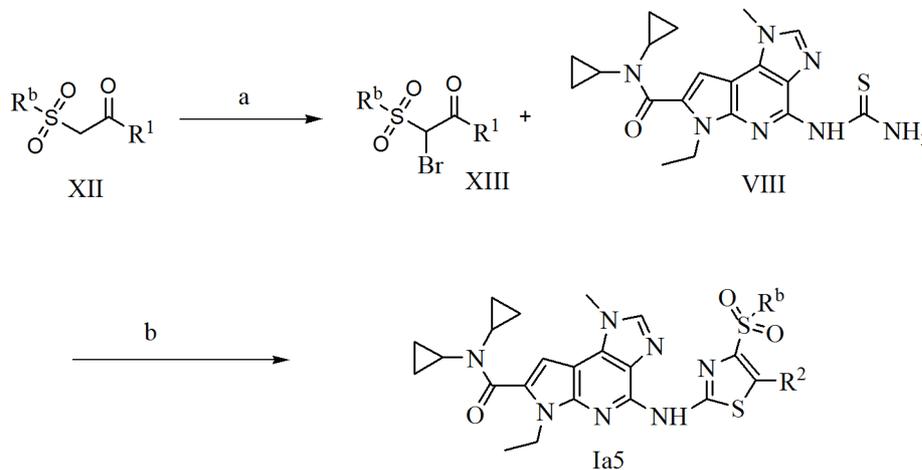
15



a) $\text{BrCH}_2\text{COR}^2$; b) Selectfluor o NCS o NBS o NIS o tBuLi seguido de Selectfluor o NBS o NCS

Esquema 5

Los compuestos de fórmula general Ia5 en la que R^1 es SO_2R^b podrían sintetizarse usando la estrategia de síntesis general que se muestra en el Esquema 6.

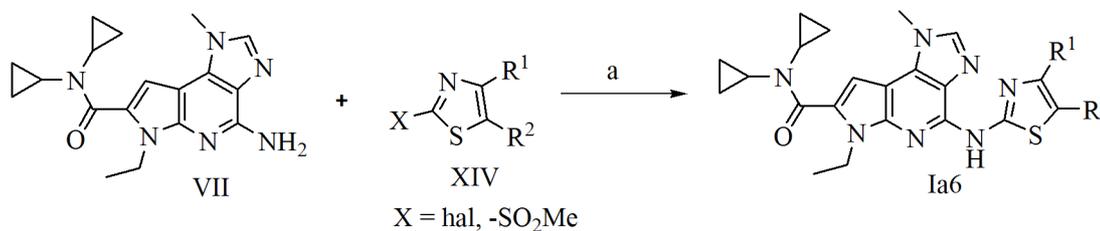


5

a) Ácido Br_2 -acético; b) EtOH, calor

Esquema 6

Los compuestos con fórmula general Ia en la que R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo aromático o heteroaromático podrían prepararse usando el Esquema 7.

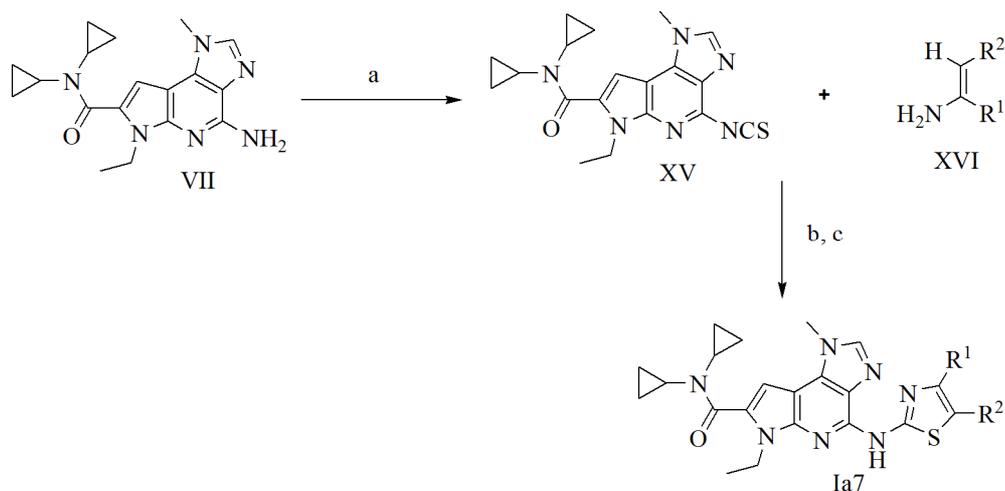


10

a) catalizador de Pd(0), NaOtBu, ligando de fosfina, calor

Esquema 7

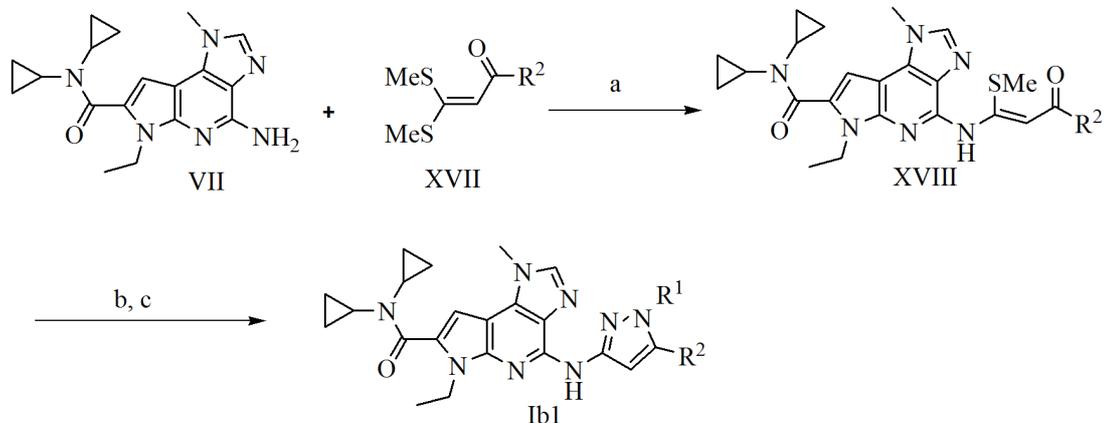
Como alternativa, estos compuestos podrían prepararse primero mediante el acoplamiento de anilina o heteroanilina (XVI) con el isotiocianato (XV) seguido de ciclación oxidativa (Esquema 8).



a) 1,1'-Tiocarbonildi-2(1*H*)-piridona; b) NaH; c) NIS

Esquema 8

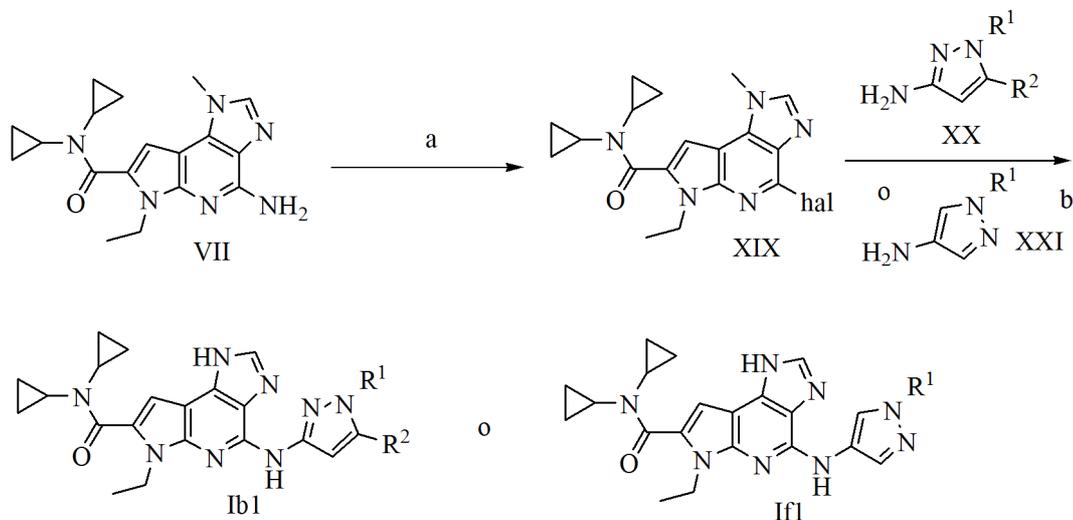
- 5 Los compuestos de fórmula general Ib1 podrían prepararse usando la estrategia de síntesis general representada en el Esquema 9. La anilina VII podría combinarse con el compuesto de γ -ditiometilcetona XVII, (preparado usando el procedimiento a temperatura ambiente indicado en Synlett, p. 2331 (2008)) en condiciones básicas para proporcionar XVIII. Una condensación gradual de los derivados de hidrazina Boc-prottegida dará el pirazol Ib1 requerido.



10 a) NaH, THF; b) R¹N(Boc)NH₂, AcOH, 35-40°C; c) HCO₂H o TFA, 60°C

Esquema 9

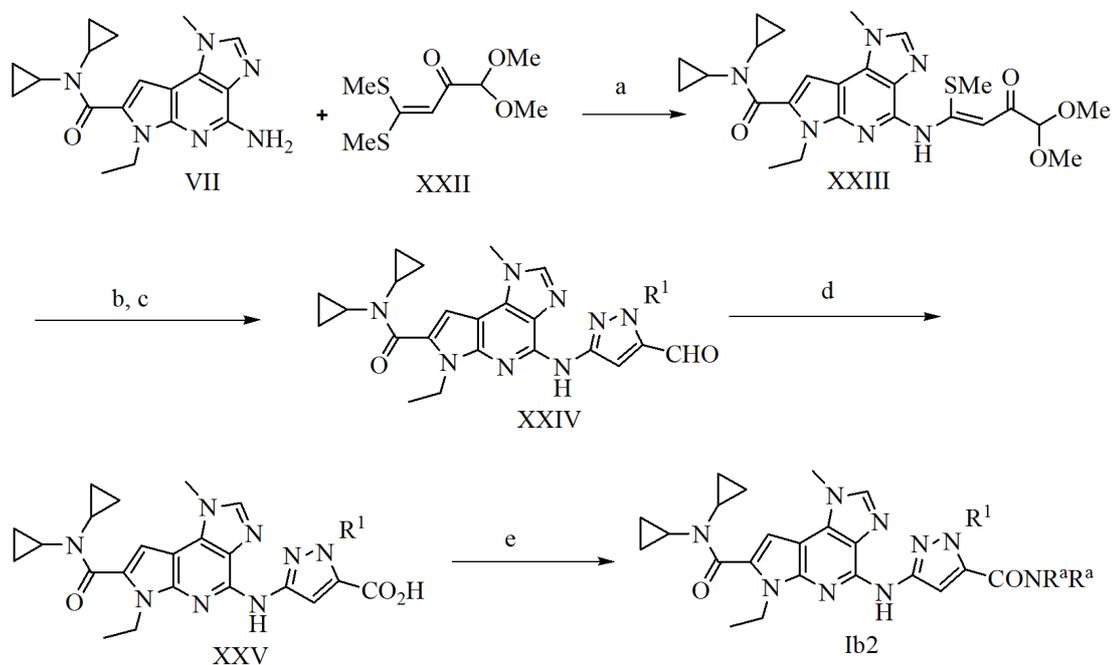
Los compuestos de fórmula general Ib1 o If1 y 1f también podrían prepararse mediante el acoplamiento de un derivado de halo C-4 (XIX) con un derivado de 2-aminopirazol apropiadamente sustituido (XX) usando una reacción catalizada por un metal de transición (Esquema 10).



a) nitrito de isoamilo, CH_2I_2 o nitrito de isoamilo, CH_2Br_2 ; b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xanphos, Cs_2CO_3

Esquema 10

5 Los compuestos de fórmula general Ib2 en los que el grupo R^2 es CONR^aR^a podrían sintetizarse usando el Esquema 11. La anilina VII podría combinarse con el derivado de γ -ditiometilcetona XXII, (preparado usando el procedimiento de *Tetrahedron*, p. 2631 (2003)) para proporcionar el intermedio XXIII. La condensación gradual del derivado de hidrazina Boc-prottegida daría el pirazol aldehído XXIV requerido. El aldehído podría oxidarse usando oxona o hipoclorito sódico para suministrar el ácido carboxílico XXV. El acoplamiento de ácido XXV con amina daría la pirazol amida Ib2.

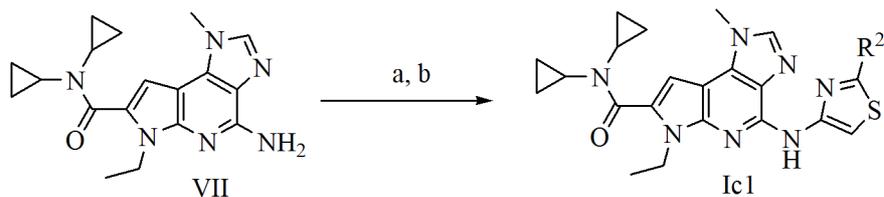


10

a) NaH, THF, calor; b) $\text{R}^1\text{N}(\text{Boc})\text{NH}_2$, AcOH; c) TFA; d) oxona o hipoclorito sódico; e) HNR^aR^a , HATU, DIPEA

Esquema 11

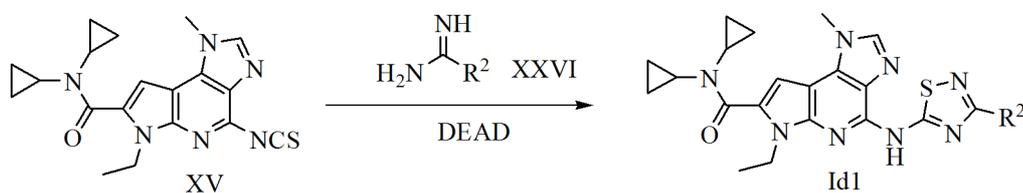
15 Los compuestos de fórmula general Ic1 podrían prepararse usando el protocolo general como se muestra en el Esquema 12. La anilina VII podría acoplarse con cloruro de cloroacetilo y la amida resultante podría tratarse con tioamida (R^2CSNH_2) para suministrar el tiazol Ic1.



a) cloruro de cloroacetilo, base; b) R^2CSNH_2

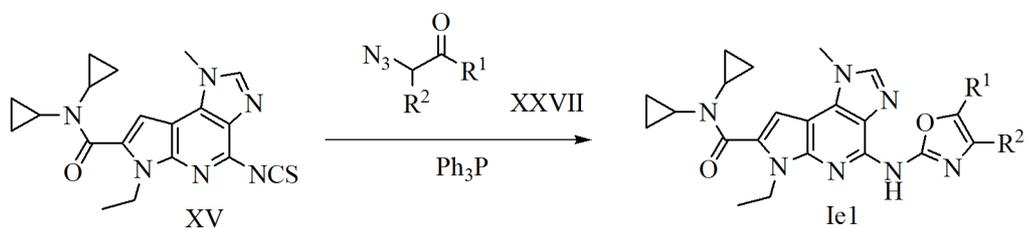
Esquema 12

5 Los compuestos de fórmula general 1d1 podrían prepararse como por el Esquema 12. Los derivados de isotiocianato XV descritos previamente podrían combinarse con la amidina XXVI en condiciones de reacción de deshidratación para dar el 1,2,4-tiadiazol (1d1).



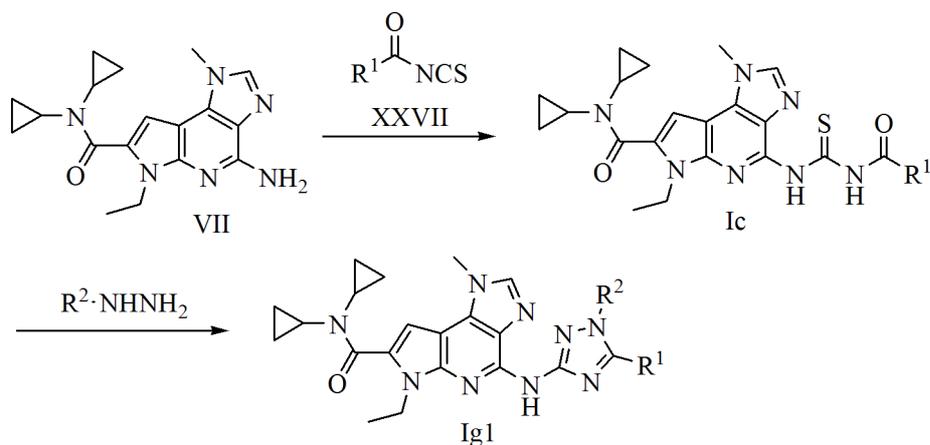
Esquema 13

10 Los compuestos de fórmula general 1e1 podrían prepararse usando una estrategia de síntesis como se muestra en el Esquema 14. El isotiocianato XV podría combinarse con la azida XXVII en presencia de fosfina para producir el 1,3-oxazol 1e1.



Esquema 14

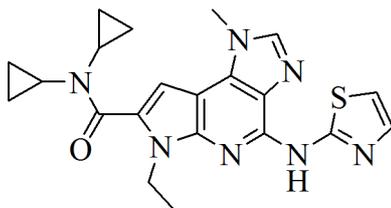
15 Los compuestos de fórmula general 1g1 podrían prepararse usando una estrategia de síntesis como se muestra en el Esquema 15. La amina VII podría combinarse con el isotiocianato de acilo XXVII. El aciltioureaído puede condensarse con un derivado de hidrazina para producir el derivado de 1,2,4-triazol 1g1.



Esquema 15

Ejemplos

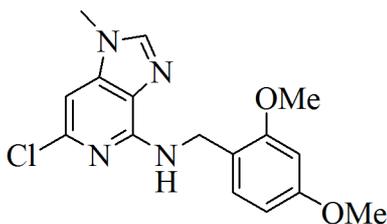
Ejemplo 1



5

***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

1A Preparación de 6-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina

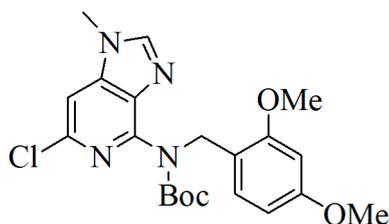


- 10 En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se disolvió 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina (15 g, 74,2 mmol) (preparada como para el ejemplo **A1.5** del documento WO2006122137) en 2,4-dimetoxibencilamina (25 ml, 166 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y precipitó un sólido de color canela. La filtración al vacío produjo un sólido de color canela. El sólido se lavó con acetato de etilo y hexano produciendo 6-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (23,459 g, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color crema.
- 15

EM (IEN) *m/z* 333,0 (M+H)

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, *J* = 6,19 Hz), 7,06 (d, 1H, *J* = 8,25 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, *J* = 2,47 Hz), 6,42 (dd, 1H, *J* = 8,52, 2,47 Hz), 4,54 (d, 2H, *J* = 5,77 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H)

- 20 **1B Preparación de 6-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *terc*-butilo**

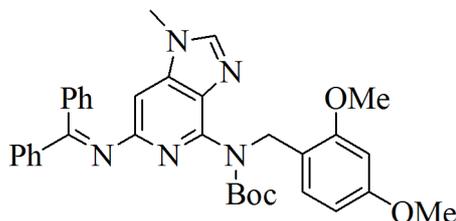


5 A una solución de 6-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (ejemplo **1A**, 0,63 g, 1,893 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml) enfriada a -78°C, se le añadió lentamente NaHMDS (THF 1,0 M, 2,366 ml, 2,366 mmol). Después de agitar a -78°C durante 30 min, se añadió BOC₂O (0,483 ml, 2,082 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se dejó calentar a ta durante una noche. Mediante HPLC, se observó una conversión de ~50%. La solución se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió NaHMDS (THF 1,0 M, 2,366 ml, 2,366 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min antes de la adición de BOC₂O (0,483 ml, 2,082 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 40 g eluyendo con acetato de etilo al 50-100%/hexano, produciendo 6-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (0,638 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

EM (IEN) m/z 433,0 (M+H)

15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, *J* = 8,31 Hz), 7,19 (s, 1H), 6,38 (dd, 1H, *J* = 8,31, 2,52 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* = 2,52 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

1C Preparación de 2,4-dimetoxibencil(6-(difenilmetilenoamino)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

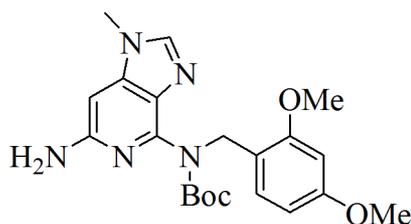


20 Se añadió dioxano anhidro (4 ml) a una mezcla de 6-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo **1B**, 0,638 g, 1,474 mmol), benzofenona imina (0,297 ml, 1,769 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,270 g, 0,295 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,256 g, 0,442 mmol) y carbonato de cesio (0,672 g, 2,063 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante una noche. Después de la refrigeración a ta, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 40 g eluyendo con acetato de etilo al 50-100%/hexano proporcionando 2,4-dimetoxibencil(6-(difenilmetilenoamino)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,757 g, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 414,0 (M-CPh₂+2H)

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,67 (dd, 2H, *J* = 8,56, 1,51 Hz), 7,44-7,60 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, *J* = 8,31 Hz), 6,96-7,11 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, *J* = 2,52 Hz), 6,33 (dd, 1H, *J* = 8,56, 2,27 Hz), 4,52 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)

