

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 573 778**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2012 E 12711433 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2686318**

(54) Título: **Derivados de pirrolopiridinamino como inhibidores de MPS1**

(30) Prioridad:

14.03.2011 GB 201104267

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

10.06.2016

(73) Titular/es:

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD (100.0%)
Angel Building 407 St John Street
London, EC1V 4AD, GB

(72) Inventor/es:

BAVETSIAS, VASSILIOS;
ATRASH, BUTRUS;
NAUD, SÉBASTIEN GASTON ANDRÉ;
SHELDRAKE, PETER WILLIAM y
BLAGG, JULIAN

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 573 778 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

Derivados de pirrolopiridinamino como inhibidores de MPS1

Introducción

La presente invención se relaciona con el uso de ciertos derivados de pirrolopiridinamino (de aquí en adelante denominados como "derivados de PPA), particularmente derivados de pirrolo[3,2-c]piridin-6-amino, para inhibir la función del punto de regulación del husillo de las quinasas de husillo monopolar 1 (Mps1 – también conocidas como TTK), ya sea directamente o indirectamente a través de la interacción con la propia Mps1 quinasa. En particular, la presente invención se relaciona con derivados de PPA para uso como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas, como el cáncer. La presente invención también se relaciona con procesos para la preparación de estos derivados de PPA, y con composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Antecedentes de la invención

El cáncer es causado por la proliferación celular incontrolada y no regulada. Precisamente lo que causa que una célula se vuelva maligna y prolifere de manera incontrolada y no regulada, ha sido el foco de intensa investigación en las últimas décadas. Esta investigación ha llevado al direccionamiento de los mecanismos de vigilancia, tales como aquellos responsables de la regulación del ciclo celular, con agentes anticáncer. Por ejemplo, la solicitud de patente publicada WO 2009/103966 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) se relaciona con la inhibición de la función quinasa de la quinasa 1 del punto de regulación (CHK1), con compuestos de bicicilaril-aryl-amino, en el tratamiento del cáncer.

El papel principal del ciclo celular es permitir la replicación del ADN libre de errores, la segregación cromosómica y la citoquinesis. Los mecanismos de vigilancia, las denominadas rutas de puntos de regulación, monitorizan el paso a través de la mitosis en varias etapas. Una de los mejor caracterizados es el punto de regulación de ensamblaje de husillo que previene la aparición anafase hasta que se alcanza la tensión y la unión adecuada entre los cinetocoros (HARDWICK KG, 1998, "The spindle checkpoint", Trends Genet 14, 1-4). La mayoría de las proteínas involucradas en el punto de regulación ejercen sus funciones a través de interacciones de enlazamiento de proteínas con la participación de solamente un pequeño número de quinasas (MUSACCHIO A et al, 2007, "The spindle-assembly checkpoint in space and time", Nature Reviews, Molecular and Cell Biology, 8, 379-393). Un complejo punto de regulación mitótico (MCC) que contiene tres proteínas reguladoras (Mad2, BubR₁/Mad3, Bub3) y el cofactor de APC/C, CDC20, se concentra en los cinetocoros y actúa como un efecto regulador de husillo. Otras proteínas de núcleo requeridas para amplificar la señal del punto de regulación incluyen Mad1 y las Bub1, Mps1 quinasas (también conocida como TTK) y Aurora-B (MUSACCHIO, mencionado más arriba).

Uno de los primeros componentes de la señal del punto de regulación del ensamblaje del husillo, identificado por una pantalla genética en levadura en crecimiento, se denominó Mps1 (husillo monopolar 1) para los husillos monopulares producidos por las células mutantes de Mps1, (WEISS E, 1996, "The *Saccharomyces cerevisiae* spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint", J Cell Biol 132, 111-123), sin embargo, sigue siendo uno de los componentes de los puntos de regulación menos estudiados en eucariotas superiores. Subsecuentemente, se mostró que el gen Mps1 codifica una quinasa de especificidad dual esencial (LAUZE et al, 1995, "Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase", EMBO J 14, 1655-1663 and also POCH et al, 1994, "RPK1, an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology to mammalian dual-specificity kinases", Mol Gen Genet 243, 641-653) conservada de la levadura a los humanos (MILLS et al, 1992, "Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation", J Biol Chem 267, 16000-16006). La actividad de Mps1 llega al máximo en la transición G₂/M y es potenciada tras la activación del punto de regulación del husillo con nocodazol. (STUCKE et al, 2002, "Human Mps1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication", EMBO J 21, 1723-1732 and also LIU et al, 2003, "Human MPS1 kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores", Mol Biol Cell 14, 1638-1651). La autofosforilación de Mps1 en Thr676 en el bucle de activación ha sido identificada y es esencial para la función de Mps1 (MATTISON et al, 2007, "Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity", J Biol Chem 282, 30553-30561).