1D Preparación de 6-amino-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo

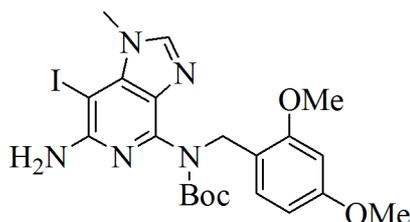


5 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se agitó 2,4-dimetoxibencil(6-(difenilmetilenoamino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo **1C**, 9,2 g, 15,93 mmol) en THF (50 ml). Se añadió HCl 1 N (33 ml). Después de 2 min, la reacción se desactivó con NaOH 1 N (65 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío durante 1 h y se trituró con éter (4 x). Se aisló 6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (6,587 g, 15,93 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color crema. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN) m/z 413,0 (M+H)

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, $J = 8,31$ Hz), 6,44 (d, 1H, $J = 2,27$ Hz), 6,35 (dd, 1H, $J = 8,56, 2,27$ Hz), 6,25 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 1,30 (s, 9H)

1E Preparación de 6-amino-7-yodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo

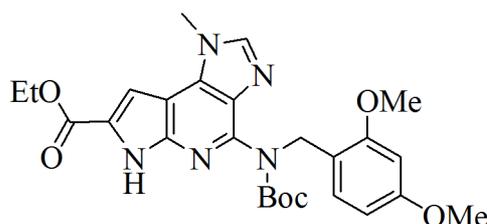


15 En un matraz de fondo redondo, se disolvió 6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo **1D**, 7,887 g, 19,08 mmol) en MeCN (200 ml) y se enfrió a 0°C. Se disolvió *N*-yodosuccinimida (4,51 g, 20,03 mmol) en el MeCN que quedó (50 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min más y se desactivó con sulfito ácido sódico 2 M (125 ml). La agitación y la temperatura se mantuvieron durante 50 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 120 g eluyendo con acetato de etilo al 20-100%/ CH_2Cl_2 proporcionando 6-amino-7-yodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (8,436 g, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 EM (IEN) m/z 539,0 (M)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,06$ Hz), 6,43 (d, 1H, $J = 2,52$ Hz), 6,31-6,39 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 1,30 (s, 9H)

1F Preparación de 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



30

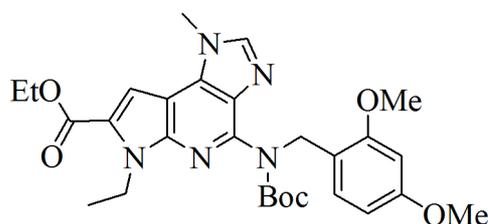
A un matraz de fondo redondo cargado con 6-amino-7-yodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo **1E**, 3,49 g, 6,47 mmol) en DMA (43,1 ml) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

(0,474 g, 0,518 mmol), piruvato de etilo (7,22 ml, 64,7 mmol) y *N*-metildiciclohexilamina (2,77 ml, 12,94 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min y se calentó a 60°C durante 6 h. La reacción se completó mediante CLEM. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La emulsión resultante se filtró al vacío a través de un lecho corto de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de LiCl al 10% (2 x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 120 g eluyendo con acetato de etilo al 40-80%/hexano produciendo 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (2,830 g, rendimiento del 86%)

EM (IEN) *m/z* 510,0 (M+H)

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,31 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 2,27 Hz), 6,40 (dd, 1H, *J* = 8,44, 2,39 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* = 2,52 Hz), 5,16 (s, 2H), 4,43 (c, 2H, *J* = 7,05 Hz), 4,09 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,43 (t, 3H, *J* = 7,18 Hz), 1,40 (s, 9H)

15 **1G Preparación de 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo**

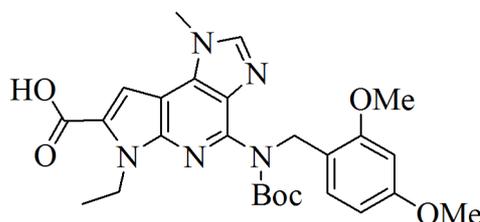


A una solución de 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (ejemplo **1F**, 5,046 g, 9,90 mmol) en DMF (49,5 ml) se le añadieron yoduro de etilo (1,601 ml, 19,81 mmol) y carbonato de cesio (6,45 g, 19,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 60 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró al vacío para retirar el carbonato de cesio. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de litio al 10% (3 x), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa.

EM (IEN) *m/z* 538,1 (M+H)

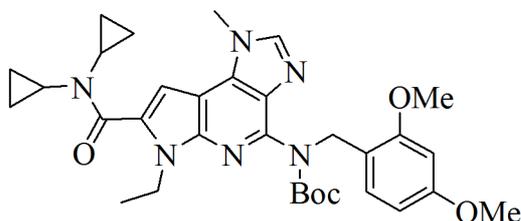
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, 1H *J* = 8,28 Hz), 7,43 (s, 1H), 6,39 (dd, 1H, *J* = 8,41, 2,38 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* = 2,26 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,79 (c, 2H, *J* = 7,03 Hz), 4,41 (c, 2H, *J* = 7,28 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,44 (t, 3H, *J* = 7,15 Hz), 1,41 (s, 9H), 1,37 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz)

30 **1H Preparación de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxílico**



A una solución de 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (ejemplo **1G**, 5,32 g, 9,9 mmol) en etanol (49,5 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH 1 N (49,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h y se enfrió a ta. El etanol se retiró por concentración al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 N y el producto se recogió por filtración al vacío. Después del secado al vacío, se aisló ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxílico (4,3 g, 8,44 mmol, rendimiento del 85% en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

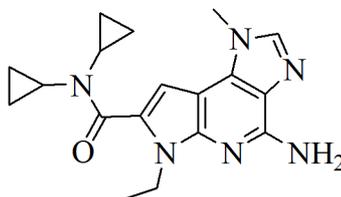
40 EM (IEN) *m/z* 510,0 (M+H)

11 Preparación de 7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxílico (ejemplo **1H**, 0,89 g, 1,747 mmol) en acetonitrilo (17,47 ml) se le añadieron clorhidrato de d ciclopropilamina (0,303 g, 2,271 mmol), *N*-metilmorfolina (0,499 ml, 4,54 mmol), DMAP (0,021 g, 0,175 mmol) y HATU (0,797 g, 2,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h y se calentó a 50°C durante 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo se retiró al vacío y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 80 g eluyendo con MeOH al 1-4%/CH₂Cl₂ produciendo 7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (0,8 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 589,0 (M+H)

15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 8,28 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,40 (dd, 1H, *J* = 8,41, 2,38 Hz), 6,33 (d, 1H, *J* = 2,51 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,58 (c, 2H, *J* = 7,03 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,77-2,85 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,40 Hz), 0,80-0,89 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H)

1J Preparación de 4-amino-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

20 A una solución de 7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il(2,4-dimetoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo **1I**, 2,66 g, 4,51 mmol) en diclorometano (33,8 ml) se le añadió TFA (11,28 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min y se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 40 g eluyendo con MeOH al 4-10%/CH₂Cl₂, produciendo 4-amino-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (1,2 g, 3,55 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 339,2 (M+H)

30 RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,51 (c, 2H *J* = 7,13 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 0,82-0,91 (m, 4H), 0,70-0,81 (m, 4H)

1 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

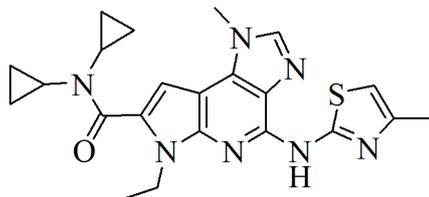
35 A una mezcla de 4-amino-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 30 mg, 0,089 mmol), 2-bromotiazol (11,98 μl, 0,133 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,18 mg, 0,013 mmol), BINAP (24,84 mg, 0,040 mmol) y *tert*-butóxido sódico (13,63 mg, 0,142 mmol) se le añadió PhMe (887 μl). La mezcla se roció con gas argón durante 5 min y se calentó a 85°C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa proporcionando *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (4 mg, rendimiento del 10,49%) junto con algo de material de partida recuperado.

40

EM (IEN) m/z 423,0 (M+H)

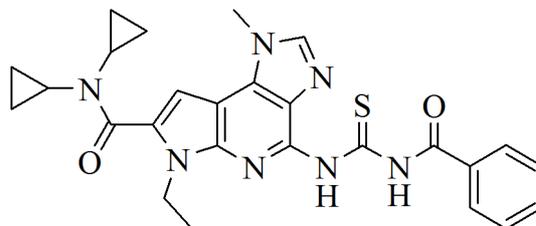
RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, $J = 3,57$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 3,57$ Hz), 4,63 (c, 2H, $J = 6,87$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,88-2,99 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,01$ Hz), 0,73-0,81 (m, 4H), 0,64-0,70 (m, 4H)

5 Ejemplo 2



***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

10 2A Preparación de 4-(3-benzoiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

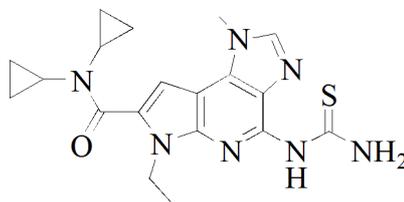


Una solución de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 1J, 234 mg, 0,69 mmol) e isotiocianato de benzoilo (0,1 ml, 0,83 mmol) en acetona (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió agua. El sólido de color pardo resultante se recogió por filtración y se secó al aire, dando 4-(3-benzoiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (306 mg, rendimiento del 88%)

EM (IEN) tr = 1,86 min, m/z 502 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (s a, 1H) 7,99-8,07 (m, 2H) 7,64-7,74 (m, 1H) 7,58 (t, $J = 7,65$ Hz, 2H) 7,34 (s, 1H) 4,47 (s a, 2H) 4,11 (s, 3H) 2,90-2,99 (m, 2H) 2,08 (s, 1H) 1,28 (s a, 3H) 0,64-0,81 (m, 8H).

20 32B Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



Se calentaron 4-(3-benzoiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 2A, 306 mg, 0,61 mmol) y NaOH 1 N (10 ml, 10,00 mmol) en 10 ml de EtOH a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La solución acuosa que quedó se extrajo (3 x) con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 0-4%/metanol) dio *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (199 mg, rendimiento del 82%).

EM (IEN) m/z 398 (M+H).

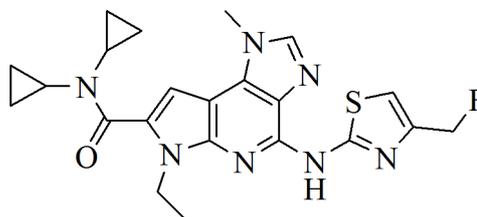
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 11,02 (s a, 1H) 9,27 (s, 2H) 7,75 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,52 (c, $J = 7,12$ Hz, 2H) 4,06 (s, 3H) 2,77-2,90 (m, 2H) 1,45 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H) 0,73-0,97 (m, 8H).

2 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

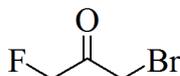
Se calentaron *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**, 40 mg, 0,10 mmol) y cloroacetona (62,4 mg, 0,40 mmol) en EtOH (2 ml) a 80°C durante 20 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo (3 x) con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La materia prima se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 0-7%/metanol), proporcionando *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (9 mg, rendimiento del 12%) en forma de un sólido de color blanco.

10 EM (Cl) m/z 436,1 (M+H)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,61 (c, 2H, *J* = 7,19 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,15 Hz), 0,72-0,81 (m, 4H), 0,62-0,70 (m, 4H)

Ejemplo 3

15 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(4-(fluorometil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

3A Preparación de 1-bromo-3-fluoropropan-2-ona

20 Se añadió gota a gota bromo (0,36 ml, 7,02 mmol) a una solución de 1-fluoropropan-2-ona (0,51 ml, 7,02 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml). La solución se calentó a 45°C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se desactivó con agua. Después de la extracción con diclorometano (3 x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20%/Hexanos) dio 1-bromo-3-fluoropropan-2-ona en forma de un aceite de color amarillo (118 mg, 65%).

25 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 5,14 (s, 1H) 5,02 (s, 1H) 4,10 (d, *J* = 2,86 Hz, 2H).

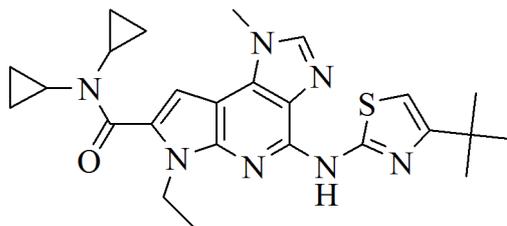
3 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-(fluorometil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Se preparó a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**) y 1-bromo-3-fluoropropan-2-ona (ejemplo **3A**) usando el mismo procedimiento que para **2**.

30 EM (IEN) tr = 1,94 min, m/z 454 (M+H).

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,34 (s a, 1H) 7,75 (s, 1H) 6,96 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 5,27-5,53 (m, 2H) 4,75 (c, *J* = 7,12 Hz, 2H) 3,98-4,11 (m, 3H) 2,76-2,91 (m, 2H) 1,54 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H) 0,70-0,94 (m, 8H).

Ejemplo 4



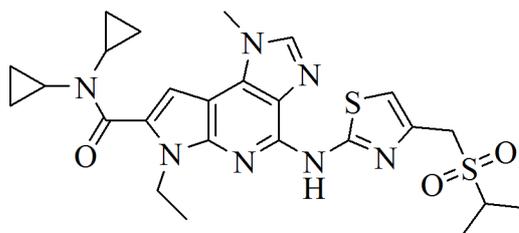
4-(4-terc-Butiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 Se preparó a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**) y 1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona usando el mismo procedimiento que se ha indicado para **2**.

EM (IEN) tr = 1,99 min, m/z 478 (M+H).

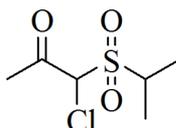
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,74 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 6,48 (s, 1H) 4,74 (c, $J = 7,03$ Hz, 1H) 4,04 (s, 3H) 2,77-2,90 (m, 2H) 1,53 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H) 1,37 (s, 9H) 0,70-0,96 (m, 8H).

10 **Ejemplo 5**



***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(4-(isopropilsulfonilmetil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

5A Preparación de 1-cloro-1-(isopropilsulfonil)propan-2-ona



15 Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,248 ml, 3,05 mmol) a una solución de 1-(isopropilsulfonil)propan-2-ona (418 mg, 2,55 mmol) en AcOH/DCM 1:1 (16 ml) a 0°C. La reacción se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío, después se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó (2 x) con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dejando 800 mg en forma de un aceite transparente. El material se usó sin purificación adicional.

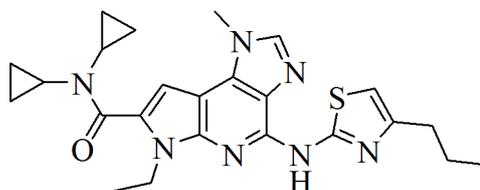
20 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 5,19 (s, 1H) 3,65 (dt, $J = 13,66, 6,90$ Hz, 1H) 2,56 (s, 3H) 1,45 (dd, $J = 6,94, 3,05$ Hz, 6H).

5 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-(isopropilsulfonilmetil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

25 Se preparó a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**) y 1-cloro-1-(isopropilsulfonil)propan-2-ona (ejemplo **5A**) usando el mismo procedimiento que se ha indicado para **2**.

EM (IEN) tr = 1,84 min, m/z 542 (M+H).

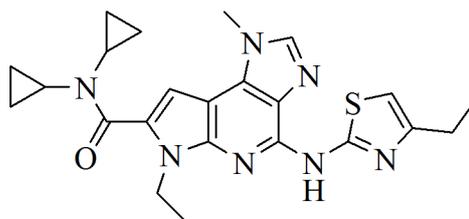
30 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,82 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,73 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,35 (s, 2H) 4,06 (s, 3H) 3,36 (quint., $J = 6,88$ Hz, 1H) 2,79-2,91 (m, 2H) 1,53 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 1,43 (d, $J = 6,82$ Hz, 6H) 0,74-0,92 (m, 8H).

Ejemplo 6***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-propiltiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

- 5 Se preparó a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 2B) y 1-bromopentan-2-ona usando el mismo procedimiento que se ha indicado para **2**.

EM (IEN) tr = 1,94 min, m/z 464 (M+H).

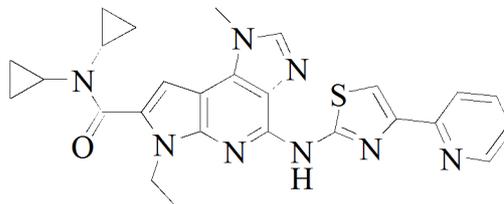
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,43-9,78 (m, 1H) 7,71 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,48 (s, 1H) 4,75 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,04 (s, 3H) 2,76-2,92 (m, 2H) 2,68 (t, $J = 737$ Hz, 2H) 1,76 (dc, $J = 14,94, 7,42$ Hz, 2H) 1,53 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 1,01 (t, $J = 7,26$ Hz, 3H) 0,69-0,94 (m, 8H).

Ejemplo 7***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(4-etiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

- 15 Se preparó a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**) y 1-bromobutan-2-ona usando el mismo procedimiento que se ha indicado para **2**.

EM (IEN) m/z 450 (M+H).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,71 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,49 (s, 1H) 4,75 (c, $J = 7,03$ Hz, 2H) 4,04 (s, 3H) 2,80-2,88 (m, 2H) 2,75 (c, $J = 7,45$ Hz, 1H) 1,54 (t, $J = 7,15$ Hz, 2H) 1,33 (t, $J = 7,40$ Hz, 2H) 0,82 (s a, 8H).

Ejemplo 8***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

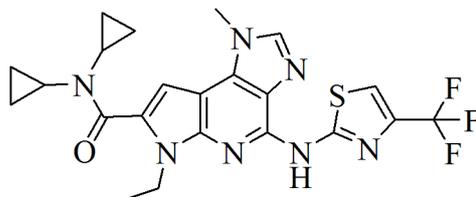
- 25 Una solución de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 70 mg, 0,21 mmol) e isotiocianato de benzoílo (36 μl , 0,27 mmol) en acetona (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en EtOH (1,5 ml) y se añadió K_2CO_3 (40 mg, 0,290 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadió 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanol, bromhidrato (139,4 mg, 0,50 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-7%/diclorometano). La repurificación por HPLC preparativa proporcionó 10,2 mg (rendimiento del 10%) de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-1,6-
- 30

dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido de color pardo.

EM (IEN) tr = 1,78 min, m/z 499 (M+H).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,9 (s, 1H), 8,2 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,77 (c, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,52-2,81 (m, 7H).

5 Ejemplo 9



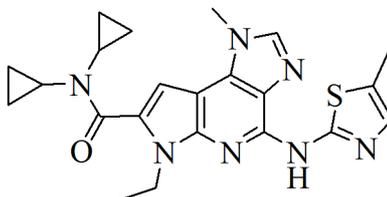
Preparación de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona proporcionando *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida.

EM (IEN) m/z 490,0 (M+H)

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (c, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,87$ Hz), 0,74-0,80 (m, 4H), 0,64-0,71 (m, 4H)

15 Ejemplo 10



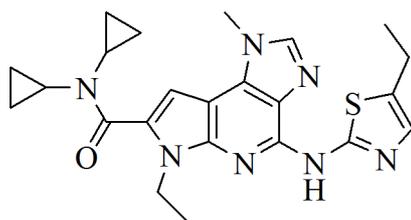
Preparación de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

20 Se disolvió 4-amino-*N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 1J, 86,3 mg, 0,255 mmol) en acetona y se añadió isotiocianato de benzoílo (37,8 μl , 0,281 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en etanol (1500 μl) y se añadió K_2CO_3 (49,3 mg, 0,357 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Se añadió 2-bromopropanal (45,4 mg, 0,332 mmol). Después de 3 h, se añadió más 2-bromopropanal (~100 mg). Se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió 2-bromopropanal y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. El etanol se retiró mediante concentración al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 12 g eluyendo con MeOH al 2-10%/CH $_2$ Cl $_2$. Se realizó purificación adicional mediante HPLC preparativa. Se aisló *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (20 mg, rendimiento del 17,47%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 436,0 (M+H)

30 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,56 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,62 (c, 2H, $J = 6,78$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,87-2,99 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,35-1,46 (m, 3H), 0,72-0,81 (m, 4H), 0,59-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 11



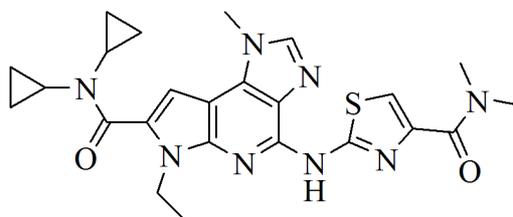
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(5-etiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

5 Se preparó a partir de 2-bromobutanal y 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 1J) usando el mismo procedimiento que el del ejemplo 8.

EM (IEN) tr = 1,86 min, m/z 450 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,91-9,22 (m, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,75 (c, $J = 6,94$ Hz, 2H) 4,05 (s, 3H) 2,80-2,89 (m, 4H) 1,55 (t, $J = 5,00$ Hz, 3H) 1,37 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H) 0,73-0,92 (m, 8H).

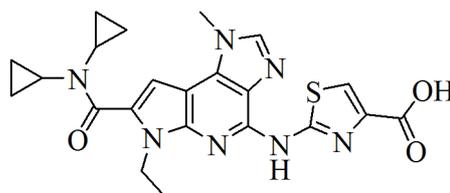
Ejemplo 12



10

2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazol-4-carboxamida

12A Preparación de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-4-carboxílico



15

Se agitaron 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (**1J**, 300 mg, 0,89 mmol) e isotiocianato de benzoílo (0,16 ml, 1,15 mmol) en acetona (4 ml) a ta durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOH (6 ml). Se añadió K_2CO_3 (172 mg, 1,241 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (692 mg, 3,55 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante una noche. Después de que se completara la etapa de ciclación, se añadió NaOH 1 N (6,3 ml, 6,30 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 60°C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. La solución acuosa resultante se acidificó hasta alcanzar un valor de pH de 1 y el precipitado se retiró por filtración al vacío, lavándolo con agua, EtOAc y después con diclorometano, proporcionando ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-4-carboxílico (325 mg, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color pardo.

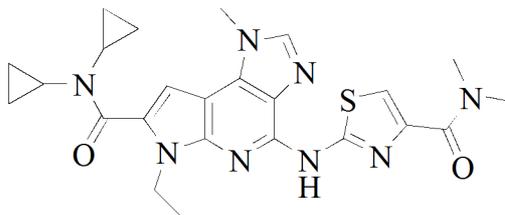
20

EM (IEN) tr = 1,85 min, m/z 466 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 4,63 (c, $J = 6,94$ Hz, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,36 (s a, 1H) 2,89-2,99 (m, 2H) 1,40 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H) 0,61-0,83 (m, 8H).

12 Preparación de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazol-4-carboxamida

30



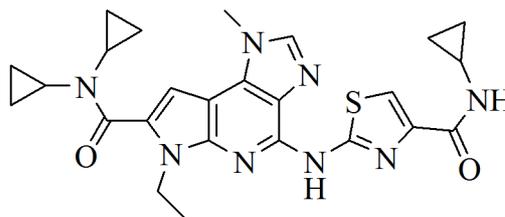
5 A ácido 2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d] pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-4-carboxílico (ejemplo **12A**, 44 mg, 0,095 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (108 mg, 0,284 mmol), DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol) y dimetilamina (0,013 ml, 0,189 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, dando 2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazol-4-carboxamida (10 mg, rendimiento del 21%) en forma de un sólido de color pardo.

EM (IEN) m/z 493 (M+H)

10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,45 (s a, 1H) 7,81 (s, 1H) 7,43 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,74 (c, $J = 7,03$ Hz, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,31 (s a, 3H) 3,13 (s a, 3H) 2,75-2,90 (m, 2H) 1,54 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H) 0,65-0,96 (m, 8H).

Los ejemplos **13-17** se prepararon usando el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo **12**.

Ejemplo 13



15 ***N*-Ciclopropil-2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-4-carboxamida**

EM (IEN) $tr = 1,99$ min, m/z 505 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,07 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 4,73 (c, $J = 7,03$ Hz, 1H) 4,13 (s, 3H) 2,94-3,04 (m, 2H) 2,85-2,93 (m, 1H) 1,51 (t, $J = 7,03$ Hz, 2H) 0,67-0,95 (m, 12H).

Ejemplo 14

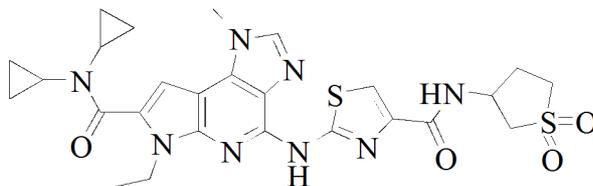


20 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(morfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

EM (IEN) $tr = 1,87$ min, m/z 535 (M+H).

25 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,21 (s a, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,56 (s, 1H) 6,81-6,94 (m, 1H) 4,74 (c, $J = 7,11$ Hz, 2H) 4,07 (s, 3H) 3,79 (s a, 4H) 3,50 (d, $J = 4,52$ Hz, 2H) 2,74-2,90 (m, 2H) 1,60 (s, 2H) 1,54 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H) 0,70-0,94 (m, 8H).

Ejemplo 15

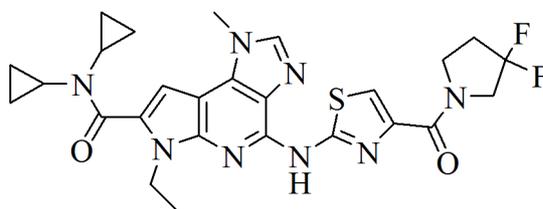


***N,N*-Diciclopropil-4-((4-((1,1-dioxidotetrahidro-3-tiofenil)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

EM (IEN) tr = 1,88 min, m/z 583 (M+H).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,31 (s a, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,69-7,75 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 4,85-4,99 (m, 1H) 4,64-4,81 (m, 2H) 4,07 (s, 3H) 3,45-3,61 (m, 2H) 3,35 (s a, 1H) 3,19 (dt, $J = 13,36, 8,12$ Hz, 2H) 2,75-2,91 (m, 2H) 2,57-2,72 (m, 1H) 2,42 (ddd, $J = 14,49, 7,53, 7,34$ Hz, 1H) 1,54 (t, $J = 6,90$ Hz, 3H) 0,69-0,94 (m, 8H)

Ejemplo 16

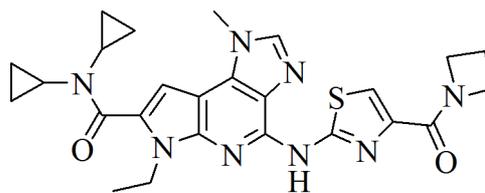


- 10 ***N,N*-Diciclopropil-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

EM (IEN) tr = 2,05 min, m/z 555 (M+H).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,00 (s, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,19 (s, 1H) 4,68 (c, $J = 7,03$ Hz, 2H) 4,51 (t, $J = 12,80$ Hz, 1H) 4,34 (t, $J = 7,40$ Hz, 1H) 4,06 (s, 3H) 3,96 (t, $J = 13,18$ Hz, 1H) 3,86 (t, $J = 7,65$ Hz, 1H) 2,87-3,02 (m, 2H) 2,34-2,59 (m, 2H) 1,45 (t, $J = 6,90$ Hz, 3H) 0,72-0,95 (m, 8H).

Ejemplo 17

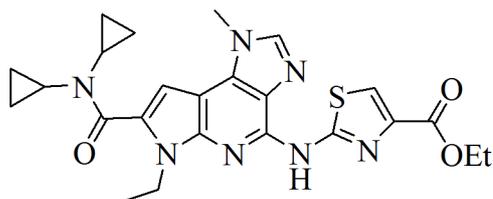


(4-(Azetidín-1-carbonil)tiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

- 20 EM (IEN) tr = 1,95 min, m/z 505 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,03 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 4,78 (t, $J = 7,53$ Hz, 2H) 4,69 (c, $J = 7,03$ Hz, 2H) 4,19 (t, $J = 7,78$ Hz, 2H) 4,08 (s, 3H) 2,95 (ddd, $J = 7,22, 3,45, 3,14$ Hz, 2H) 2,27-2,48 (m, 2H) 1,47 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H) 0,69-0,93 (m, 8H).

Ejemplo 18



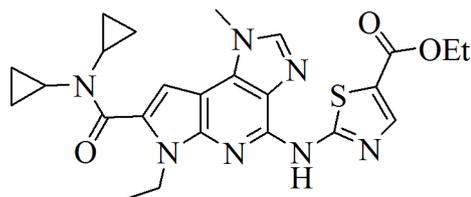
2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando bromopiruvato de etilo y *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 2B) produciendo 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN) m/z 494,1 (M+H)

10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,42 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,62 (c, 2H), 4,30 (c, 2H, $J = 7,15$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,89-2,97 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,01$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,74-0,80 (m, 4H), 0,64-0,70 (m, 4H)

Ejemplo 19



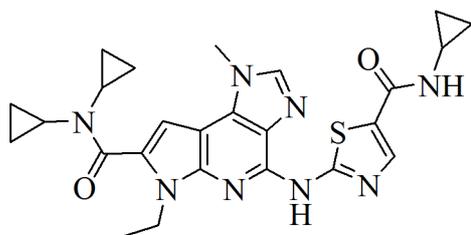
15 **2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 2-cloro-2-formilacetato de etilo y *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 2B), proporcionando 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (18,5 mg, rendimiento del 17%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 EM (IEN) m/z 494,0 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,63 (c, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,28 (c, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,06 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,73-0,81 (m, 4H), 0,63-0,70 (m, 4H)

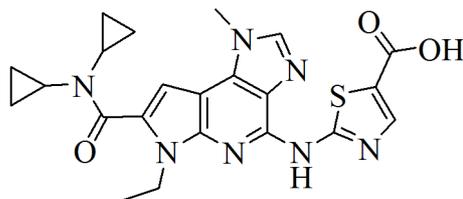
Ejemplo 20



25

***N*-Ciclopropil-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida**

20A Preparación de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo [4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico



A una solución de 2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (**ejemplo 19**, 14,6 mg, 0,030 mmol) en EtOH (296 μ l) se le añadió una solución acuosa NaOH 1 N (296 μ l). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y se agitó a 50°C durante 18 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el etanol se retiró mediante concentración al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 N y el producto sólido se recogió por filtración. Se aisló ácido 2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en bruto en la siguiente reacción.

EM (IEN) m/z 465,9 (M+H)

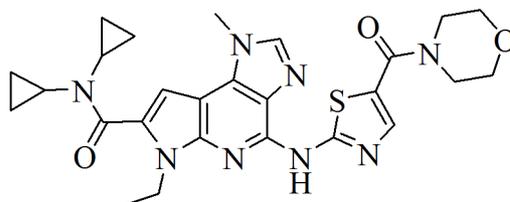
10 **20 Preparación de N-ciclopropil-2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida**

A una mezcla de ácido 2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico (**ejemplo 20A**, 13,97 mg, 0,030 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron ciclopropilamina (4,16 μ l, 0,060 mmol), HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) y base de Hünig (15,72 μ l, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Se aisló N-ciclopropil-2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (3 mg, rendimiento del 19,82%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 505,0 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (c, 2H, $J = 7,11$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,89-3,00 (m, 2H), 2,76 (tc, 1H, $J = 7,25, 3,70$ Hz), 1,41 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,74-0,81 (m, 4H), 0,64-0,72 (m, 6H), 0,51-0,59 (m, 2H)

Ejemplo 21



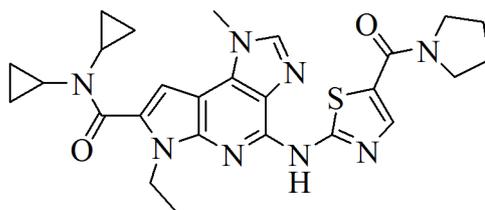
25 **N,N-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(morfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo 20 usando morfolina y ácido 2-(7-(dicyclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico (**ejemplo 20A**), proporcionando N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(morfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

30 EM (IEN) m/z 535,1 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,79-7,93 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,74 (c, 2H, $J = 7,28$ Hz), 4,12 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 2H), 2,91-3,02 (m, 2H), 1,52 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,83-0,93 (m, 4H), 0,72-0,84 (m, 4H)

Ejemplo 22



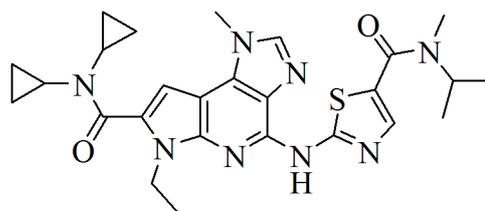
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo 20 usando pirrolidina y ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico (ejemplo 20A), proporcionando *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

EM (IEN) m/z 519,1 (M+H).

10 RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,71 (c, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88-0,95 (m, 4H), 0,80-0,86 (m, 4H)

Ejemplo 23



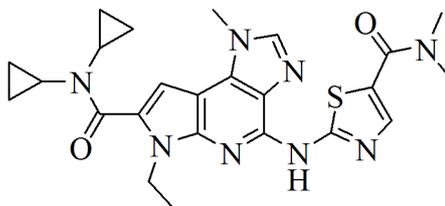
15 **2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N*-isopropil-*N*-metiltiazol-5-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo 20 usando *N*-metilpropan-2-amina y ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico (ejemplo 20A) proporcionando 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N*-isopropil-*N*-metiltiazol-5-carboxamida

20 EM (IEN) m/z 521,1 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,68 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,74 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,18 (s a, 3H), 2,99-3,06 (m, 2H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,89-0,96 (m, 4H), 0,81-0,88 (m, 4H)

Ejemplo 24



25

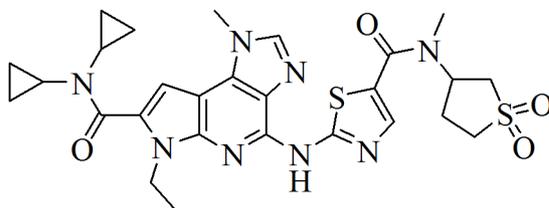
2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazol-5-carboxamida

30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo 20 usando *N,N*-dimetilamina y ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazol-5-carboxílico (ejemplo 20A) dando 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazol-5-carboxamida.

EM (IEN) m/z 493,1 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,72 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,15-3,45 (br. S, 6H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,88-0,95 (m, 4H), 0,80-0,86 (m, 4H)

Ejemplo 25



5

2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-N-metiltiazol-5-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 20.

EM (IEN) m/z 597,0 (M+H).

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,34-5,45 (m, 1H), 4,78 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,47-2,66 (m, 2H), 1,57 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,34-1,45 (M, 1H), 0,91-0,99 (m, $J = 6,5$ Hz, 4H), 0,83-0,90 (m, 4H)

Ejemplo 26



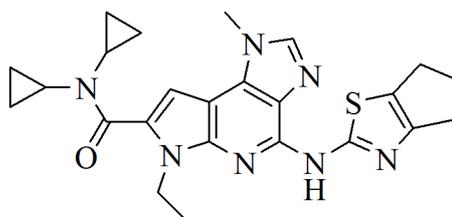
- 15 **N,N-Diciclopropil-4-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 3-bromo-2-butanona (0,034 ml, 0,323 mmol), proporcionando N,N-diciclopropil-4-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (59,17 mg, rendimiento del 44,3%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 20 EM (IEN) m/z 450,1 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,61 (c, 2H, $J = 7,03$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,73-0,80 (m, 4H), 0,62-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 27



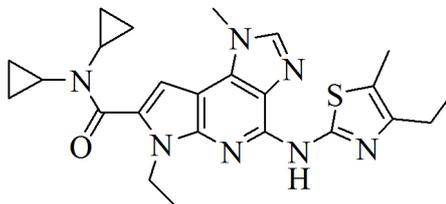
- 25 **N,N-Diciclopropil-4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Se preparó usando el mismo procedimiento que el del ejemplo 2.

EM (IEN) tr = 1,95 min, m/z 462 (M+H).

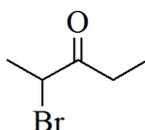
RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,12 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 4,68 (c, $J = 7,12$ Hz, 2H) 4,10 (s, 3H) 2,86-3,02 (m, 4H) 2,80 (t, $J = 7,07$ Hz, 2H) 2,43-2,61 (m, 2H) 1,46 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,70-0,90 (m, 8H).

Ejemplo 28



- 5 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-metiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

28A Preparación de 2-bromopentan-3-ona



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en *Chem. Comm.* **2004**, 470-471.

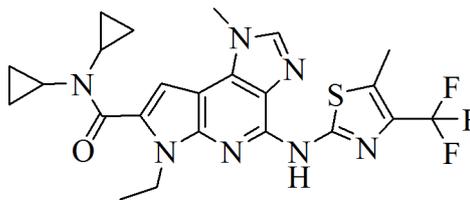
- 10 **28 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-metiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Se preparó a partir del ejemplo 26A usando un procedimiento similar al del ejemplo 2

EM (IEN) m/z 464 (M+H).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,81-9,19 (m, 1H) 7,69 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,75 (c, $J = 7,12$ Hz, 2H) 4,03 (s, 3H) 2,78-2,93 (m, 2H) 2,63 (c, $J = 7,48$ Hz, 2H) 2,37 (s, 3H) 1,53 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 1,26 (t, $J = 7,48$ Hz, 3H) 0,73-0,95 (m, 8H).

Ejemplo 29



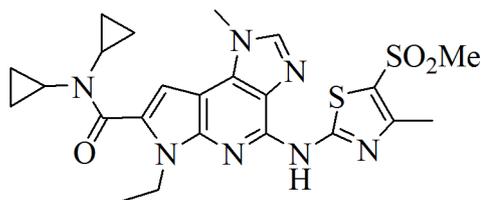
- 20 **Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-4-(trifluorometil)thiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 3-bromo-1,1,1-trifluorobutan-2-ona, proporcionando *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-4-(trifluorometil)thiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 504,0 (M+H)

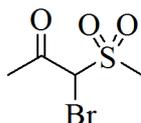
- 25 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,62 (c, 2H, $J = 6,97$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,87$ Hz), 0,73-0,80 (m, 4H), 0,65-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 30



Preparación de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-5-(metilsulfonyl)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

30A Preparación de 1-bromo-1-(metilsulfonyl)propan-2-ona



5
10
A una solución de metanosulfonilacetona (0,5 g, 3,67 mmol) en AcOH (7,34 ml) y diclorometano (11,02 ml) en un matraz de fondo redondo se le añadió gota a gota bromo (0,189 ml, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en éter y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x). Los productos orgánicos se concentraron al vacío. Se aisló 1-bromo-1-(metilsulfonyl)propan-2-ona (0,332 g, rendimiento del 42%) en forma de un aceite.

EM (Cl) m/z 215,0 (M+H)

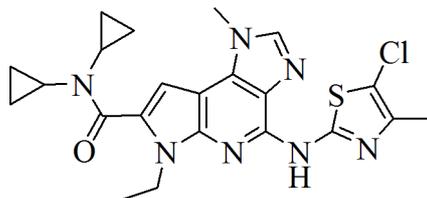
30 Preparación de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-5-(metilsulfonyl)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15
Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 1-bromo-1-(metilsulfonyl)propan-2-ona (**28A**, 32,5 mg, 0,151 mmol), proporcionando *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-5-(metilsulfonyl)tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (12,5 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 30,6%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 514,1 (M+H)

20
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,00 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,59 (c, 2H, J = 6,78 Hz), 4,06 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J = 6,90 Hz), 0,72-0,81 (m, 4H), 0,62-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 31



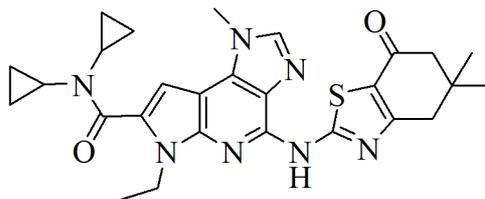
Preparación de 4-(5-cloro-4-metiltiazol-2-ilamino)-*N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

25
Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 1,1-dicloropropan-2-ona (14,26 μl, 0,147 mmol), proporcionando 4-(5-cloro-4-metiltiazol-2-ilamino)-*N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (4,35 mg, rendimiento del 18,9%) en forma de un sólido de color verde claro.

EM (IEN) m/z 470,1 (M+H)

30
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,58 (c, 2H, J = 7,28 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J = 6,90 Hz), 0,73-0,81 (m, 4H), 0,63-0,70 (m, 4H)

Ejemplo 32



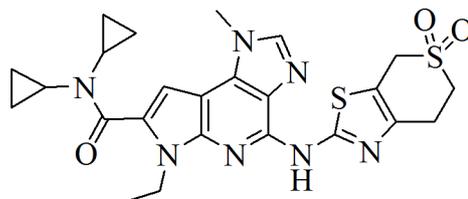
Preparación de *N,N*-díciclopropil-4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 2-cloro-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (34,9 mg, 0,200 mmol), proporcionando *N,N*-díciclopropil-4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (11,24 mg, rendimiento del 21,7%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 518,2 (M+H)

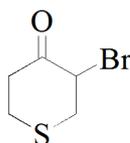
10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (c, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,41 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,09 (s, 6H), 0,73-0,80 (m, 4H), 0,63-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 33



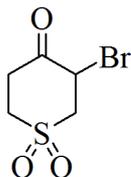
Preparación de diciclopropilamida del ácido 4-(5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-5 λ^6 -tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-carboxílico

15 **33A Preparación de 3-bromodihidro-2*H*-tiopiran-4(3*H*)-ona**



20 A una mezcla de tetrahidrotiopiran-4-ona (0,5 g, 4,30 mmol) en diclorometano (51,2 ml) y metanol (20,49 ml) se le añadió tribromuro de *tetra-n*-butilamonio (2,283 g, 4,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se trituró con éter (3 x). Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se aisló en forma de un aceite de color naranja claro. El material se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

33B Preparación de 3-bromo-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-ona



25 A una solución enfriada (0°C) de 3-bromodihidro-2*H*-tiopiran-4(3*H*)-ona (ejemplo **33A**, 0,791 g, 4,05 mmol) en diclorometano (20,27 ml) se le añadió lentamente mCPBA (1,749 g, 10,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 3-bromo-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-

4-ona en forma de un sólido de color blanco que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

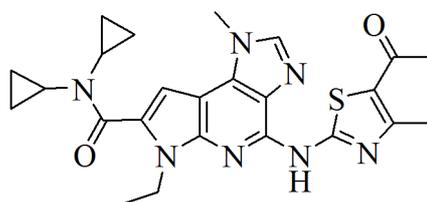
33 Preparación de diciticlopropilamida del ácido 4-(5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-5 λ^6 -tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-carboxílico

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 3-bromo-1,1-dioxo-tetrahidro- λ^6 -tiopirano-4-ona (ejemplo **33B**, 32,5 mg, 0,151 mmol), proporcionando diciticlopropilamida del ácido 4-(5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-5 λ^6 -tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-carboxílico (9 mg, rendimiento del 17,56%) en forma de un sólido de color canela claro.