Dada la importancia de Mps1 en la activación del punto de regulación del husillo, el desarrollo de inhibidores de Mps1 sería una ventaja, no sólo como una herramienta para investigar además sus funciones relacionadas con el ciclo celular, sino también como una forma de tratamiento anticáncer. Se han descrito los inhibidores de la primera generación de Mps1. Cincreasin, causó segregación errónea de cromosomas y la muerte en células de levadura (DORER et al, 2005, "A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes", Curr Biol 15, 1070-1076) y SP600125, a JNK (c-Jun amino-terminal kinase) y SP600125, un inhibidor de JNK (amino-terminal quinasa c-Jun), también perturba la función del punto de regulación de husillo de una manera independiente de JNK a través de la inhibición de Mps1 (SCHMIDT et al, 2005, "Ablation of

the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1", EMBO Rep 6, 866–872). Recientemente, se han identificado tres inhibidores de moléculas pequeñas de Mps1 (KWIATOWSKI et al, 2010, "Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function", Nat Chem Biol 6, 359–368; HEWITT et al, 2010, "Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1–C-Mad2 core complex", J Cell Biol 190, 25–34; y SANTAGUIDA et al, 2010, "Dissecting the role of MPS1 in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine", J Cell Biol 190, 73–87). La inhibición química de salida mitótica prematura inducida por Mps1, aneuploidía bruta y muerte a líneas celulares de cáncer humano (KWIATOWSKI más arriba). Los inhibidores de Mps1 AZ3146 y reversina, deterioraron gravemente el reclutamiento de Mad1, Mad2 y CENP-E para cinetocoros (HEWITT, y SANTAGUIDA más arriba).

10 La desregulación del punto de regulación mitótico es reconocida como una característica del proceso de transformación maligna. La disfunción del punto de regulación mitótico en tumores provee una oportunidad para el desarrollo de una estrategia terapéutica utilizando moléculas pequeñas. Esto se basa en la proposición de que la perturbación farmacológica de un punto de regulación mitótico ya comprometido puede sensibilizar selectivamente tumores. Esta observación ha conducido a la hipótesis de que la inhibición de Mps1 puede ser de beneficio terapéutico.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

20 En un aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en el tratamiento de una condición proliferativa.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es un cáncer humano.

25 En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en la producción de un efecto inhibidor de Mps1 quinasa.

30 En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición proliferativa.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer. De manera adecuada, el medicamento es para uso en el tratamiento de cánceres humanos.

35 En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de Mps1 quinasa.

En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la Mps1 quinasa in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la proliferación de células in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

50 En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en terapia.

5 En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además un método de sintetizar un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, obtenible por, u obtenido por, u obtenido directamente por un método de síntesis tal como se define aquí.

10 En otro aspecto, la presente invención provee novedosos intermediarios como se definen aquí que son adecuados para uso en uno cualquiera de los métodos sintéticos establecidos aquí.

También se prefieren características preferidas, adecuadas, y opcionales de uno cualquiera de los aspectos particulares de la presente invención, características adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

Descripción detallada de la invención

15 Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la especificación y reivindicaciones tienen los siguientes significados establecidos a continuación.

20 Es de apreciar que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluye la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos de una condición. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o condición, incluye por lo tanto: (1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición desarrollando en un humano que pueda estar afligido con o predisposto al estado, trastorno o condición pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o condición, esto es, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar o 25 atenuar la enfermedad, esto es, causar la regresión del estado, trastorno o condición o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

30 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para afectar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que va a ser tratado.

35 En esta especificación el término "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "(1-6C)alquilo" incluye (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo, "fenil(1-6C)alquilo" incluye fenil(1-4C)alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

40 El término "(m-nC)" o "grupo (m-nC)" usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono.

45 Un grupo "alquieno", "alquenileno", o "alquinileno" es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está posicionado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Así, "(1-6C) alquieno" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

"(2-6C)alquenileno" significa un radical hidrocarburo lineal divalente de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, como en etenileno, 2,4-pentadienileno, y similares.

"(2-6C)alquinileno" significa un radical hidrocarburo divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un enlace triple, por ejemplo, como en etinileno, propinileno, y butinileno y similares.

"(3–8C)cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

"(3–8C)cicloalquenilo" significa un anillo de hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, tales como 3–ciclohexen–1–ilo, o ciclooctenilo.

- 5 "(3–8C)cicloalquilo–(1–6C)alquileno" significa un grupo (3–8C)cicloalquilo unido covalentemente a un grupo (1–6C)alquileno, ambos se definen aquí.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 El término "fluoroalquilo" se utiliza aquí para referirse a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o grupos perfluoroalquilo tales como $-\text{CF}_3$ o $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