EM (IEN) m/z 526,2 (M+H)

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,61 (c, 2H, $J = 6,78$ Hz), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (7, 2H, $J = 6,02$ Hz), 3,16 (t, 2H, $J = 8,16$ Hz), 2,89-2,97 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,73-0,79 (m, 4H), 0,61-0,70 (m, 4H)

Ejemplo 34



15 **Preparación de 4-(5-acetil-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciticlopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 3-cloro-2,4-pentanodiona (36,0 μl , 0,302 mmol), proporcionando 4-(5-acetil-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciticlopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (76 mg, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 478,2 (M+H)

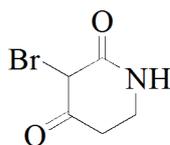
20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (c, 2H, $J = 6,94$ Hz), 4,08 (s, 3H), 2,89-2,99 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72-0,81 (m, 4H), 0,64-0,72 (m, 4H)

Ejemplo 35



25 **Preparación de N,N-diciticlopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

35A Preparación de 3-bromopiperidin-2,4-diona



30 A una mezcla de piperidin-2,4-diona (0,072 g, 0,637 mmol) en ácido acético (1,591 ml) se le añadió gota a gota bromo (0,033 ml, 0,637 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta 70 min. Se añadió diclorometano y la mezcla turbia se concentró al vacío. La solución residual se trató con éter etílico. Se precipitó un sólido de color blanco y el AcOH/éter se decantó. El sólido blanco, que se supone que era el producto, se llevó a la siguiente etapa. El sólido de color blanco empezó a hacerse líquido y a volverse rojo rápidamente después de su exposición a la luz y del

reposo.

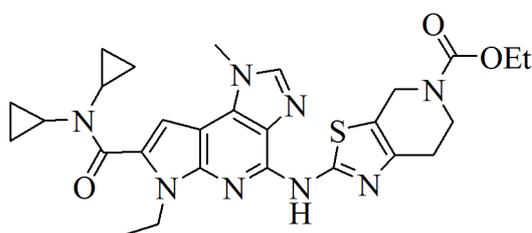
35 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 3-bromopiperidin-2,4-diona (ejemplo 35A), proporcionando *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (4,51 mg, rendimiento del 12,3%) en forma de un sólido de color blanco que contenía *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida al 10%.

EM (IEN) m/z 489,1 (M+H)

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,32-7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, *J* = 7,03 Hz), 4,66 (c, 2H, *J* = 7,19 Hz), 4,07 (s, 3H), 2,88-3,06 (m, 2H), 1,44 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz), 0,72-0,85 (m, 4H), 0,60-0,72 (m, 4H)

Ejemplo 36



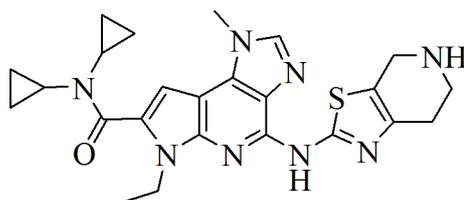
15 **Preparación de 2-(7-(d ciclopropilcarbamoi)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando éster etílico del ácido 3-bromo-4-oxo-piperidin-1-carboxílico, proporcionando 2-(7-(d ciclopropilcarbamoi)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de etilo (5 mg, rendimiento del 15,36%) en forma de un sólido de color blanco.

20 EM (IEN) m/z 549,2 (M+H)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,83 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,56-4,67 (m, 4H), 4,10 (c, 2H, *J* = 7,19 Hz), 4,04 (s, 3H), 3,72 (t, 2H, *J* = 5,52 Hz), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,15 Hz), 0,71-0,81 (m, 4H), 0,60-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 37



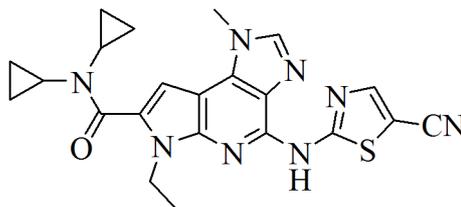
25 **Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 3-bromopiperidin-4-ona, bromhidrato (33,8 mg, 0,130 mmol), proporcionando *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (30 mg, rendimiento del 60%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 477,3 (M+H)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,08 (s a, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (c, 2H, *J* = 6,78 Hz), 4,38 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,85-2,98 (m, 4H), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz), 0,73-0,81 (m, 4H), 0,62-0,71 (m, 4H)

35 **Ejemplo 38**



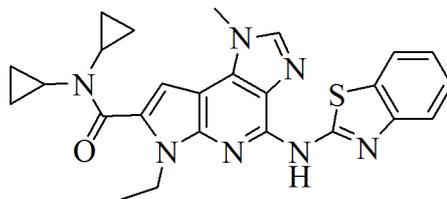
4-(5-cianotiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 A una mezcla de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 60 mg, 0,177 mmol), 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (38,5 mg, 0,266 mmol), Pd2(dba)3 (24,4 mg, 0,027 mmol), BINAP (49,7 mg, 0,080 mmol) y *tert*-butóxido sódico (27,3 mg, 0,284 mmol) se le añadió DME (1 ml). La mezcla se purgó con gas argón durante 5 min y se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla de reacción mostró una conversión de ~60% mediante HPLC, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 4-(5-cianotiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 447,2 (M+H).

RMN de ¹H (500 MHz, CD3OD-CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,13 (s, 1H), 4,71 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,84-2,91 (m, 2H), 1,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 5H), 0,74-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 39



15

4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

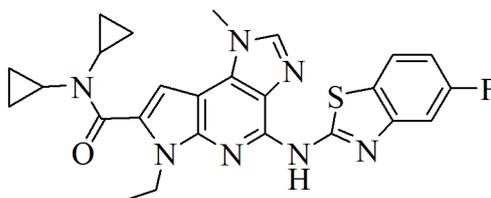
20 A una solución de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 21,2 mg, 0,063 mmol) en DMF (626 μl) se le añadió en una porción hidruro sódico (10,02 mg, 0,251 mmol). Después de 20 min, se añadió 2-bromo-1,3-benzotiazol (53,6 mg, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron con LiCl. al 10%, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 4 g eluyendo con MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂ produciendo 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (6,8 mg, rendimiento del 21,87%) en forma de un sólido de color blanquecino.

25

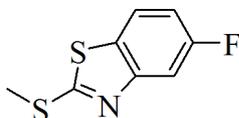
EM (IEN) m/z 472,2 (M+H)

30 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 7,97 Hz), 7,67 (d, 1H, *J* = 8,25 Hz), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,97 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, 1H, *J* = 8,52 Hz), 4,70 (c, 2H, *J* = 7,06 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,88-2,99 (m, 2H), 1,65 (s a, 1H), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,01 Hz), 0,74-0,84 (m, 4H), 0,64-0,73 (m, 4H)

Ejemplo 40



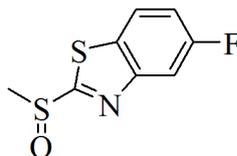
Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-

d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**40A Preparación de 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol**

5 A una solución de 5-fluoro-2-mercaptobenzotiazol (0,15 g, 0,810 mmol) en THF (8,10 ml) enfriada a 0°C se le añadió hidruro sódico (0,036 g, 0,891 mmol). Después de agitar 10 min, se añadió yodometano (0,076 ml, 1,215 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se aisló 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (0,178 g, rendimiento del 110%) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó sin ninguna purificación adicional.

10 EM (IEN) m/z 200,0 (M+H)

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,68 (dd, 1H, J = 8,81, 5,04 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 9,57, 2,52 Hz), 7,07 (td, 1H, J = 8,81, 2,52 Hz), 2,80 (s, 3H)

40B Preparación de 5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol

15 Se disolvió 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (ejemplo **40A**, 0,178 g, 0,893 mmol) en CH₂Cl₂ (5,96 ml). Se añadió en una porción mCPBA (0,154 g, 0,893 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado y se diluyó con diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). El producto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se aisló 5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (0,180 g, rendimiento del 94%) en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional.

20 EM (IEN) m/z 216,0 (M+H)

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (dd, 1H, J = 9,07, 4,95 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 9,07, 2,47 Hz), 7,27-7,34 (m, 1H), 3,10 (s, 3H)

40 Preparación de N,N-diciclopropil-6-etil-4-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

25 A una solución de 4-amino-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 50 mg, 0,148 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió hidruro sódico (17,73 mg, 0,443 mmol). Después de 20 min, se añadió en una porción 5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (ejemplo **40B**, 95 mg, 0,443 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se desactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de litio al 10% (2 x), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Isco de 12 g eluyendo con MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂, proporcionando N,N-diciclopropil-6-etil-4-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (13 mg, rendimiento al 17,07%).

35 EM (Cl) m/z 490,2 (M+H)

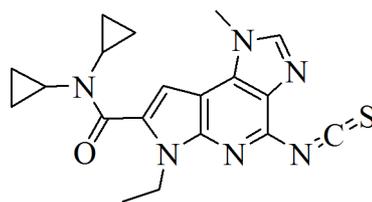
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,53 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 9,82 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 8,18 Hz), 4,69 (c, 2H, J = 7,13 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,89-3,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, J = 7,05 Hz), 0,74-0,81 (m, 4H), 0,63-0,71 (m, 4H)

Ejemplo 41



Preparación de *N,N*-dicyclopropil-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol-5-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida

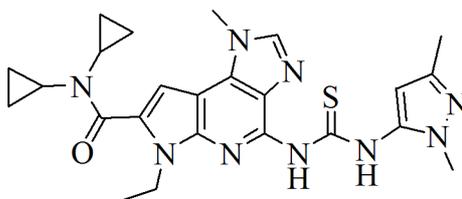
5 **41A** Preparación de *N,N*-dicyclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida



10 A una mezcla de 4-amino-*N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (194,5 mg, 0,575 mmol) en diclorometano (2874 μ l) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1'-tiocarbonildi-2(1*H*)-piridona (133 mg, 0,575 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se aisló *N,N*-dicyclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. El material se usó tal cual en las reacciones posteriores.

EM (IEN) *m/z* 381,1 (M+H)

15 **41B** Preparación de *N,N*-dicyclopropil-4-(3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)tioureido)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida



20 A un matraz cargado con *N,N*-dicyclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (ejemplo **41A**, 0,0342 g, 0,090 mmol) se le añadió THF (0,449 ml). Se añadió 5-amino-1,3-dimetilpirazol (0,012 g, 0,108 mmol) seguido de hidruro sódico (3,60 mg, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se desactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La materia prima se usó sin purificación adicional.

EM (IEN) *m/z* 492,2 (M+H)

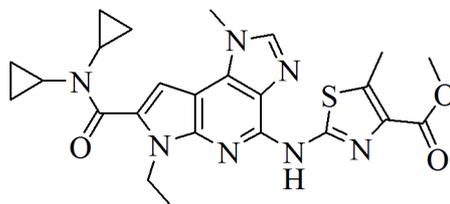
25 **41** Preparación de *N,N*-dicyclopropil-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol-5-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida

30 Se disolvió *N,N*-dicyclopropil-4-(3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)tioureido)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (ejemplo **41B**, 41 mg, 0,083 mmol) en cloroformo (2780 μ l) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente NIS (18,76 mg, 0,083 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. Se añadieron metanol y éter y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de reposar durante una semana, el producto precipitó fuera de la solución. El producto se trituroó con metanol. Se aisló *N,N*-dicyclopropil-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol-5-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (8,1 mg, rendimiento del 20%).

EM (IEN) m/z 490,3 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,66 (c, 2H, $J = 7,03$ Hz), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H) 2,88-3,00 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72-0,82 (m, 4H), 0,61-0,73 (m, 4H)

Ejemplo 42



5

2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (320 mg, 1,642 mmol) a una suspensión de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**, 435 mg, 1,094 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 2-10%/diclorometano), dando 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxilato de metilo (380 mg, rendimiento del 70%) en forma de un sólido de color amarillo.

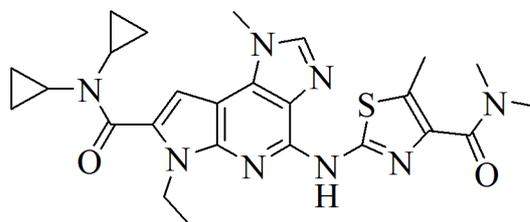
10

EM (IEN) tr = 0,87 min, m/z 494 (M+H)

RMN de ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 9,41 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,73 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 4H), 0,73-0,80 (m, 4H).

15

Ejemplo 43



20

2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N,5*-trimetil-tiazol-4-carboxamida

43A Preparación de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

Se añadió NaOH acuoso 1 N (0,962 ml, 0,962 mmol) a una suspensión de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 41, 0,19 g, 0,385 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1 N hasta alcanzar un valor de pH de 4. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró 5 veces con metanol. Los lavados de metanol combinados se concentraron y el sólido que quedó se lavó 3 veces con 2:1 de éter/diclorometano y proporcionó ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico (105 mg, rendimiento del 57%).

25

30

EM (IEN) tr = 0,79 min, m/z 480 (M+H)

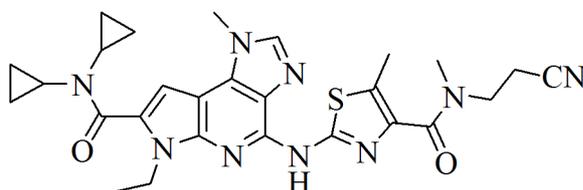
43 Preparación de 2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,5-trimetiltiazol-4-carboxamida

Una mezcla de ácido 2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazol-4-carboxílico (**43A**, 30 mg, 0,063 mmol), dimetilamina acuosa al 40% (0,016 ml, 0,125 mmol) y HATU (35,7 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 2-10%/diclorometano). El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, dando 2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,5-trimetiltiazol-4-carboxamida (20 mg, rendimiento del 62,5%) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 EM (IEN) m/z 507 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ : 7,79 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83-0,91 (m, 4H), 0,74-0,80 (m, 4H)

Los Ejemplos **44-49** se prepararon usando el mismo protocolo que se ha descrito para el ejemplo **42**

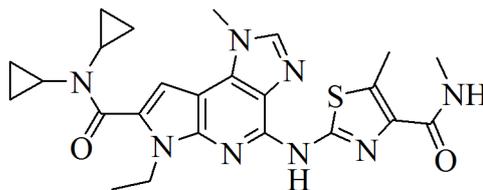
Ejemplo 44

15

N-(2-Cianoetil)-2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida

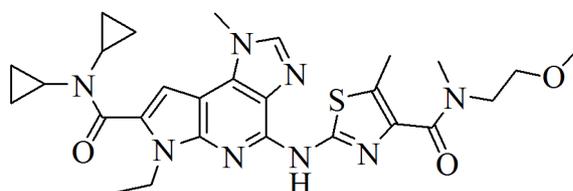
EM (IEN) m/z 546 (M+H).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,34 (s a, 1H) 7,75 (d, $J = 5,94$ Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,74 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,06 (s, 3H) 3,80 (t, $J = 6,71$ Hz, 2H) 3,11-3,32 (m, 3H) 2,95 (t, $J = 6,71$ Hz, 2H) 2,78-2,91 (m, 2H) 2,58 (d, $J = 15,85$ Hz, 3H) 1,54 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 0,70-0,94 (m, 8H).

Ejemplo 45**2-(7-(D iciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida**

25 EM (IEN) m/z 493 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,84 (s, 1H) 7,40 (d, $J = 4,99$ Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,73 (c, $J = 6,94$ Hz, 2H) 4,08 (s, 3H) 2,99 (d, $J = 4,99$ Hz, 3H) 2,73-2,91 (m, 5 H) 2,14 (s, 1H) 1,53 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,66-0,97 (m, 8H).

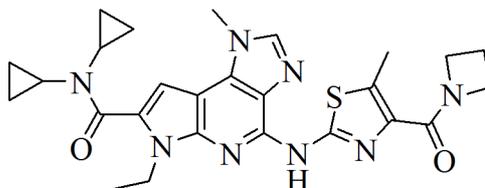
Ejemplo 46

30

2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N(2-metoxietil)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida

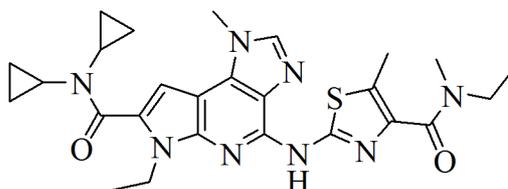
EM (IEN) m/z 551 (M+H).

5 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,73 (d, $J = 3,05$ Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,74 (c, $J = 7,21$ Hz, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,72 (dd, $J = 13,73, 4,58$ Hz, 2H) 3,61-3,68 (m, 1H) 3,57 (t, $J = 5,41$ Hz, 1H) 3,27-3,45 (m, 3H) 3,17 (d, $J = 8,32$ Hz, 3H) 2,79-2,88 (m, 2H) 2,54 (d, $J = 5,83$ Hz, 3H) 1,54 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,73-0,92 (m, 8H).

Ejemplo 47**10 4-(4-(Azetidín-1-carbonil)-5-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

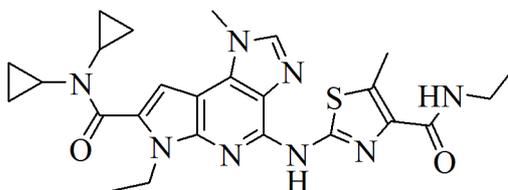
EM (IEN) m/z 519 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,50-9,65 (m, 1H) 8,00 (s, 1H) 6,88 (s, 1H) 4,68 (c, $J = 7,21$ Hz, 2H) 4,59 (t, $J = 7,63$ Hz, 2H) 4,18 (t, $J = 7,77$ Hz, 2H) 4,09 (s, 3H) 2,78-2,89 (m, 2H) 2,72 (s, 3H) 2,30 (quint., $J = 7,70$ Hz, 2H) 1,49 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,72-0,92 (m, 8H).

15 Ejemplo 48**2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-etil-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida**

EM (IEN) m/z 521 (M+H).

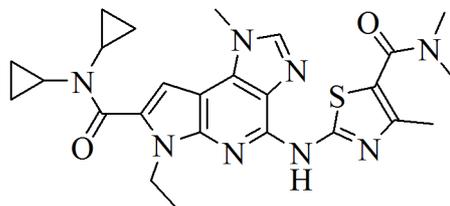
20 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,77 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,74 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,04 (s, 3H) 3,36-3,66 (m, 2H) 3,07 (d, $J = 14,09$ Hz, 3H) 2,72-2,90 (m, 2H) 2,51 (s, 3H) 2,11 (s, 1H) 1,54 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 1,13-1,35 (m, 3H) 0,66-0,90 (m, 8H).

Ejemplo 49**25 2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-etil-5-metiltiazol-4-carboxamida**

EM (IEN) m/z 508 (M+H).

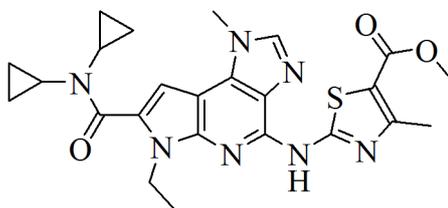
30 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,78 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,73 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,42 (c, $J = 7,12$ Hz, 2H) 4,04 (s, 3H) 2,78-2,91 (m, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,15 (s, 1H) 1,54 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 1,44 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 0,68-0,91 (m, 8H).

Ejemplo 50



2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,4-trimetiltiazol-5-carboxamida

- 5 **50A Preparación de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo**

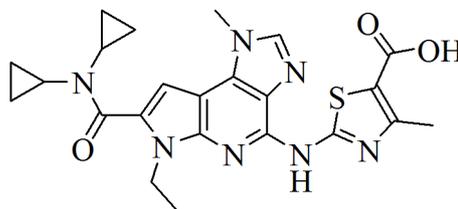


- 10 Se añadió 2-bromo-3-oxobutanoato de metilo (213 mg, 1,094 mmol, preparado siguiendo el procedimiento descrito por Abu T. Khan y col. en *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 2751-2754) a una suspensión de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **2B**, 290 mg, 0,730 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 h. El análisis por CL/EM mostró que se había completado la reacción (la reacción se mantuvo en forma de suspensión todo el tiempo). La mezcla de reacción se concentró para retirar el etanol y se recogió en diclorometano. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un sistema ISCO automatizado (columna de 40 g, eluyendo con metanol al 0-5%/diclorometano), proporcionando 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (301 mg, 0,610 mmol, rendimiento del 84%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 494,4 (M+H).

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7,75 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,76 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,85-0,93 (m, 4H), 0,75-0,82 (m, 4H)

50B Preparación de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazol-5-carboxílico



- 25 Una mezcla de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo **50A**, 288 mg, 0,583 mmol) y NaOH 1 N (5,83 ml, 5,830 mmol) en metanol (5 ml) se calentó a 65°C durante 18 h. El metanol se evaporó y la solución acuosa se acidificó hasta alcanzar un valor de pH de 4 con HCl 1 N, precipitaron sólidos de la solución y se retuvieron después de la filtración, proporcionando el ácido deseado en forma pura. Después la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un sistema ISCO automatizado (columna de 40 g, eluyendo con metanol al 0-8%/diclorometano). Se obtuvieron un total de 260 mg de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazol-5-carboxílico (rendimiento del 93%) en forma de un

sólido de color amarillo.

EM (IEN) m/z 480,2 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,03 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,40 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 0,45-0,50 (m, 4H).

5 **50 Preparación de 2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,4-trimetiltiazol-5-carboxamida**

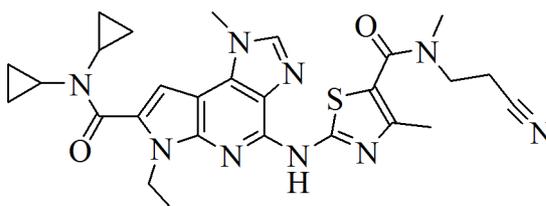
10 Una mezcla de ácido 2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazol-5-carboxílico (ejemplo **50B**, 51 mg, 0,106 mmol), dimetilamina (al 40% en agua, 0,027 ml, 0,213 mmol), HATU (52,6 mg, 0,138 mmol) y 2,6-lutidina (0,025 ml, 0,213 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 24 g, eluyendo con metanol al 2-8%/diclorometano). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa. Se obtuvo 2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,4-trimetiltiazol-5-carboxamida (17 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 30,0%) en forma de un sólido de color blanquecino.

15 EM (IEN) m/z 507,1 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,75 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,66 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 2,95-3,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,86-0,93 (m, 4H), 0,78-0,84 (m, 4H)

Los Ejemplos **51-55** se sintetizaron usando el mismo procedimiento que se ha usado para el **50**.

Ejemplo 51



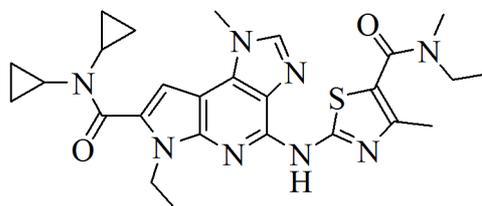
20

N-(2-Cianoetil)-2-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,4-dimetiltiazol-5-carboxamida

EM (IEN) m/z 546,1 (M+H).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 4H), 0,73-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 52

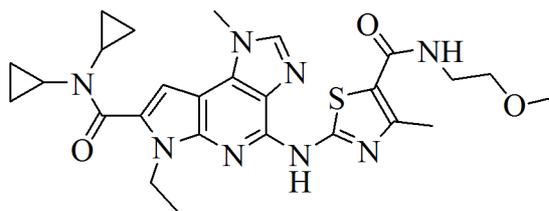


2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-etil-N,4-dimetiltiazol-5-carboxamida

30 EM (IEN) m/z 521,1 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,72 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,57 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82-0,90 (m, 4H), 0,73-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 53

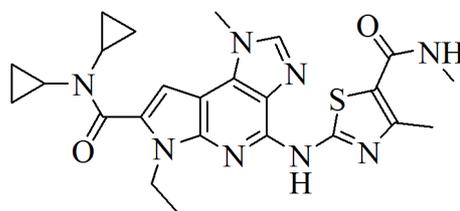


2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-(2-metoxietil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

EM (IEN) m/z 537,1 (M+H).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,13 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,74 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (c, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 4H), 0,73-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 54

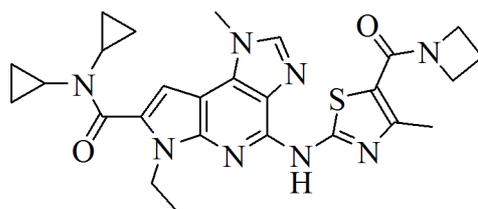


- 10 **2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,4-dimetiltiazol-5-carboxamida**

EM (IEN) m/z 493,1 (M+H).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,87-5,94 (m, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,66 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 4H), 0,73-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 55

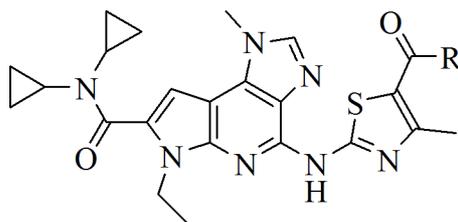


4-(5-(Azetidín-1-carbonil)-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

- 20 EM (IEN) m/z 519,1 (M+H).

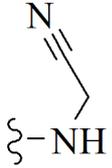
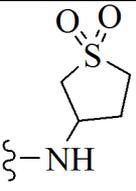
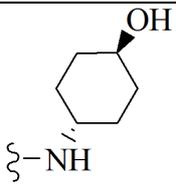
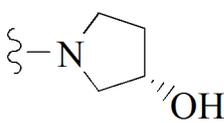
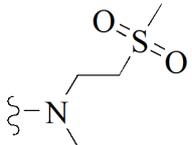
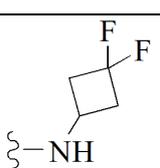
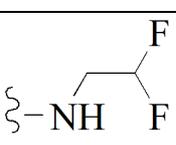
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,33 (s a, 4H), 4,05 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 2H), 1,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 4H), 0,73-0,80 (m, 4H).

Los Ejemplos **56-70** se sintetizaron usando el mismo procedimiento que se ha usado para **50**.

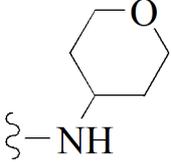
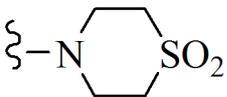


Ej. N.º	R	Nombre	Tiempo de retención (min)	EM (IEN) m/z
56		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,43	562,31
57		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-(4-morfolinil)carbonil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,70	549,25
58		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-((2-(4-morfolinil)etil)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,46	592,3
59		4-((5-((2-acetamidoetil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)- <i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,51	564,27
60		4-((5-((cianometil)(metil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)- <i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,78	532,25

(continuación)

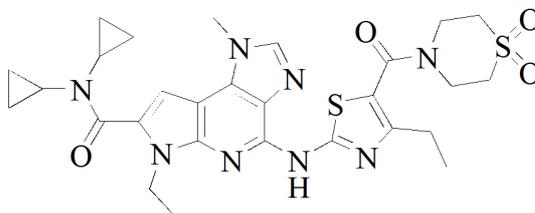
Ej. N.º	R	Nombre	Tiempo de retención (min)	EM (IEN) m/z
61		4-((5-((cianometil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)- <i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,72	518,24
62		<i>N,N</i> -d ciclopropil-4-((5-((1,1-dioxidotetrahidro-3-tiofenil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,68	597,24
63		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-4-((5-((trans-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,60	577,3
64		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-4-((5-(((3 <i>S</i>)-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,51	549,28
65		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-(metil(2-(metilsulfonyl)etil)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,59	599,26
66		<i>N,N</i> -d ciclopropil-6-etil-4-((5-((3-metoxi-1-azetidinil)carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,80	549,28
67		<i>N,N</i> -d ciclopropil-4-((5-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	2,06	569,27
68		<i>N,N</i> -d ciclopropil-4-((5-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,88	543,23

(continuación)

Ej. N.º	R	Nombre	Tiempo de retención (min)	EM (IEN) m/z
69		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,87	563,26
70		<i>N,N</i> -diciclopropil-4-((5-((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida	1,66	597,26

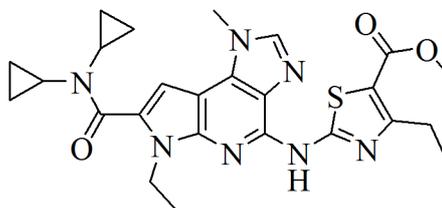
Condiciones de análisis - Columna - Mac-Mod Halo 4,6 x 50 mm 2,7 µm; Gradiente de 4 min del 0% de B al 100% de B; Caudal - 4 ml/min; Disolvente A = 5:95 de acetonitrilo:agua; B = 90:5 de acetonitrilo:agua; Modificador = NH₄OAc 10 mM

5

Ejemplo 71

***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

10 **71A Preparación de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazol-5-carboxilato de metilo**



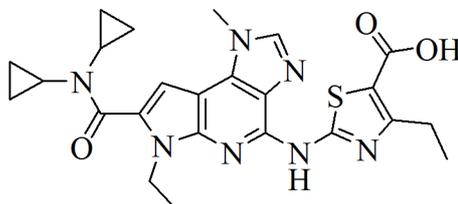
15 A una suspensión agitada de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (103 mg, 0,259 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió 2-bromo-3-oxopentanoato¹ de metilo recién preparado (81 mg, 0,389 mmol) a temperatura ambiente. Después la suspensión se agitó a 65°C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío proporcionando un sólido de color amarillo. Después el sólido se recogió en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Después el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna Isco de 40 g eluyendo en metanol al 0-5%/cloruro de metileno, proporcionando 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazol-5-carboxilato de metilo (37,5 mg, rendimiento del 28,5%) en forma de un sólido de color blanco.

20

EM (IEN) m/z 508,4 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm 9,38 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,76 (c, 2H, $J = 6,94$ Hz), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (c, 2H, $J = 7,68$ Hz), 2,85 (m, 2H), 1,59 (t, 3H, $J = 6,94$ Hz), 1,34 (t, 3H, $J = 7,49$ Hz), 0,78-0,91 (m, 8H)

71B Preparación de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazol-5-carboxílico



5
 A una solución agitada de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 71A, 103 mg, 0,203 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOH (1,420 ml, 1,420 mmol). Después la solución se agitó a 65°C durante 18 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío proporcionando una suspensión de color amarillo. Después la mezcla se diluyó con agua, se llevó a un valor de pH de 4 con HCl 1 N y el precipitado se recogió por filtración al vacío. Después el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 ; la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Después el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna Isco de 40 g eluyendo en MeOH al 0-8%/ CH_2Cl_2 . Las fracciones deseadas se combinaron con el precipitado recolectado y se concentraron proporcionando ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazol-5-carboxílico (126 mg, rendimiento del 126%) en forma de un sólido de color naranja/amarillo.

EM (IEN) m/z 494,2 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm 8,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (c, 2H, $J = 6,94$ Hz), 4,07 (s, 3H), 3,04 (c, 2H, $J = 7,49$ Hz), 3,00 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,07$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7,63$ Hz), 0,67-0,79 (m, 8H)

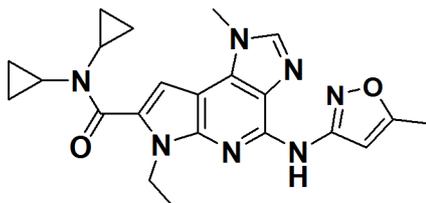
20 **71 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

A una solución agitada de ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazol-5-carboxílico (ejemplo 69B, 33 mg, 0,067 mmol), HATU (50,8 mg, 0,134 mmol), 2,6-lutidina (0,020 ml, 0,174 mmol) y DMF (1 ml) se le añadió 1,1-dioxido de tiomorfolina (27,1 mg, 0,201 mmol). Después la solución se agitó a 50°C durante 1,5 h. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno. Después la solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, LiCl al 10% en H_2O y de nuevo con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Después el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna Isco de 40 g eluyendo en MeOH al 0-6%/ CH_2Cl_2 , dando *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (21,7 mg, rendimiento del 52,6%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 611,3 (M+H)

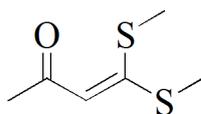
RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,68 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,65 (c, 2H, $J = 7,04$), 4,13 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,68 (c, 2H, $J = 7,56$ Hz), 1,46 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 7,59$ Hz), 0,68-0,80 (m, 8H)

35 **Ejemplo 72**



***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

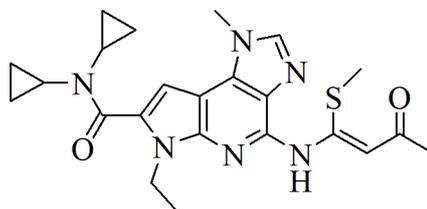
72A Preparación de 4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona



5 A una suspensión de *tert*-butóxido sódico (5,76 g, 60,0 mmol) en benceno (30 ml) se añadió una solución de acetona (2,205 ml, 30,0 mmol) en disulfuro de carbono (1,81 ml, 30,0 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción sin exceder de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió yodometano (3,75 ml, 60,0 mmol) a 10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 10-35%/hexanos), dando 4,4-bis(metilthio)but-3-en-2-ona (3,456 g, rendimiento del 71,0%) en forma de un sólido de color amarillo.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,04 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

72B Preparación de (*Z*)-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



15 Se añadió hidruro sódico (2,84 g, 71,1 mmol) a una solución de 4-amino-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 8,02 g, 23,70 mmol) en DMF (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4,4-bis(metilthio)but-3-en-2-ona (ejemplo **70A**, 5,77 g, 35,5 mmol) en DMF (10 ml) y se continuó la agitación durante tres días. El análisis por CL/EM mostró que se había completado aproximadamente al 75%. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua.

20 Se formó un precipitado blanquecino y se recogió por filtración dando 5,1 g de producto. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO (columna de 220 g, eluyendo con metanol al 2-8%/diclorometano), dando (*Z*)-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (6,6 g, rendimiento del 61,5%) junto con 2,2 g de **1J** recuperado.

25 EM (IEN) m/z 453,3 (M+H).

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,52 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,89-2,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,71-0,80 (m, 4H), 0,63-0,70 (m, 4H).

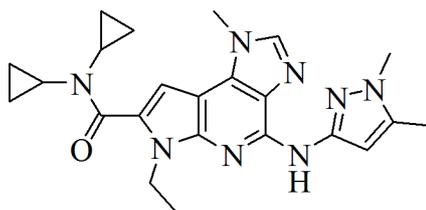
72 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metilsoxazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

35 Una mezcla de (*Z*)-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (22 mg, 0,049 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 3,13 μl, 0,051 mmol) en etanol (1 ml) se calentó a reflujo durante 3 h y el análisis por CL/EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa, formando *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metilsoxazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (9 mg, rendimiento del 43,3%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 420,1 (M+H).

40 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,85-0,92 (m, 4H), 0,77-0,84 (m, 4H).

Ejemplo 73



***N,N*-Diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

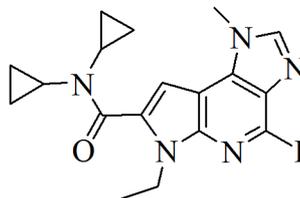
5 Una mezcla de (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **72B**, 70 mg, 0,155 mmol) y 1-metilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0,046 ml, 0,309 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó a 35°C durante 4 h (controlada por análisis CL/EM hasta que no quedó material de partida). Se añadió ácido fórmico (0,5 ml) y se agitó a 60°C durante 6 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 12 g, eluyendo con metanol al 2-10%/diclorometano). El producto impuro se purificó
10 adicionalmente por HPLC preparativa, dando *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (45 mg, rendimiento del 63,9%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) *m/z* 433,2 (M+H).

15 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,82-0,87 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H)

Síntesis alternativa del ejemplo 73

73A Preparación de 4-yodo-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



20 A una suspensión agitada de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (34,4 mg, 0,102 mmol) en diyodometano (102 μl) a 60°C se le añadió lentamente nitrito de isoamilo (27,4 μl, 0,203 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. Después de la refrigeración a ta, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se puso en la bomba durante 16 h para retirar cualquier diyodometano
25 adicional. El análisis por CLEM determinó que era lo suficientemente puro para llevarse a la siguiente etapa en bruto. El producto se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

EM (IEN) *m/z* 450,1 (M+H)

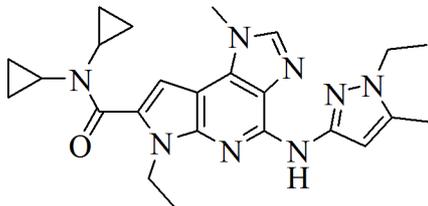
73 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

30 A un vial que contenía 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (13,60 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,67 mg, 5,10 μmol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,306 mmol) se le añadió *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-yodo-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (45,8 mg, 0,102 mmol) en DME (1020 μl). La mezcla de reacción se roció con argón durante 5 min, el vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 90°C
35 durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró al vacío a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna ISCO de 12 g eluyendo con MeOH al 1-10%/CH₂Cl₂). Se aisló *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (14 mg, rendimiento del 31,7%) en forma de un sólido de color blanquecino.

40 EM (IEN) *m/z* 433,2 (M+H).

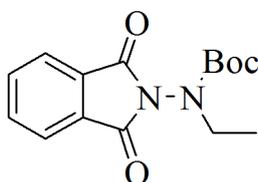
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82-0,87 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H)

Ejemplo 74



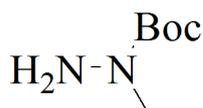
5 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

74A Preparación de 1,3-dioxoisindolin-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo



Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,92 ml, 15,00 mmol) en una porción a una solución de 1,3-dioxoisindolin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,62 g, 10 mmol, preparado siguiendo el procedimiento descrito por Nicolas Brosse y col. en *Eur. J. Org. Chem.* 4757-4764, 2003), trifenilfosfina (3,93 g, 15,00 mmol) y etanol (0,691 g, 15,00 mmol) en THF (20 ml) a 0°C y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (controlada por TLC hasta que se completó). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 5-35%/hexanos), proporcionando 1,3-dioxoisindolin-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo (2,6 g, rendimiento del 90%) en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa

74B Preparación de 1-etilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



Se añadió metilhidrazina (1,415 ml, 26,9 mmol) a una solución de 1,3-dioxoisindolin-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 74A, 5,2 g, 17,91 mmol) en THF (40 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco y se retiró por filtración a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con HCl 1 N (3 x 30 ml), la fase ácida se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se basificó a un valor de pH de 10 mediante la adición de NaOH al 20%. Después la solución básica se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando 1-etilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, rendimiento del 87%) en forma de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,90 (s a, 2H), 3,35 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

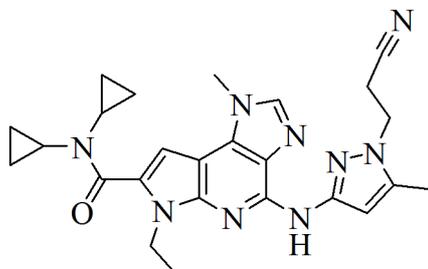
74 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Una mezcla de (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 74B, 70 mg, 0,155 mmol) y 1-etilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (49,6 mg, 0,309 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó a 35°C durante 4 h (controlada por análisis CL/EM hasta que no quedó material de partida). Se añadió ácido fórmico (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 12 g, eluyendo con metanol al 2-10%/diclorometano). El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, proporcionando *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (38 mg, rendimiento del 53,4%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 447,3 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82-0,87 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H).

5 **Ejemplo 75**



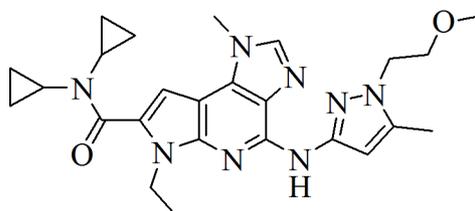
4-(1-(2-Cianoetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 74.

EM (IEN) m/z 472,2 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82-0,88 (m, 4H), 0,72-0,80 (m, 4H).

15 **Ejemplo 76**



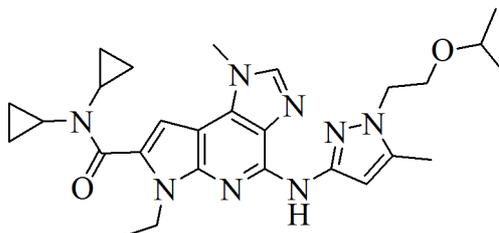
N,N-Diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

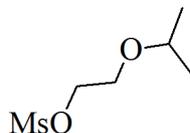
20 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 74.

EM (IEN) m/z 477,2 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81-0,89 (m, 4H), 0,71-0,80 (m, 4H).

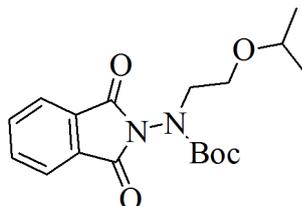
25 **Ejemplo 77**



N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida*77A Preparación de metanosulfonato de 2-isopropoxietilo**

- 5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-isopropoxietanol (0,5 ml, 4,34 mmol) y diclorometano (21,68 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (1,208 ml, 8,67 mmol) junto con una punta de espátula de DMAP. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,338 ml, 4,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se aisló metanosulfonato de 2-isopropoxietilo (1 g) en forma de un aceite transparente y se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

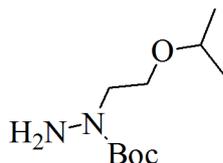
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,34-4,40 (m, 2H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, *J* = 8,0 Hz)

15 77B Preparación de 1,3-dioxoisoindolin-2-il(2-isopropoxietil)carbamato de *terc*-butilo

- 20 Un matraz de fondo redondo se cargó con metanosulfonato de 2-isopropoxietilo (ejemplo **77A**, 0,791 g, 4,34 mmol) en acetonitrilo (21,70 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,138 g, 4,34 mmol) junto con carbonato potásico (2,399 g, 17,36 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (0,198 g, 0,868 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 h y se enfrió a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron al vacío a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se usó sin purificación adicional (1,26 g, rendimiento del 83%).