- 15 El término "heterociclico", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema o sistemas de anillo no aromático saturado o parcialmente saturado monocíclico, fusionado, en puente, o espiro bicíclico heterocíclico. Anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (de manera adecuada de 3 a 7) átomos de anillo, con desde 1 a 5 (de manera adecuada 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, de manera adecuada de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, dioxanilo, y éteres cíclicos sustituidos. Heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, y similares. Heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotiienilo, dihidro–1,3–ditiol, tetrahidro–2H–tiopirano, y hexahidrotiopena. Otros heterociclos incluyen dihidro–oxatiolilo, tetrahidro–oxazolilo, tetrahidro–oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro–oxatiazolilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidro–oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, y octahidrobenzotiazolilo. Para heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidado que contienen grupos SO o SO_2 . Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahidrotiienilo y tiomorfolinilo tal como 1,1–dióxido de tetrahidrotiieni y 1,1–dióxido de tiomorfolinilo. Un valor adecuado para un grupo heterociclico que lleva sustituyentes 1 o 2 oxo ($=\text{O}$) o tioxo ($=\text{S}$) es, por ejemplo, 2–oxopirrolidinilo, 2–tioxopirrolidinilo, 2–oxoimidazolidinilo, 2–tioxoimidazolidinilo, 2–oxopiperidinilo, 2,5–dioxopirrolidinilo, 2,5–dioxoimidazolidinilo o 2,6–dioxopiperidinilo. Grupos heterociclico particulares son heterocíclicos de 3 a 7 miembros monocíclicos saturados que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrotiienilo, tetrahidrotiienilo 1,1–dióxido, tiomorfolinilo, 1,1–dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo. Como podrá ser apreciado por la persona experimentada, cualquier heterociclo puede estar enlazado a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia aquí a piperidino o morfolino se refiere a un anillo de piperidin–1–ilo o morfolin–4–ilo que está enlazado a través del nitrógeno del anillo.

35 Por "sistemas de anillos puenteados" se entiende los sistemas de anillo en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131–133, 1992. Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos puenteados incluyen, aza–biciclo[2.2.1] heptano, 2–oxa–5–azabiciclo [2.2.1]heptano, azabiciclo[2.2.2]octano, aza–biciclo[3.2.1] octano y quinuclidina.

- 40 "Heterociclico(1–6C) alquilo" significa un grupo heterociclico unido covalentemente a un grupo (1–6C)alquileno, ambos se definen aquí.

- 45 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo aromático mono–, bi– o policíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 1 a 4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionado o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contiene hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo individual. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será menor de cinco.

- Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, benzisoquinolinilo, piridopirazinilo, thieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]o-oxazinilo, 1Hpirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre parcialmente sistemas de anillos bi o policíclicos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2- benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo
- Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.
- Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.
- Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:
- un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
 - un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo; y
 - un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos benzofuranilo, benzotufenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolpiridina, y pirazolopiridinila.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, pero no se limitan a grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

"Heteroaril(1–6C)alquilo" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (1–6C)alquileno, ambos se definen aquí. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3- (benzofuran-2-il) propilo, y similares.

5 El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye ambas especies monovalentes y especies bivalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En realización particular, un arilo es fenilo.

El término "aril(1–6C)alquilo" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (1–6C)alquileno, ambos se definen aquí. Ejemplos de grupos aril-(1–6C)alquilo incluyen bencilo, feniletilo, y similares

10 Esta especificación también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán entendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo heterociclicl(m–nC)alquilo comprende (m–nC)alquilo sustituido por heterociclico.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a cualquiera de los grupos, estructuras o moléculas que son sustituidos y aquellos que no son sustituidos.

15 Cuando los sustituyentes opcionales se escogen de "uno o más" grupos, es de entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados, o los sustituyentes que se escogen de dos o más de los grupos especificados.

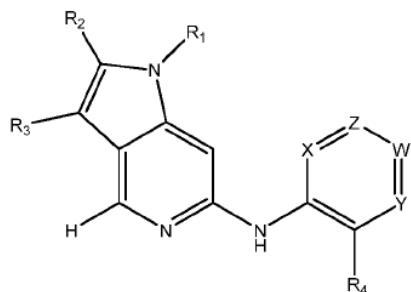
La expresión "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se divultan aquí, tanto genéricamente como específicamente.

Derivados de pirrolopiridinamino (PPA)

20 (i) Derivados de pirrolopiridinamino (PPA) para uso en el tratamiento de enfermedades y/o condiciones en las que está implicada la actividad de la Mps1 quinasa (por ejemplo, condiciones proliferativas)

La presente invención provee compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades y/o condiciones en las que está implicada la actividad de la Mps1 quinasa.

25 En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula I mostrada a continuación para uso en el tratamiento de una condición proliferativa (tal como el cáncer):



Fórmula I

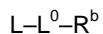
en donde:

30 R_1 es hidrógeno, (1–5C)alquilo, (1–5C)fluoroalquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil-(1–4C)alquilo, arilo, aril-(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1–4C)alquilo, $-S(O)_2-R^a$, $-C(O)-R^a$, o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–4C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil-(1–4C)alquilo, arilo, aril-(1–4C)alquilo, heteroarilo o heteroaril-(1–4C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil-(1–4C)alquilo, arilo, aril-(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1–4C)alquilo presente en un grupo sustituyente R_1 es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, o sulfamoilo;

35 R_2 es un arilo, aril(1–2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heteroaril(1–2C)alquilo de 5 o 6 miembros,

en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo,

o un grupo de la fórmula:



en donde

5 L está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[C^CR^gR^h]_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^g y R^h son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