- 25 EM (IEN) *m/z* 249,2 (M-C₄H₉CO₂)

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) en forma de una mezcla de rotómeros δ ppm RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86-7,94 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 3,79-3,90 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,41-3,55 (m, 1H), 1,31-1,56 (m, 9H), 0,87-1,05 (m, 6H)

77C Preparación de 1-(2-isopropoxietil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo

- 30 A una solución de 1,3-dioxoisoindolin-2-il(2-isopropoxietil)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo **77B**, 1,262 g, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano (24,15 ml) a 0°C se le añadió lentamente metilhidrazina (0,289 ml, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, retirando el precipitado de color blanco y el filtrado se concentró al vacío. El semisólido se trituró con acetato de etilo (2 x) y el triturado se concentró al vacío.
- 35 Este proceso se repitió, proporcionando al final 1-(2-isopropoxietil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (0,665 g, rendimiento del 84%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,52-3,65 (m, 5 H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, 6H, $J = 6,27$ Hz)

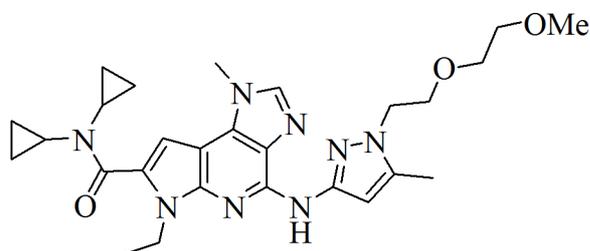
77 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-(1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo **73** usando 1-(2-isopropoxietil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (ejemplo **77C**, 29,8 mg, 0,137 mmol), proporcionando *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-(1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (16,72 mg, rendimiento del 48,7%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 505,4 (M+H)

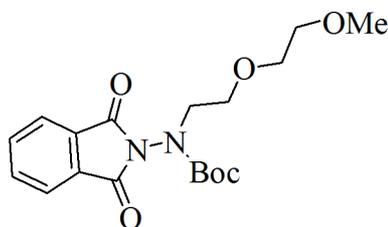
10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,89 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,65 (c, 2H, $J = 7,03$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 5,27$ Hz), 4,06 (s, 3H), 3,78 (t, 2H, $J = 5,27$ Hz), 3,52 (dt, 1H, $J = 12,11, 6,12$ Hz), 2,79-2,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,50 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,09 (d, 6H, $J = 6,27$ Hz), 0,82-0,91 (m, 4H), 0,71-0,81 (m, 4H)

Ejemplo 78



15 ***N,N*-D ciclopropil-6-etil-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

78A Preparación de 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo

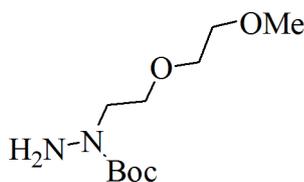


20 El compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo **77B** usando 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,259 ml, 1,906 mmol), proporcionando 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,583 g, rendimiento del 84%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z 265,2 (M-C₄H₉CO₂)

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) en forma de una mezcla de rotómeros δ ppm 7,85-7,94 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,16-3,28 (m, 3H), 1,29-1,55 (m, 9H)

25 **78B Preparación de 1-(2-(2-etoxietoxi)etil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo**



El compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo **77C** usando 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,583 g, 1,600 mmol), proporcionando 1-(2-(2-

metoxietoxi)etil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, rendimiento del 107%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,51-3,70 (m, 8H), 3,39 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)

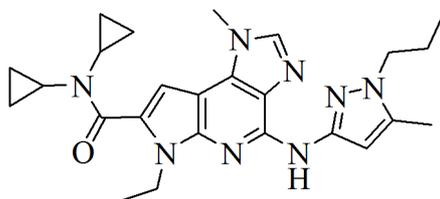
5 **78 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 74 usando 1-(2-(2-metoxietoxi)etil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 78B, 43,2 mg, 0,184 mmol), proporcionando *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (17,34 mg, rendimiento del 36%) en forma de un sólido de color blanco.

10 EM (IEN) *m/z* 521,4 (M+H)

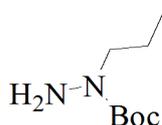
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,85 (s a, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,65 (c, 2H, $J = 7,03$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,27$ Hz), 4,05 (s, 3H), 3,87 (t, 2H, $J = 5,65$ Hz), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,50 (ddd, 2H, $J = 5,40, 2,89, 2,76$ Hz), 2,77-2,87 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,50 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,82-0,91 (m, 4H), 0,71-0,79 (m, 4H)

Ejemplo 79



15 **Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-propil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

79A Preparación de 1-propilhidrazinacarboxilato de *terc*-butilo



20 A una solución de propilhidrazina, sal del ácido oxálico (0,5 g, 3,05 mmol) en etanol (3 ml) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (0,425 ml, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota BOC_2O (0,707 ml, 3,05 mmol) disuelto en etanol (1 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. El etanol se retiró mediante concentración al vacío. El residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó como tal en la siguiente reacción.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,30-3,36 (m, 2H), 1,59 (dc, 3H, $J = 14,40, 7,33$ Hz), 1,48 (s, 9H), 0,88 (t, 3H, $J = 7,40$ Hz)

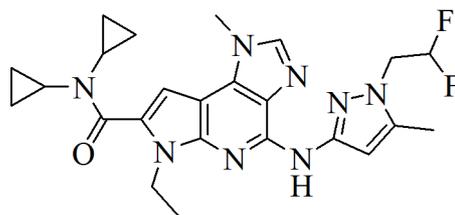
30 **79 Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-propil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 74 usando 1-propilhidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 79A, 19,87 mg, 0,114 mmol), proporcionando *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-propil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (15,6 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanco.

35 EM (IEN) *m/z* 461,4 (M+H)

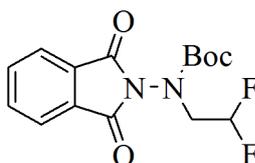
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,74 (s a, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,66 (c, 2H, $J = 7,11$ Hz), 4,03 (s, 3H), 3,95 (t, 2H, $J = 7,15$ Hz), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,87 (dc, 3H, $J = 14,49, 7,30$ Hz), 1,50 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 7,40$ Hz), 0,83-0,89 (m, 4H), 0,72-0,79 (m, 4H)

Ejemplo 80



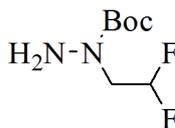
***N,N*-Diciclopropil-4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

80A Preparación de 2,2-difluoroetil(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo **77A**.

80B Preparación de 1-(2,2-difluoroetil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo **77B**.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 5,94 (tt, *J* = 56,3, 4,4 Hz, 1H), 3,74 (td, *J* = 13,8, 4,4 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)

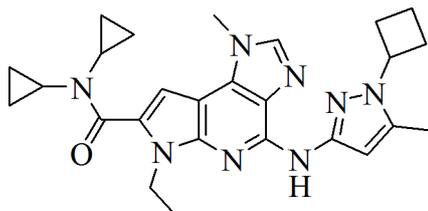
15 **80 Preparación de *N,N*-diciclopropil-4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo **73**.

EM (IEN) *m/z* 483,3 (M+H).

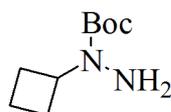
20 RMN de ¹H 500 MHz, (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,17 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,05 (tt, *J* = 56,0, 4,4 Hz, 1H), 4,65 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,30 (td, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,81-0,88 (m, 4H), 0,72-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 81



25 **4-(1-Ciclobutil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

81A Preparación de 1-ciclobutilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito por So Ok Park y col. en *J. Comb. Chem.* 11, 315-326, 2009.

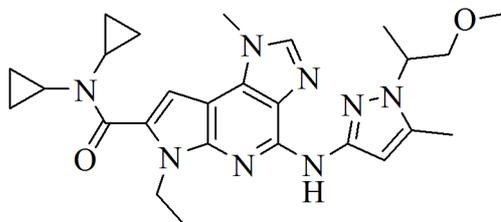
5 **81 Preparación de 4-(1-ciclobutil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-*N,N*-dicropropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 73.

EM (IEN) *m/z* 473,4 (M+H).

10 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 8,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,68 (quint., *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,78-1,98 (m, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,82-0,91 (m, 4H), 0,72-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 82



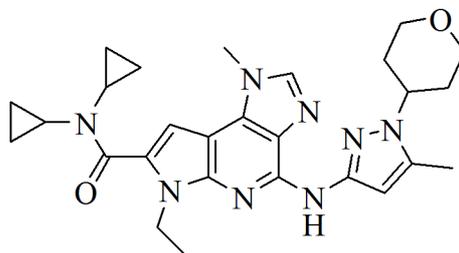
15 ***N,N*-Dicropropil-6-etil-4-(1-(1-metoxipropan-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

Preparado como se ha descrito en el ejemplo 77.

EM (IEN) *m/z* 491 (M+H).

20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,18 (s a, 1H) 7,63 (s, 1 H) 6,93 (s, 1H) 6,85 (s, 1H) 4,66 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H) 4,29-4,48 (m, *J* = 13,31, 6,82, 6,82, 6,71 Hz, 1H) 4,00 (s, 3H) 3,55-3,79 (m, 2H) 3,29 (s, 3H) 2,72-2,92 (m, 2H) 2,36 (s, 3H) 1,49 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H) 1,46 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H) 0,68-0,93 (m, 8H).

Ejemplo 83



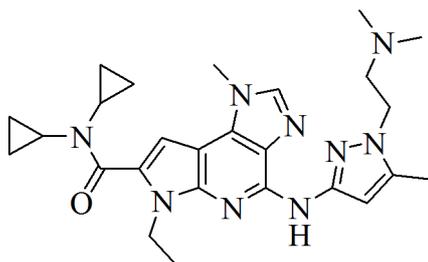
25 ***N,N*-Dicropropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

EM (IEN) *m/z* 503 (M+H).

30 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,12 (s, 1H) 7,64 (s, 1H) 6,95 (s, 1H) 6,86 (s, 1H) 4,66 (c, *J* = 7,21 Hz, 2H) 4,09-4,23 (m, 3H) 4,01 (s, 3H) 3,55 (td, *J* = 12,00, 1,80 Hz, 2H) 2,73-2,89 (m, 2H) 2,37 (s, 3H) 2,25-2,36 (m, 2H) 1,84 (dd, *J* = 12,76, 2,22 Hz, 2H) 1,50 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H) 0,71-0,91 (m, 8H).

Ejemplo 84



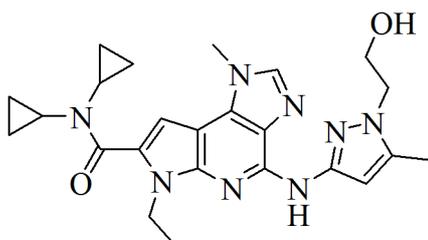
***N,N*-Diciclopropil-4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

5 EM (IEN) m/z 490 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,08 (s, 1H) 7,64 (s, 1H) 6,96 (s, 1H) 6,86 (s, 1H) 4,65 (c, $J = 7,21$ Hz, 2H) 4,24 (s a, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,01-3,22 (m, 2H) 2,70-2,89 (m, 2H) 2,50 (s a, 6H) 2,37 (s, 3H) 1,49 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,71-0,91 (m, 8H).

Ejemplo 85



10

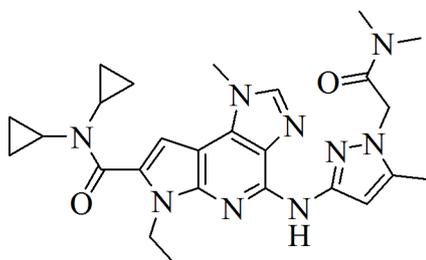
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 463 (M+H).

15 RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 6,88 (s, 1H) 4,60 (c, $J = 7,21$ Hz, 2H) 4,09 (t, $J = 5,55$ Hz, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,88 (t, $J = 5,55$ Hz, 2H) 2,88-3,00 (m, 2H) 2,37 (s, 3H) 1,43 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,62-0,98 (m, 8H).

Ejemplo 86



20 ***N,N*-Diciclopropil-4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

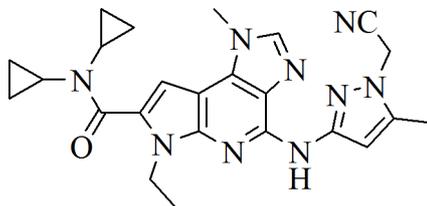
Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 504 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 6,99 (s, 1H) 4,97 (s, 2H) 4,61 (c, $J = 6,94$ Hz, 2H) 4,05

(s, 3H) 3,15 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 2,79-2,97 (m, 2H) 2,29 (s, 3H) 1,44 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H) 0,72-0,91 (m, 8H).

Ejemplo 87



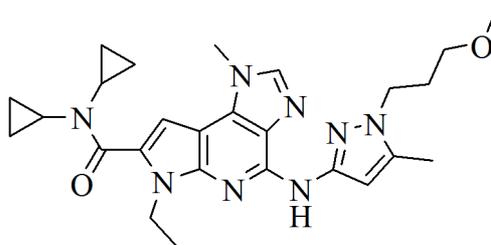
5 4-(1-(Cianometil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 458 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d)TM ppm 8,17 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,10 (s, 1H) 6,87 (s, 1H) 4,93 (s, 2H) 4,65 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,76-2,92 (m, 2H) 2,43 (s, 3H) 1,50 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 0,68-0,93 (m, 8H).

10 Ejemplo 88



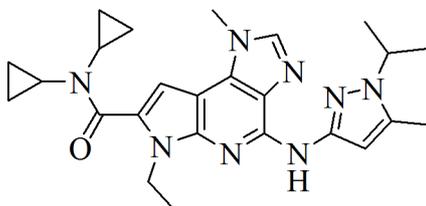
N,N-Diciclopropil-6-etil-4-(1-(3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

15 EM (IEN) m/z 491 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d)TM ppm 8,11 (s, 1H) 7,62 (s, 1H) 6,92 (s, 1H) 6,78-6,89 (m, 1H) 4,66 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 4,06 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,29-3,39 (m, 4H) 2,75-2,91 (m, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,08 (dc, $J = 6,38, 6,16$ Hz, 2H) 1,50 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 0,70-0,94 (m, 8H).

Ejemplo 89



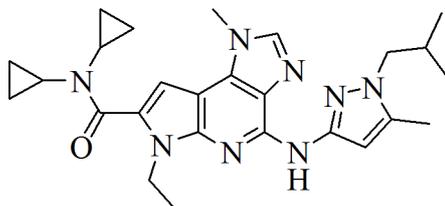
20

N,N-Diciclopropil-6-etil-4-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 461 (M+H).

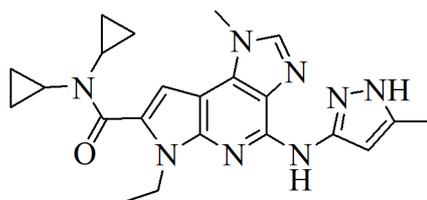
25 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,15 (s, 1H) 7,62 (s, 1H) 6,91 (s, 1H) 6,85 (s, 1H) 4,66 (c, $J = 7,19$ Hz, 2H) 4,25-4,48 (m, 1H) 3,99 (s, 3H) 2,66-2,90 (m, $J = 7,13, 7,13, 3,85, 3,47$ Hz, 2H) 2,34 (s, 3H) 1,38-1,58 (m, 9H) 0,68-0,91 (m, 8H).

Ejemplo 90***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-isobutil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

5 Preparado usando un procedimiento similar al del ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 475 (M+H).

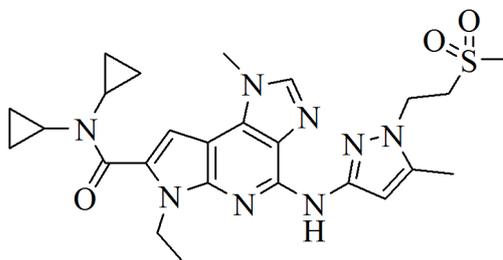
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,11 (s, 1H) 7,62 (s, 1H) 6,93 (s, 1H) 6,85 (s, 1H) 4,66 (c, $J = 7,04$ Hz, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,74 (d, $J = 7,48$ Hz, 2H) 2,74-2,89 (m, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,18-2,29 (m, 1H) 1,50 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H) 0,94 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H) 0,72-0,88 (m, 8H).

Ejemplo 91**Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Preparado usando un protocolo similar al del ejemplo 72 a partir de hidrazina.

15 EM (IEN) m/z 419,3 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,70 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,64 (c, 2H, $J = 7,03$ Hz), 4,08 (s, 3H), 2,74-2,95 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,51 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,81-0,95 (m, 4H), 0,70-0,81 (m, 4H)

Ejemplo 92

20

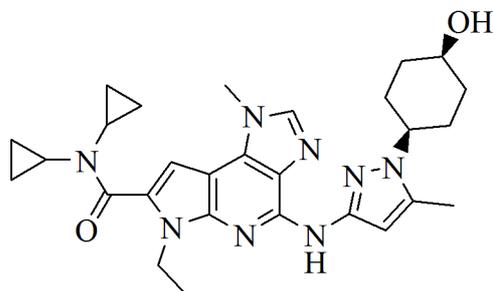
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((5-metil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Preparado usando el mismo procedimiento que se ha usado para el ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 525,3 (M+H)

25 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ ppm 8,25 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,54 (c, 2H, $J = 8$ Hz), 4,36 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,75-0,78 (m, 4H), 0,67-0,71 (m, 4H).

Ejemplo 93



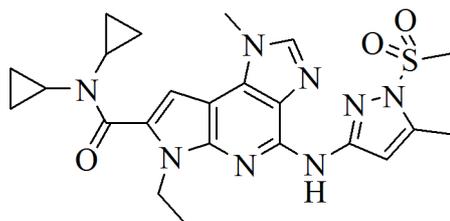
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-((1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

- 5 Preparado usando el mismo procedimiento que se ha usado para el ejemplo 77.

EM (IEN) m/z 517,4 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 8,14 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,59 (c, 2H, $J = 8$ Hz), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 1,59-1,73 (m, 4H), 1,42 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,73-0,78 (m, 4H), 0,66-0,70 (m, 4H).

10 Ejemplo 94



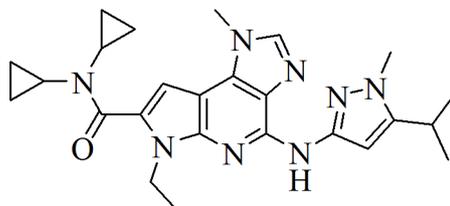
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((5-metil-1-(metilsulfonil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Preparado usando el mismo procedimiento que se ha usado para el ejemplo 77.

- 15 EM (IEN) m/z 497,3 (M+H)

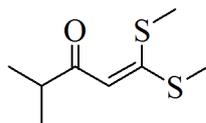
RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 8,46 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,54 (c, 2H, $J = 8$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72-2,76 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,72-0,78 (m, 4H), 0,66-0,69 (m, 4H).

Ejemplo 95



- 20 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

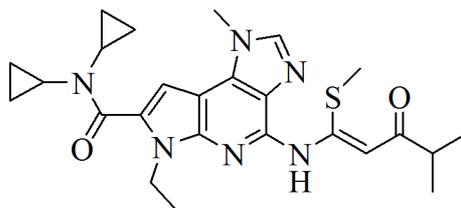
95A Preparación de 4-metil-1,1-bis(metiltio)pent-1-en-3-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 70A.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,08 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

- 5 **95B Preparación de (Z)-N,N-diciclopropil-6-etil-4-(4-metil-1-(metiltio)-3-oxopent-1-enilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 70B.

- 10 EM (IEN) m/z 481,4 (M+H).

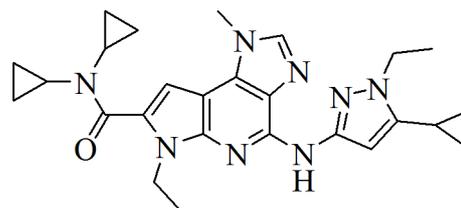
- 95 **Preparación de N,N-diciclopropil-6-etil-4-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 73.

- 15 EM (IEN) m/z 461,4 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 2H), 1,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,82-0,89 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H).

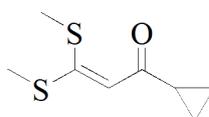
Ejemplo 96



- 20

N,N-Diciclopropil-4-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

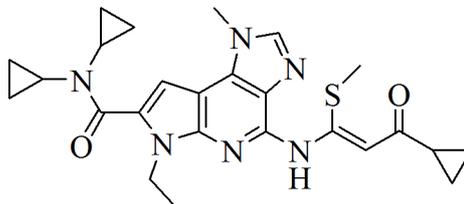
- 96A **Preparación de 1-ciclopropil-3,3-bis(metiltio)prop-2-en-1-ona**



- 25 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 72A.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,23 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,09 (quint., $J = 3,7$ Hz, 2H), 0,82-0,88 (m, 2H).

96B Preparación de (Z)-N,N-diciclopropil-4-(3-ciclopropil-1-(metiltio)-3-oxoprop-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo **72B**.

EM (IEN) m/z 479,3 (M+H).

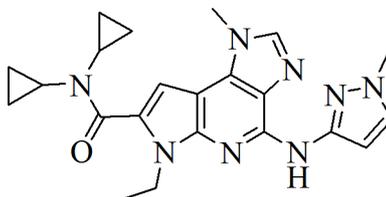
10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 14,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,62 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,17-1,28 (m, 2H), 0,69-0,91 (m, 10H).

96 Preparación de N,N-diciclopropil-4-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo **73**.

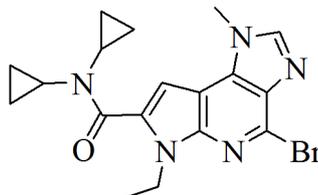
EM (IEN) m/z 473,3 (M+H).

Ejemplo 97



20 **N,N-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

97A Preparación de 4-bromo-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



25 Un matraz de fondo redondo cargado con 4-amino-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (134,4 mg, 0,397 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se trató con dibromometano (397 μl). Se añadió nitrato de isoamilo (107 μl , 0,794 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3,5 h y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se aisló 4-bromo-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (0,156 g, 0,388 mmol, rendimiento del 98%) en forma de un sólido vidrioso de color pardo. El producto se usó inmediatamente en la

30

siguiente reacción.

EM (IEN) m/z 404,2 (M+H)

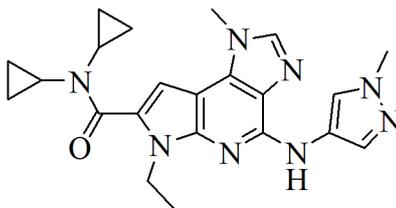
97 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

- 5 A un vial que contenía 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (11,89 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,67 mg, 5,10 μmol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,306 mmol) se le añadió 4-bromo-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 97A, 41,0 mg, 0,102 mmol) en DME (1020 μl). La mezcla de reacción se roció con argón durante 5 min, el vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h y a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Isco de 40 g eluyendo con MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂ seguido de purificación adicional con HPLC preparativa. Se aisló *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (13 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 29,5%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 419,3 (M+H)

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, *J* = 2,26 Hz), 7,16 (d, 1H, *J* = 2,26 Hz), 6,86 (s, 1H), 4,65 (c, 2H, *J* = 7,03 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 2H), 1,49 (t, 3H, *J* = 7,15 Hz), 0,81-0,89 (m, 4H), 0,71-0,80 (m, 4H)

Ejemplo 98



20 ***N,N*-D ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Se preparó usando un procedimiento similar al que se ha usado para el ejemplo 97.

- 25 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 8,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 2H), 1,50 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,81-0,89 (m, 4H), 0,73-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 99



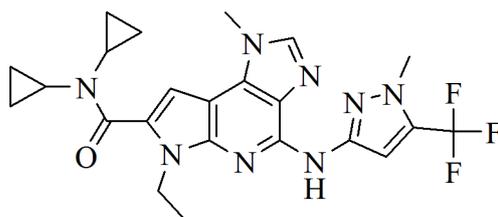
***N,N*-D ciclopropil-6-etil-4-((5-(2-furil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

- 30 Se preparó por un procedimiento similar al usado para el ejemplo 73.

EM (IEN) m/z 485,4 (M+H)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 8,03 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 6,47 (m, 1H), 4,58 (c, 2H, *J* = 7,04 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,44 (t, 3H), 0,69-0,79 (m, 8H)

Ejemplo 100



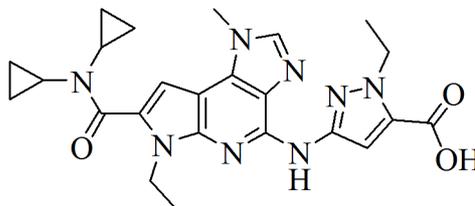
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Se preparó por un procedimiento similar al usado para el ejemplo 73.

5 EM (IEN) m/z 487,3 (M+H)

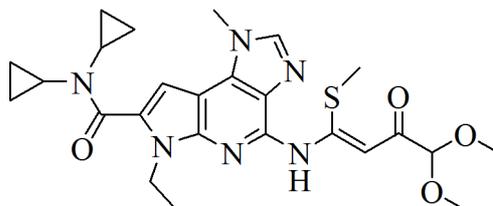
RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,52 (c, 2H, $J = 7,04$ Hz), 4,11 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,67-0,80 (m, 8H)

Ejemplo 101



10 **Ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico**

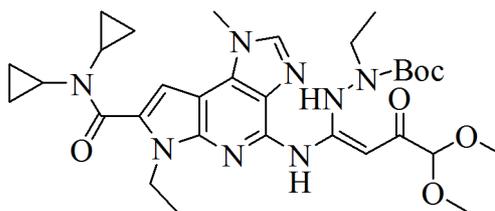
101A Preparación de (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-4-(4,4-dimetoxi-1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



15 Se añadió hidruro sódico (142 mg, 3,55 mmol) a 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 400 mg, 1,182 mmol) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió 1,1-dimetoxi-4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona (394 mg, 1,773 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, cloruro de litio al 10% y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío.

20 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 80 g, eluyendo con metanol/diclorometano al 2-5%). Se obtuvo (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-4-(4,4-dimetoxi-1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (484 mg, 0,944 mmol, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color amarillo.

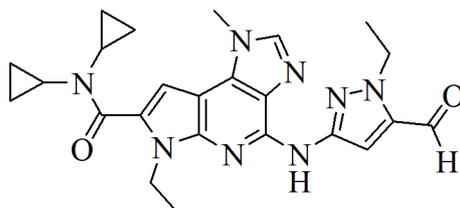
25 **101B Preparación de 2-(1-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-etilhidrazinacarboxilato de (*Z*)-*terc*-butilo**



Una mezcla de (Z)-*N,N*-d ciclopropil-4-(4,4-dimetoxi-1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **101A**, 160 mg, 0,312 mmol) y 1-etilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (125 mg, 0,780 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó a 35°C durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 40 g, eluyendo con metanol al 2-8%/diclorometano). Se obtuvo 2-(1-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-etilhidrazinacarboxilato de (*Z*)-*tert*-butilo (195 mg, 0,312 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN) m/z 625,5 (M+H).

101C Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



Una mezcla de 2-(1-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-etilhidrazinacarboxilato de (*Z*)-*tert*-butilo (187 mg, 0,299 mmol) y TFA (al 25% en dicloroetano, 1,0 ml, 2,99 mmol) se calentó a 60°C durante 0,5 h y el análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 24 g, eluyendo con metanol al 1-5%/diclorometano). Se obtuvo *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (80 mg, 0,174 mmol, rendimiento del 58,0%) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN) m/z 461,4 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 9,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,52 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,80-2,86 (m, 2H), 1,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83-0,89 (m, 4H), 0,73-0,79 (m, 4H)

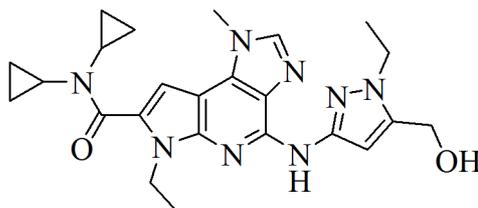
101 Preparación de ácido 3-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Una mezcla de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **101C**, 27 mg, 0,059 mmol) y OXONA (79 mg, 0,129 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con HPLC preparativa dando ácido 3-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (20 mg, rendimiento del 98%)

EM (IEN) m/z 477,4 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ : 7,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,70 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,60 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,94-3,00 (m, 2H), 1,45 (t, $J = 6,94$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 0,85-0,92 (m, 4H), 0,77-0,82 (m, 4H)

40 Ejemplo 102



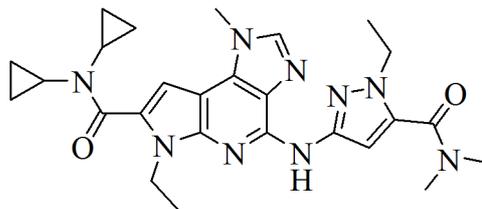
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

5 Se añadió bromuro sódico (al 10% en peso en alúmina, 13,14 mg, 0,035 mmol) a *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **101C**, 16 mg, 0,035 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. La alúmina sólida se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 4 g, eluyendo con metanol al 2-10%/diclorometano). Se obtuvo *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (14 mg, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 563,4 (M+H).

15 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,57 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81-0,87 (m, 4H), 0,71-0,76 (m, 4H)

Ejemplo 103



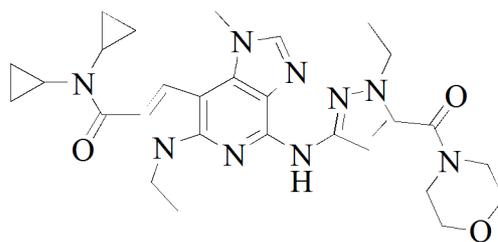
***N,N*-Diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoi)-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

20 Una mezcla de ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoi)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (ejemplo 101, 28 mg, 0,059 mmol), HATU (26,8 mg, 0,071 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 59 μl , 0,118 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con cloruro de litio al 10%, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5u C18, columna de 21,2 x 250 mm, tiempo de retención de 15,317 min, metanol acuoso de gradiente del 30-100% durante 20 minutos que contenía acetato de amonio 10 mM, caudal 20 ml/min y controlando a 254 nm). Se obtuvo *N,N*-diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoi)-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (20 mg, rendimiento del 66,9%) en forma de un sólido de color blanquecino.

30 EM (IEN) m/z 504,5 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,27 (c, $J = 7,0$ Hz, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 0,83-0,89 (m, 4H), 0,73-0,78 (m, 4H)

Ejemplo 104



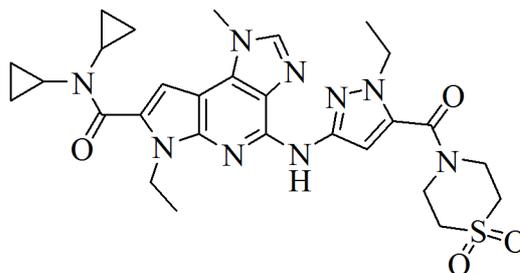
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(morfolin-4-carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 546,5 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,60 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 5H), 4,07 (s, 3H), 3,82 (s a, 5H), 3,76 (s a, 3H), 2,74-2,93 (m, 4H), 1,48 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1,47 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 0,84-0,90 (m, 4H), 0,74-0,78 (m, 4H).

10 **Ejemplo 105**



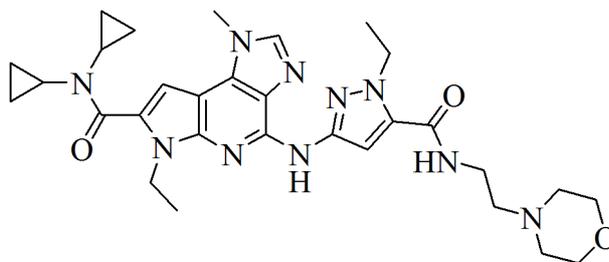
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(tiomorfolina 1,1-dioxido-4-carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 594,5 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,55 (c, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,20-4,34 (m, 6H), 4,06 (s, 3H), 3,13 (s a, 4H), 2,77-2,89 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 0,82-0,88 (m, 4H), 0,72-0,77(m, 4H).

20 **Ejemplo 106**



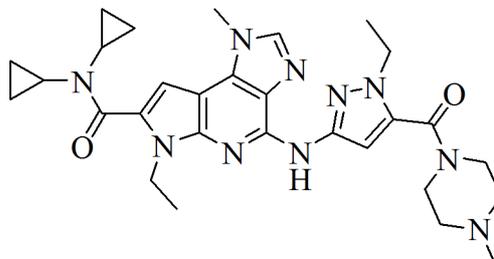
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(2-morfolinoetilcarbamoil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

25 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 589,6 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,64 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,54 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s a, 4H), 3,61 (s a, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,67 (s a, 2H), 2,57 (s a, 3H), 1,71 (s a, 3H), 1,53 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,84-0,90 (m, 4H), 0,74-0,79 (m, 4H).

5 **Ejemplo 107**



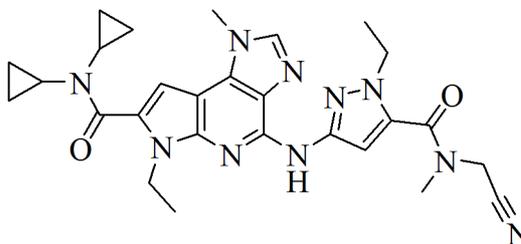
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 559,5 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,63 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,26 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (s a, 4H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,54 (s a, 4H), 2,40 (s a, 3H), 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,82-0,90 (m, 4H), 0,73-0,79 (m, 4H).

15 **Ejemplo 108**



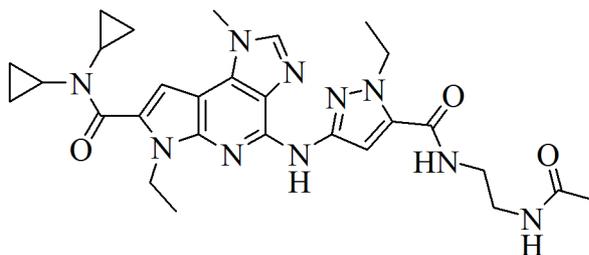
4-(5-((Cianometil)(metil)carbamoil)-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 529,3 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,27-4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,41 (s a, 3H), 2,79-2,86 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,83-0,89 (m, 4H), 0,73-0,78 (m, 4H).

25 **Ejemplo 109**



4-((5-((2-Acetamidoetil)carbamoil)-1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 561,5 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (s a, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,48-4,56 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,26 (s, 1H), 0,82-0,90 (m, 4H), 0,70-0,77 (m, 4H)

10 **Ejemplo 110**



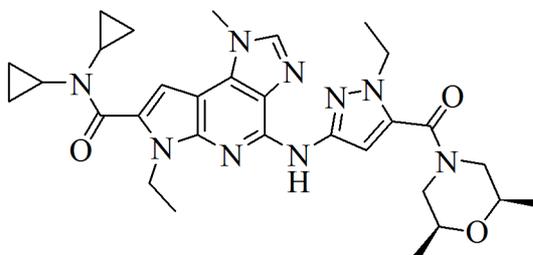
N,N-Diciclopropil-4-((5-(diethylcarbamoyl)-1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 532,4 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,51-3,62 (m, 4H), 2,77-2,85 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,80-0,88 (m, 4H), 0,72-0,77 (m, 4H)

20 **Ejemplo 111**



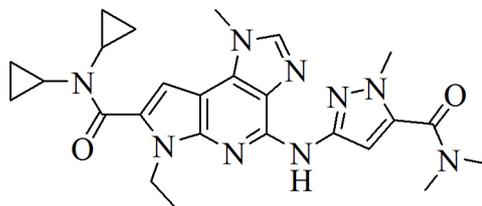
N,N-Diciclopropil-4-(((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 103.

EM (IEN) m/z 574,4 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,21-4,28 (m, 2H), 4,07-4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (s a, 2H), 2,91 (s a, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,60 (s a 1H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07-1,36 (m, 6H), 0,81-0,88 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H)

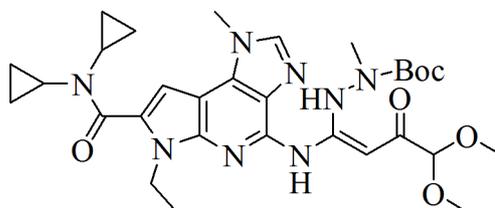
Ejemplo 112



5

***N,N*-Diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoyl)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

112A Preparación de 2-(1-(7-(diciclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-metilhidrazinacarboxilato de (*Z*)-*terc*-butilo



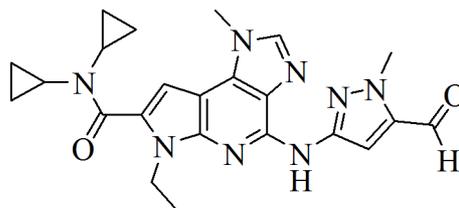
10

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo **101B**.

EM (IEN) m/z 611,7 (M+H).

112B Preparación de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-formil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15

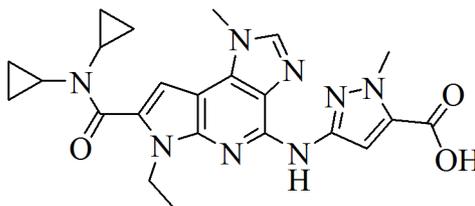


El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el Ejemplo **101C**.

EM (IEN) m/z 447,3 (M+H).

112C Preparación de ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

20



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo

101.

EM (IEN) m/z 463,3 (M+H).

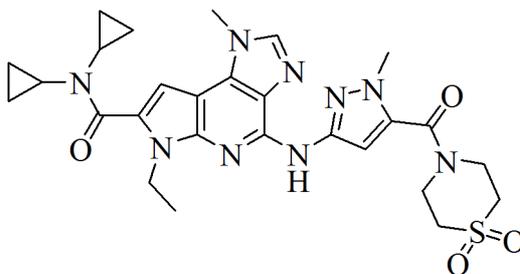
112 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

5 Una mezcla de ácido 3-(7-(d ciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (39,8 mg, 0,086 mmol), HATU (49,0 mg, 0,129 mmol) y dimetilamina 2 M en THF (0,086 ml, 0,172 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con cloruro de litio al 10%, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto

10 en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando *N,N*-d ciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (23 mg, rendimiento del 54,1%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 490,2 (M+H).

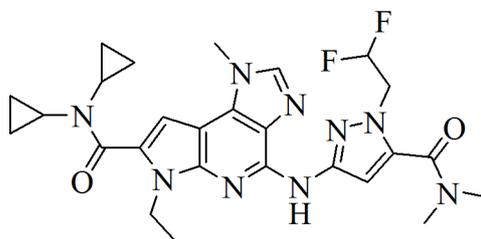
15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82-0,89 (m, 4H), 0,72-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 113**20 *N,N*-D ciclopropil-6-etil-4-(1-metil-5-(tiomorfolina 1,1-dioxido-4-carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para el ejemplo 112.

EM (IEN) m/z 580,3 (M+H).

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,29 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,57 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,31 (s a, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,15 (s a, 4H), 2,77-2,88 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,80-0,91 (m, 4H), 0,69-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 114**30 *N,N*-D ciclopropil-4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-(dimetilcarbamoil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

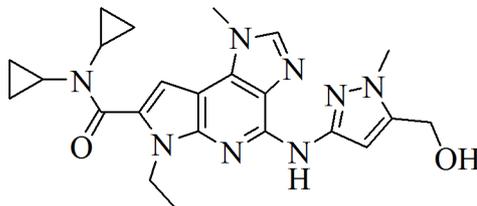
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el Ejemplo 112; con la excepción de que se utilizó el ejemplo 80A.

EM (IEN) m/z 540,4(M+H).

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8,41 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,17 (tt, *J* = 55,9,

4,2 Hz, 1H), 4,57-4,72 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,80-0,89 (m, 4H), 0,71-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 115



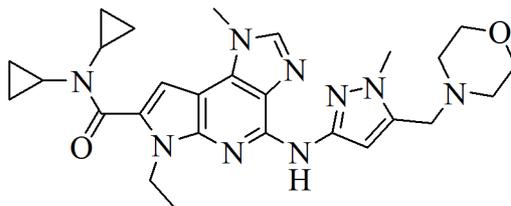
5 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al que se ha usado para el ejemplo 102.

EM (IEN) m/z 449,3 (M+H)

10 RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 8,11 (s a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,75 (d, 2H, $J = 5,94$ Hz), 4,67 (c, 2H, $J = 7,26$ Hz), 4,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,68 (t, 3H, $J = 6,16$ Hz), 1,50 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,75-0,89 (m, 8H)

Ejemplo 116



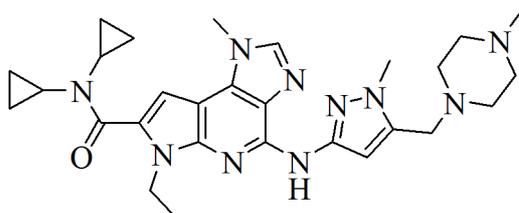
15 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

18 A una solución agitada de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-formil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 112B, 22 mg, 0,049 mmol) y tamices moleculares 4 Å (30 mg) en MeOH (2 ml) se le añadió morfolina (0,017 ml, 0,197 mmol). Después de que la solución se agitara a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió borohidruro sódico (7,46 mg, 0,197 mmol) y se agitó durante 3 h. La solución se llevó a un valor de pH = 4 con HCl 1 N, se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y después se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna Isco de 40 g eluyendo en MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂, produciendo *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (14,3 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 54,9%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z 518,3 (M+H)

20 RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 7,99 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (c, 2H $J = 7,04$ Hz), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,42 (t, 3H $J = 7,02$ Hz), 0,66-0,80 (m, 8H)

Ejemplo 117



30

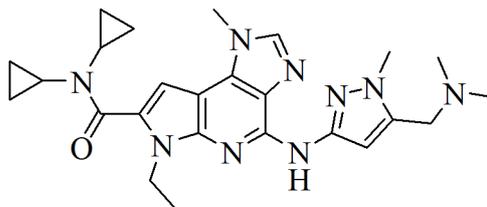
***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-**

dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Se sintetizó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 116.

EM (IEN) m/z 531,4 (M+H)

5 RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (c, 2H $J = 6,75$ Hz), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz), 0,67-0,80 (m, 8H)

Ejemplo 118

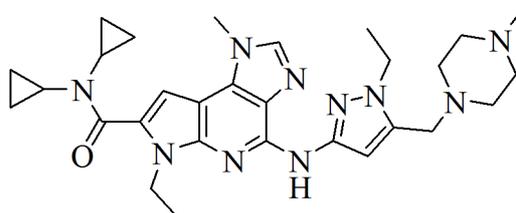
10 ***N,N*-Diciclopropil-4-(5-((dimetilamino)metil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Se sintetizó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el ejemplo 116.

EM (IEN) m/z 476,4 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,52 (c, 2H, $J = 7,04$ Hz), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,77 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, $J = 6,82$ Hz), 0,64-0,87 (m, 8H)

15 **Ejemplo 119**

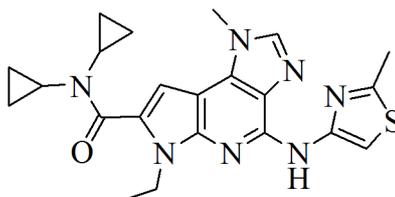


***N,N*-Diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Se preparó usando el intermedio 101B y el procedimiento que se ha usado para el ejemplo 116.