10 L⁰ está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^c), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR^c), C(O)N(R^c), N(R^c)C(O), N(R^c)C(O)N(R^d), SO₂N(R^c), o N(R^c)SO₂, en donde R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

15 R^b es (1-4C)alquilo, arilo, aril-(1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclico, o heterociclico-(1-4C)alquilo;

y en donde R^b es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, NR^eR^f, (1-5C)alquilo, (1-5C)alcoxi, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)sulfonilo o arilo; y en donde R^e y R^f son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo; o R^e y R^f puede estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, heteroarilo o carbocíclico de 4-7 miembros;

20 R₃ es H, (1-3C)alquilo, halógeno o CF₃;

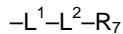
25 R₄ es H, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)perfluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo, C(O)NRⁱR^j, o S(O)₂NRⁱR^j, en donde Rⁱ y R^j son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-3C)alquilo;

X es CH o CR₅;

30 W, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de N, CH, o CR₅;

R₅ es Halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo,

o R₅ es un grupo de la fórmula:



35 en donde

L¹ está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[CR_8R_9]_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R₈ y R₉ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

40 L² está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₁₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₁₀), C(O)N(R₁₀), N(R₁₀)C(O), N(R₁₀)C(O)N(R₁₁), S(O)₂N(R₁₀), o N(R₁₃)SO₂, en donde R₁₀ y R₁₁ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R₇ es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-6C)alquilo,

45 y en donde R₇ es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, oxo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, NR₁₂R₁₃, (1-4C)alcoxi, (1-5C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-5C)alquilo, arilo, aril-(1-5C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico, heterociclico-(1-5C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-5C)alquilo, CONR₁₂R₁₃ y SO₂NR₁₂R₁₃;

R₁₂ y R₁₃ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o R₁₂ y R₁₃ pueden estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 4-7 miembros;

50 o bien W y Z, W e Y o Z y X son ambos CR₅ y los grupos R₅ en los átomos de carbono adyacentes están enlazados de tal manera que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fusionado heterocíclico, heteroarilo o carbocíclico de 4-7 miembros;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de una condición proliferativa (tal como cáncer);

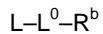
en donde:

R_1 es hidrógeno, (1–5C)alquilo, (1–5C)fluoroalquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, aril–(1–4C)alquilo, heteroaril–(1–4C)alquilo, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)-R^a$, o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, arilo, o heteroarilo;

5 R_2 es un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, fluoroalquilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, o sulfamoilo,

o R_2 es sustituido por un grupo de la fórmula:



10 en donde

L está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[C^cR^gR^h]_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^g y R^h son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo;

15 L^0 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^c), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR^c), C(O)N(R^c), N(R^c)C(O), N(R^c)C(O)N(R^d), SO₂N(R^c), o N(R^c)SO₂, en donde R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

R^b es (1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–4C)alquilo, heterociclico, o heterociclico–(1–4C)alquilo;

20 y en donde R^b es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, NR^eR^f, (1–5C)alquilo, (1–5C)alcoxi, (1–5C)alcanoilo, (1–5C)sulfonilo o arilo; y en donde R^e y R^f son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–4C)alquilo o (3–6C)cicloalquil–(1–4C)alquilo;

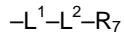
o R^e y R^f puede estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, heteroarilo o carbocíclico de 4–7 miembros;

R_3 es H, (1–3C)alquilo, halógeno, o CF₃;

25 R_4 es H, ciano, (1–3C)alquilo, (1–3C)fluoroalquilo, (1–3C)alcoxi, (1–3C)perfluoroalcoxi, halo, C(O)NRⁱR^j, o S(O)₂NRⁱR^j; en donde R^i y R^j son cada uno seleccionados independientemente de H o (1–3C)alquilo; W, X, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de N, CH, o CR₅;

R_5 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1–6C)alquilo, (2–6C)alquenilo, (2–6C)alquinilo,

30 o R_5 es un grupo de la fórmula:



en donde

L^1 está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[CR_8R_9]_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo;

35 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₁₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₁₀), C(O)N(R₁₀), N(R₁₀)C(O), N(R₁₀)C(O)N(R₁₁), S(O)₂N(R₁₀), o N(R₁₃)SO₂, en donde R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

R_7 es (1–6C)alquilo, arilo, aril–(1–6C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–6C)alquilo, heterociclico, heterociclico–(1–6C)alquilo, y en donde R_7 es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, oxo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, NR₁₂R₁₃, (1–4C)alcoxi, (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–5C)alquilo, arilo, aril–(1–5C)alquilo, (1–5C)alcanoilo, (1–5C)alquilsulfonilo, heterociclico, heterociclico–(1–5C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–5C)alquilo, CONR₁₂R₁₃ y SO₂NR₁₂R₁₃;

R_{12} y R_{13} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo; o R_{12} y R_{13} pueden estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 4–7 miembros;