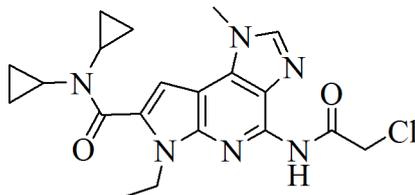
20 EM (IEN) m/z 545,4 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl₃) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,55 (c, 2H, $J = 7,04$ Hz), 4,03 (c, 2H, $J = 5,72$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,63-2,84 (m, 10H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J = 7,26$ Hz), 0,69-0,79 (m, 8H)

Ejemplo 120

25 ***N,N*-Diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(2-metiltiazol-4-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

120A Preparación de 4-(2-cloroacetamido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-

b]piridin-7-carboxamida

5 A un matraz de fondo redondo cargado con 4-amino-*N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 47,2 mg, 0,139 mmol) se le añadieron diclorometano (697 μ l) y trietilamina (35,0 μ l, 0,251 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (12,20 μ l, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió más cloruro de cloroacetilo (12,20 μ l, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. Los productos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se aisló 4-(2-cloroacetamido)-*N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (58,5 mg, rendimiento del 101%) en forma de una pasta de color naranja. El material se usó en las siguientes reacciones sin purificación adicional.

EM (IEN) m/z 415,0 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,04 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,62 (c, 2H, $J = 7,11$ Hz), 4,24 (s, 3H), 2,77-2,88 (m, 2H), 1,47 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,83-0,92 (m, 4H), 0,71-0,80 (m, 4H)

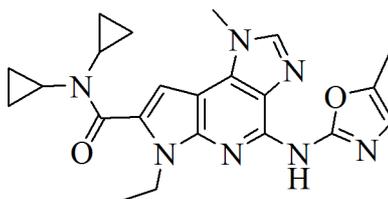
15 **120 Preparación de *N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-4-(2-metiltiazol-4-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

20 A una solución de 4-(2-cloroacetamido)-*N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (58,5 mg, 0,141 mmol) en DMF (176 μ l) se le añadió tioacetamida (12,71 mg, 0,169 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se recogió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa. Se aisló *N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-4-(2-metiltiazol-4-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (4,05 mg, rendimiento del 6,6%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 436,0 (M+H)

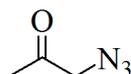
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (c, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,03 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,73-0,81 (m, 4H), 0,62-0,69 (m, 4H)

25 **Ejemplo 121**



***N,N*-Dicyclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiloxazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

121A Preparación de 1-azidopropan-2-ona

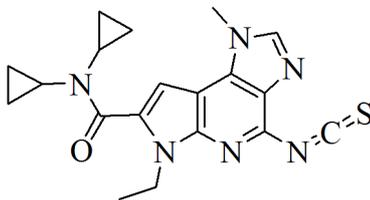


30 A una solución de cloroacetona (0,680 ml, 8,53 mmol) en acetona (10 ml) y agua (5,00 ml) se le añadió azida sódica (0,555 g, 8,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La solución acuosa que quedó se extrajo con diclorometano (2 x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 1-azidopropan-2-ona (0,641 g, 6,47 mmol, rendimiento del 76%) en forma de un aceite de color pardo. Este material se usó sin ninguna purificación adicional.

35

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,96 (s, 2H), 2,21 (s, 3H)

121B Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



5 A una mezcla de 4-amino-*N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 194,5 mg, 0,575 mmol) en diclorometano (2874 μl) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1,1'-tiocarbonildi-2(1*H*)-piridona (133 mg, 0,575 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se aisló *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (180 mg, rendimiento del 94%) en forma de un
10 sólido pegajoso de color amarillo. El material se usó tal cual en las siguientes reacciones.

EM (IEN) m/z 381,1 (M+H)

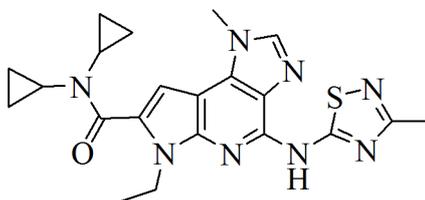
121 Preparación de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiloxazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15 A una solución de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **121B**, 45,7 mg, 0,120 mmol) en dioxano (343 μl) se le añadieron 1-azidopropan-2-ona (14,28 mg, 0,144 mmol) y trifetilfosfina (37,8 mg, 0,144 mmol). Los contenidos del matraz se sumergieron en un baño de aceite precalentado durante 35 min y se enfriaron a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se desactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Isco de 12 g eluyendo con MeOH al 1-10%/CH₂Cl₂. El sólido de color amarillo claro se recogió en MeOH y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa. Se aisló *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiloxazol-2-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (10 mg, rendimiento del 25%) en forma de un sólido de color
20 blanco.

25 EM (IEN) m/z 420,0 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 1,51$ Hz), 4,41 (c, 2H, $J = 7,28$ Hz), 4,02 (s, 3H), 2,85-2,98 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,71-0,80 (m, 4H), 0,60-0,70 (m, 4H)

Ejemplo 122



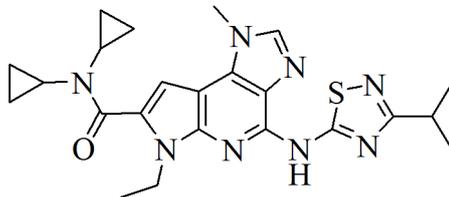
30 ***N,N*-D ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

Una mezcla de *N,N*-d ciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo **121B**, 0,042 g, 0,111 mmol), clorhidrato de acetamidina (10,49 mg, 0,111 mmol) y base de Hünig (0,058 ml, 0,333 mmol) en DMF (0,617 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,088 ml, 0,222 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Se aisló *N,N*-d ciclopropil-6-etil-1-metil-4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (4,32 mg, rendimiento del 9%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

40 EM (IEN) m/z 437,1 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,73 (c, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,13 (s, 3H), 2,93-3,01 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,53 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,83-0,92 (m, 4H), 0,76-0,83 (m, 4H)

Ejemplo 123



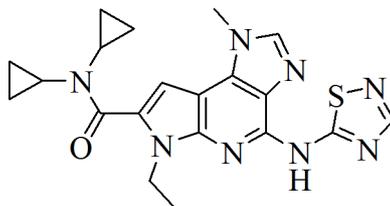
5 Preparación de *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 122 usando clorhidrato de isobutirimidamida (15,08 mg, 0,123 mmol) y azodicarboxilato de disopropilo (47,8 μl , 0,246 mmol). Se aisló *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (21 mg, rendimiento del 34,9%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN) m/z 465,3 (M+H)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,64 (c, 2H, $J = 6,94$ Hz), 4,06 (s, 3H), 3,10 (ddd, 1H, $J = 13,93, 6,90, 6,78$ Hz), 2,86-3,00 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,72-0,81 (m, 4H), 0,63-0,71 (m, 4H)

15 Ejemplo 124



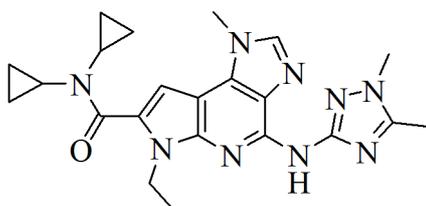
4-(1,2,4-Tiadiazol-5-ilamino)-*N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo [4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

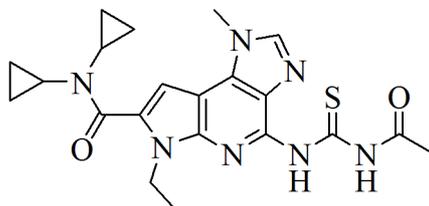
Se calentó una mezcla de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (ejemplo 2B, 30 mg, 0,075 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1 g, 8,39 mmol) a 50°C durante 2 h. El exceso de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina se evaporó al vacío y el producto en bruto del ejemplo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (24,4 mg, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando 4-(1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-*N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (7 mg, rendimiento del 19,20%) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN) m/z 423,0 (M+H).

RMN de ^1H (500 MHz, CD $_3$ OD) δ : 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,74 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,94-3,00 (m, 2H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82-0,89 (m, 4H), 0,75-0,82 (m, 4H)

30 Ejemplo 125



N,N*-Diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida*125A Preparación de 4-(3-acetiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

5

A una solución de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (ejemplo **1J**, 60 mg, 0,177 mmol) en acetona (1,182 ml) se añadió isotiocianato de acetilo (0,020 ml, 0,230 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El análisis por CL/EM mostró que todavía quedaba la mitad del material de partida. Se añadieron otros 0,5 equivalentes de isotiocianato de acetilo y la mezcla de reacción se calentó a 35°C durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema ISCO automatizado (columna de 24 g, eluyendo con metanol al 2-8%/diclorometano). Se obtuvo 4-(3-acetiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (34 mg, rendimiento del 43,6%) en forma de un sólido de color amarillo.

15 EM (IEN) *m/z* 440,1 (M+H).**125 Preparación de *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida**

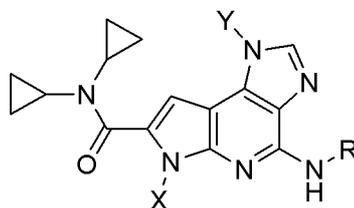
Se calentó una mezcla de 4-(3-acetiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (ejemplo 125A, 17 mg, 0,039 mmol) y metilhidrazina (2,486 μ l, 0,046 mmol) en ácido acético (0,5 ml) a 80°C durante 4 h, CL/EM mostró que aún quedaba material de partida. Se añadió más metilhidrazina (2,486 μ l, 0,046 mmol) y el calentamiento continuó durante 2 h hasta que la reacción se completó. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa suministrando *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida (5,2 mg, rendimiento del 30,7%) en forma de un sólido de color blanquecino.

25 EM (IEN) *m/z* 434,3 (M+H).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,77-2,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,79-0,86 (m, 4H), 0,71-0,77 (m, 4H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



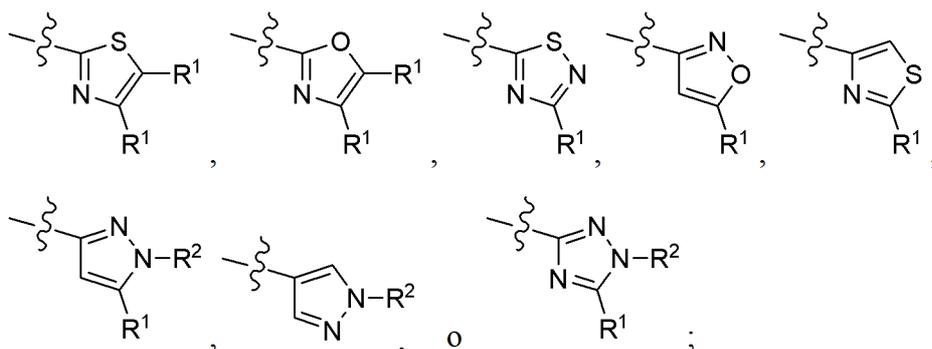
(I)

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 X es alquilo C₁₋₄;

Y es alquilo C₁₋₄;

R es



10 cualquiera de los cuales está opcionalmente condensado con un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, teniendo dicho heterociclo un heteroátomo seleccionado entre NR³ o S, estando dicho carbociclo o heterociclo condensado opcionalmente sustituido con 0-3 R¹,

R¹ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, NR^aR^a, COOR^b, SO₂-alquilo C₁₋₄, C(O)R^d, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, furanilo, tetrahidropiranilo o piridinilo;

15 R² es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, C(O)O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, tetrahidropiranilo o R² está ausente;

R³ es H, C(O)O-alquilo C₁₋₄, o R³ está ausente;

R^a es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, tetrahidropiranilo o dioxotetrahidrotiofenilo;

R^b es H o alquilo C₁₋₆;

20 R^c es H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂-alquilo C₁₋₄, o morfolinilo o piperazinilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄;

R^d es alquilo C₁₋₆ o azeridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxidomorfolinilo o tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^e; y

25 R^e es H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, NHC(O)-alquilo C₁₋₄, morfolinilo, OC(O)-alquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄.

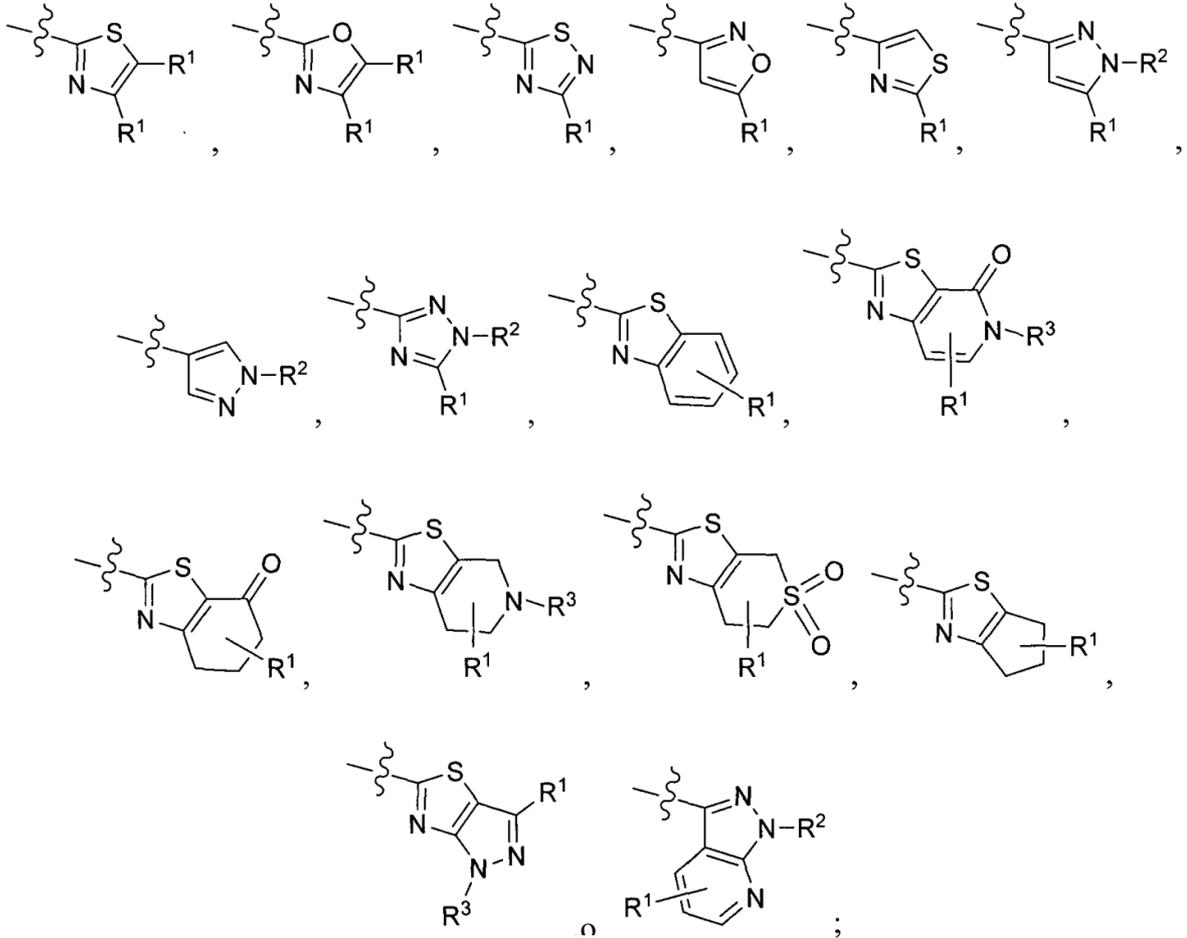
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

X es etilo;

Y es metilo; y

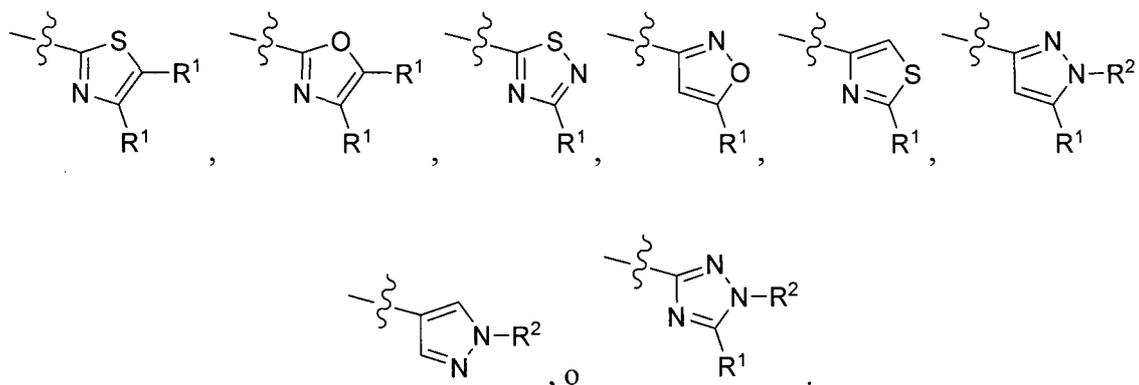
R es



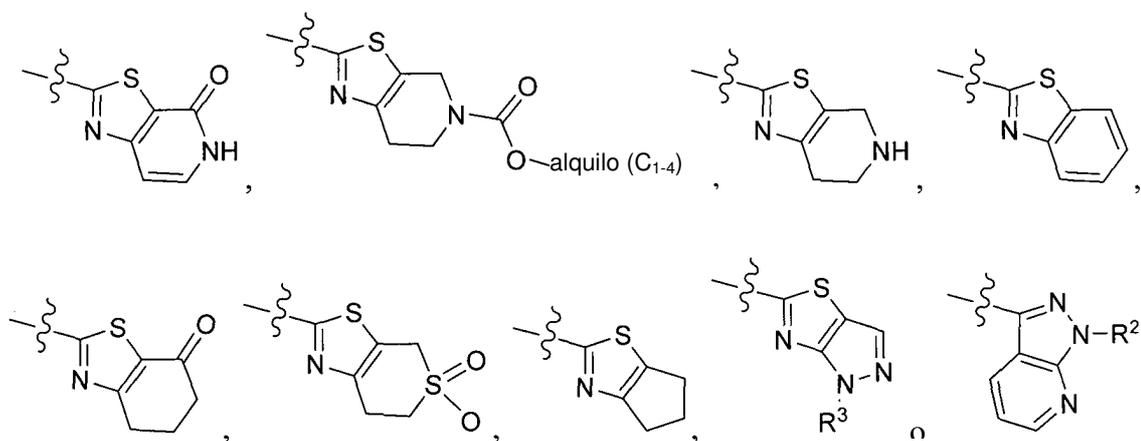
5 cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-3 R¹;
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,
en el que

R es

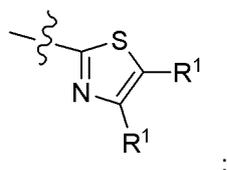


4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es



5 cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 R¹.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es



10 R¹ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, COOR^b, SO₂-alquilo C₁₋₄, C(O)R^d, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, o piridinilo;

R^a es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, tetrahidropiridilo, o dioxotetrahidrotiofenilo;

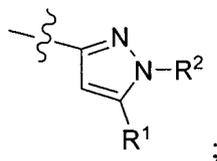
R^b es H o alquilo C₁₋₆;

R^c es H, halo, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄ o morfolinilo;

15 R^d es alquilo C₁₋₆, o azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o dioxidotiormfolinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^e; y

R^e es H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, NHC(O)-alquilo C₁₋₄ o morfolinilo; o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

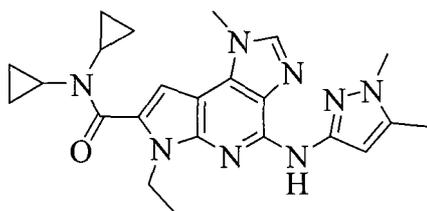
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,
 en el que
 R es



- 5 R¹ es H, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, COOR^b, C(O)R^d, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, o furanilo;
 R² es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c, SO₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e, o tetrahidropiranilo;
 R^a es H, o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^e;
 R^b es H o alquilo C₁₋₆;
 10 R^c es H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂-alquilo C₁₋₄, o morfolinilo o piperazinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄;
 R^d es alquilo C₁₋₆, o morfolinilo, piperazinilo o dioxidotiormfolinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^e;
 R^e es H, alquilo C₁₋₄, CN, OH, NHC(O)-alquilo C₁₋₄ o morfolinilo;
 15 o su estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6,
 en el que
 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c; y
 R² es alquilo C₁₋₆.

- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más
 25 compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o estereoisómeros de el/los mismo(s).
 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o estereoisómeros del mismo, para su uso en terapia.
 11. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o sales farmacéuticamente aceptables,
 30 tautómeros o estereoisómeros del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas o cáncer.
 12. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer está seleccionado de tumores sólidos del páncreas, la próstata, el pulmón, cabeza y cuello, mama, colon, ovario, cáncer gástrico, mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, mastocitosis sistémica y tumores hematológicos malignos tales como leucemia mielógena aguda (incluyendo leucemia mieloide aguda refractaria) y leucemia linfoide aguda o

la enfermedad mieloproliferativa es policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis primaria.

13. Uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas o cáncer en un mamífero.

5 14. Uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en los que el cáncer está seleccionado de tumores sólidos del páncreas, la próstata, el pulmón, cabeza y cuello, mama, colon, ovario, cáncer gástrico, mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, mastocitosis sistémica y tumores hematológicos malignos tales como leucemia mielógena aguda (incluyendo leucemia mieloide aguda refractaria) y leucemia linfoide aguda.

10 15. Uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en los que la enfermedad mieloproliferativa es policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis primaria.