5 o bien W y Z, W e Y o Z y X son ambos CR_5 y los grupos R_5 en los átomos de carbono adyacentes están enlazados de tal manera que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fusionado heterocíclico, heteroarilo o carbocíclico de 4–7 miembros;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se establezca otra cosa, cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , W , X , Y , Z , L^1 o L^2 tiene cualquiera de los significados definidos aquí más arriba o en cualquiera de los párrafos (1) a (70) aquí más adelante—

10 (1) R_1 es hidrógeno, (1–5C)alquilo, (1–5C)fluoroalquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–4C)alquilo, $-S(O)_2-R^a$, $-C(O)-R^a$ o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, arilo, aril–(1–2C)alquilo, heteroarilo o heteroaril–(1–2C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–4C)alquilo presente en un grupo sustituyente R_1 es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, hidroxi o amino;

15 (2) R_1 es hidrógeno, (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, arilo, aril–(1–2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–2C)alquilo, $-S(O)_2-R^a$, $-C(O)-R^a$ o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, arilo, aril–(1–2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril–(1–2C)alquilo presente en un grupo sustituyente R_1 es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, hidroxi o amino;

20 (3) R_1 es hidrógeno o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, hidroxi o amino;

25 (4) R_1 es hidrógeno o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, hidroxi o amino;

30 (5) R_1 es hidrógeno o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo;

(6) R_1 es $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo;

(7) R_1 es H, (1–5C)alquilo, (1–5C)fluoroalquilo, aril–(1–4C)alquilo, $-S(O)_2-R^a$, $-C(O)-R^a$ o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo;

35 (8) R_1 es H, (1–5C)alquilo, bencilo, $-S(O)_2-R^a$ o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–4C)alquilo;

(9) R^a es (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo;

(10) R^a es (1–5C)alquilo o (3–6C)cicloalquilo;

(11) R^a es isopropilo, tert–butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopamilmetilo, ciclobutilmetilo, o ciclopentilmetilo;

40 (12) R^a es isopropilo, tert–butilo o ciclobutilo;

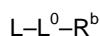
(13) R^a es metilo o tert–butilo;

(14) R_1 es H, metilo, bencilo, $-S(O)_2-R^a$ o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–4C)alquilo;

(15) R_1 es H;

(16) R_2 es un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

45 en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, ciano, amino, o un grupo de la fórmula:



en donde

L está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[{}^cR^gR^h]_n-$ en la que n es 1 o 2, y R^g y R^h son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno;

5 L^0 está ausente o se selecciona de O, SO₂, N(R^c), C(O)O, C(O)N(R^c), o SO₂N(R^c), en donde R^c se selecciona de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

R^b es (1–4C)alquilo, heteroarilo, o heterociclico–(1–4C)alquilo;

10 y en donde R^b es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, y NR^eR^f; y en donde R^e y R^f puede estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4–7 miembros;

(17) R₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo sustituyente como se define en el párrafo (16) más arriba;

(18) R₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por (1–4C)alquilo, (1–4C)fluoroalquilo o (1–4C)alcoxi;

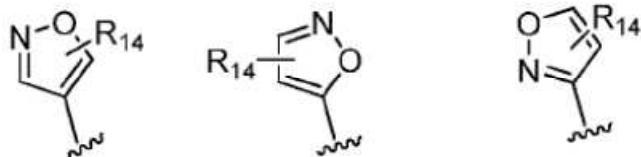
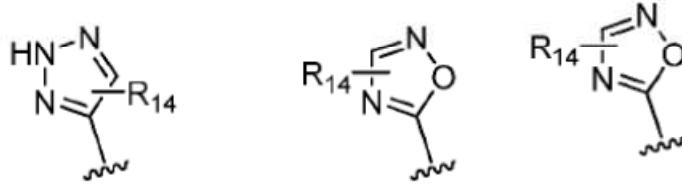
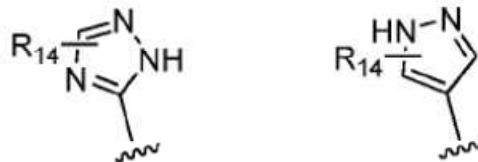
15 (19) R₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente N–sustituido por (1–4C)alquilo;

(20) R₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por metilo;

(21) R₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente N–sustituido por metilo;

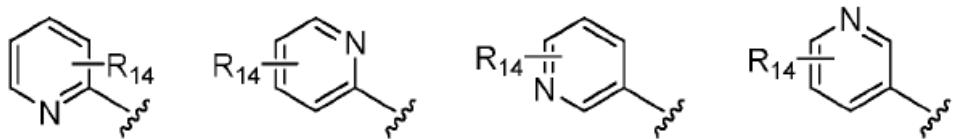
(22) R₂ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido como se definió aquí anteriormente;

(23) R₂ es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que incluye las siguientes estructuras:



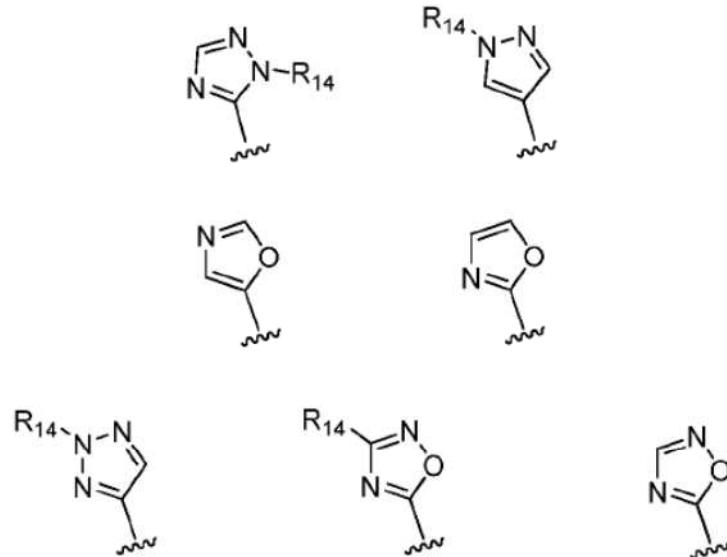
20

o R₂ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de una cualquiera de las siguientes:



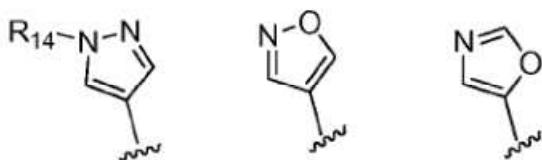
en donde R_{14} es H, (1–5C)alquilo, o (1–5C)fluoroalquilo;

(24) R_2 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que incluye las siguientes estructuras:



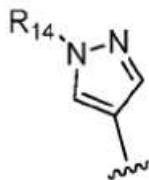
5 en donde R_{14} es H o (1–3C)alquilo o (1–3C)fluoroalquilo;

(25) R_2 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que incluye las siguientes estructuras:



en donde R_{14} es H, metilo o trifluorometilo;

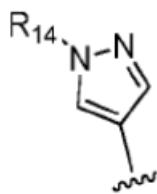
(26) R_2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura:



10

en donde R_{14} es H o (1–3C)alquilo o (1–3C)fluoroalquilo;

(27) R_2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura:

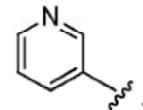
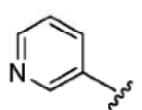
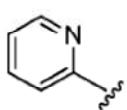
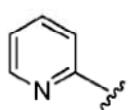


en donde R_{14} es metilo;

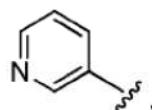
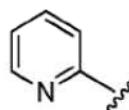
(28) R_{14} es H o CH_3 ;

(29) R_{14} es CH_3 ;

5 (30) R_2 es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de una cualquiera de las siguientes:



(31) R_2 es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de una cualquiera de las siguientes:



(32) R_3 es H o halo;

10 (33) R_3 es H o cloro;

(34) R_3 es H;

(35) R_4 es H, ciano, (1–3C)alquilo, (1–3C)perfluoroalquilo, (1–3C)alcoxi, (1–3C)perfluoroalcoxi o halo;

(36) R_4 es (1–3C)alquilo, CF_3 , (1–3C)alcoxi, $-OCF_3$ o Cl;

(37) R_4 es OCH_3 o Cl;

15 (38) R_4 es CH_3 ;

(39) R_4 es OCH_3 ;

(40) R_4 es Cl;

(41) X es CH;

(42) Uno o dos de W, Y o Z es N y los otros son CH o CR_5 ;

20 (43) Uno de W, Y o Z es N y los otros son CH o CR_5 ;

(44) Z es CH;

(45) Uno de cualquiera de W o Y es CH mientras que el otro es N o CR_5 ;

(46) Uno de cualquiera de W o Y es CH o N mientras que el otro es CR_5 ;

(47) Uno de cualquiera de W o Y es CH mientras que el otro de cualquiera de W o Y es CR_5 ;

25 (48) Ambos W y Y son CH;

(49) Todos los W, X, Y, y Z son CH;

(50) Y es N;

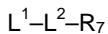
(51) Y es CH;

(52) W es CR₅ y X, Y y Z son todos CH;

(53) Z es CR₅ y X, Y y W son todos CH;

5 (54) Y es CR₅ y X, W y Z son todos CH;

(55) R₅ es Halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, o R₅ es un grupo de fórmula



en donde

10 L¹ está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[CR_8R_9]_n-$ en la que n es 1, y R₈ y R₉ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo;

L² está ausente o se selecciona de O, SO₂, N(R₁₀), C(O), C(O)N(R₁₀), N(R₁₀)C(O), o S(O)₂N(R₁₀), o N(R₁₃)SO₂, en donde R₁₀ se selecciona de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

15 R₇ es (1–6C)alquilo, arilo, heteroarilo, heteroaril–(1–6C)alquilo, heterociclico, o heterociclico–(1–6C)alquilo, en donde R₇ es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, NR₁₂R₁₃, (1–4C)alcoxi, (1–5C)alquilo, o (1–5C)alcanoyl; y en donde R₁₂, y R₁₃ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo; o R₁₂ y R₁₃ pueden estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4–7 miembros;

20 (56) W y Z o W y Y son ambos CR₅ y los grupos R₅ en los átomos de carbono adyacentes están enlazados de tal manera que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros;

(57) L¹ es un grupo enlazante de la fórmula $-[CR_8R_9]_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₈ y R₉ son cada uno hidrógeno;

(58) L¹ está ausente

(59) L² es O;

25 (60) R₇ es (1–6C)alquilo;

(61) R₇ es heterociclico;

(62) R₇ es sustituido además por uno o más (1–5C)alquilo;

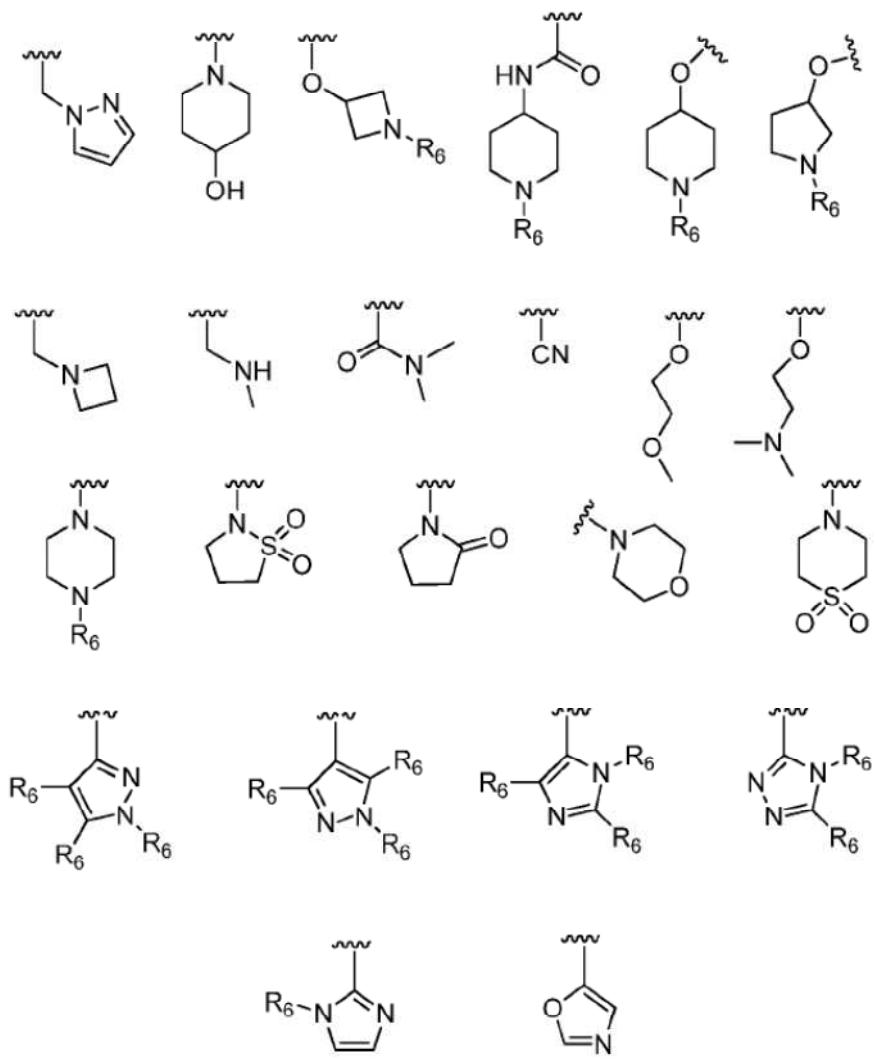
(63) R₇ es sustituido además en un heteroátomo por (1–5C)alquilo;

(64) R₇ es sustituido además en un átomo de nitrógeno por (1–5C)alquilo;

30 (65) R₅ es $-L^1-L^2-R_7$;

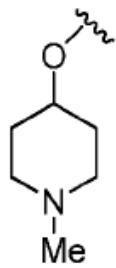
en donde L¹ está ausente L² es O; y R₇ es heterociclico, en donde R₇ es opcionalmente sustituido por (1–5C)alquilo;

(66) R₅ se selecciona del grupo que incluye las siguientes estructuras:



en donde R₆ se selecciona independientemente del grupo que incluye hidrógeno, (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–5C)alquilo, arilo, aril–(1–5C)alquilo, (1–5C)alcanoilo, (1–5C)sulfonilo;

(67) R₅ tiene la siguiente estructura:

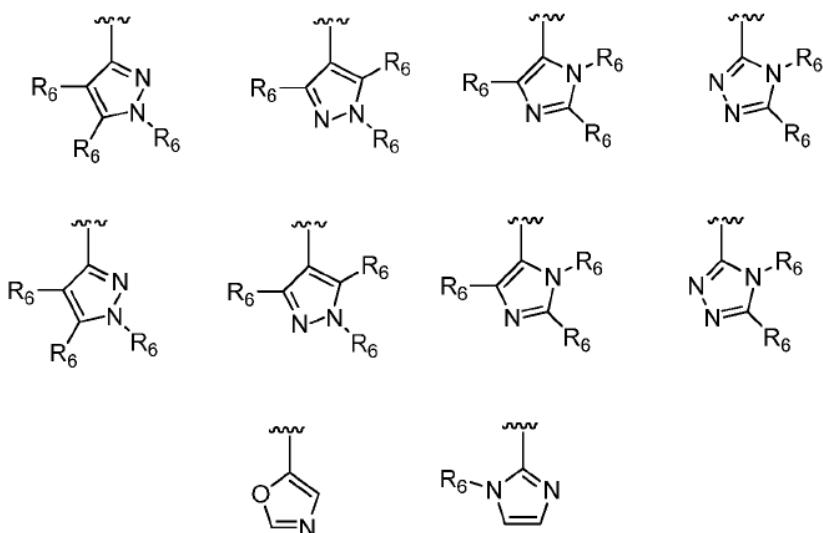


5

(68) R₆ es H o (1–5C)alquilo;

(69) R₆ es CH₃; o

(70) R₅ se selecciona de:

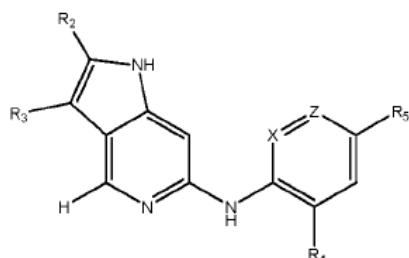


en donde R₆ es independientemente H o metilo.

5

De manera adecuada, R₂ es un arilo extractor de electrones o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que es opcionalmente sustituido como se define aquí, especialmente un grupo heteroarilo de 5 miembros extractor de electrones.

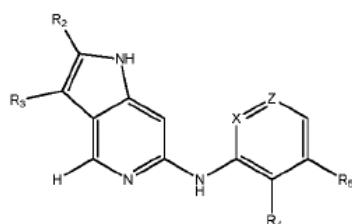
En un grupo particular de compuestos de la invención, R₁ es H, Y es CH, y W es CR₅, esto es, los compuestos tienen la fórmula estructural IIa mostrada a continuación:



Fórmula IIa

10 en donde R₂, R₃, R₄, R₅, X y Z tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

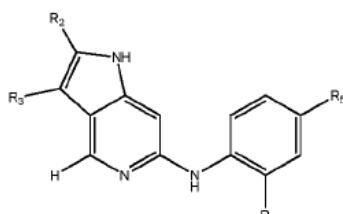
En un grupo adicional de compuestos de la invención, R₁ es H, W es CH, y Y es CR₅, esto es, los compuestos tienen la fórmula estructural IIb mostrada a continuación:



Fórmula IIb

en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , y Z tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un grupo adicional de compuestos de la invención, R_1 es H; X , Y y Z son CH; y W es CR_5 , esto es, los compuestos tienen la fórmula estructural IIIa mostrada a continuación:

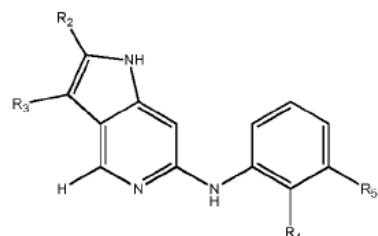


Fórmula IIIa

5

en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un grupo particular de compuestos de la invención, R_1 es H; W , X y Z son CH; y Y es CR_5 , esto es, los compuestos tienen la fórmula estructural IIIb mostrada a continuación:

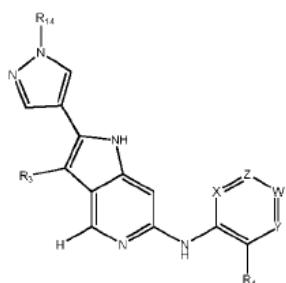


Fórmula IIIb

10

en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un grupo particular de compuestos de la invención, R_1 es H, y R_2 es un grupo pirazol opcionalmente sustituido. En una realización particular, los compuestos tienen la fórmula estructural IV mostrada a continuación:

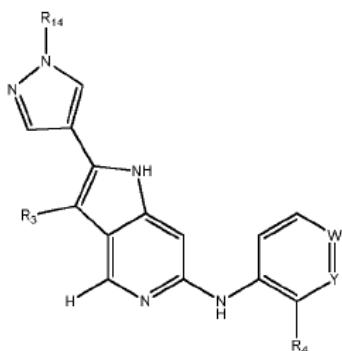


Fórmula IV

15

en donde R_3 , R_4 , R_{14} , W , X , Y , y Z tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

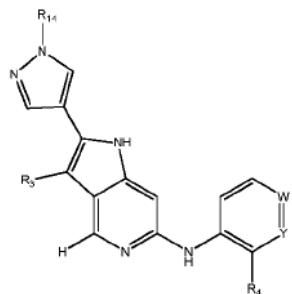
En un grupo particular de compuestos de la invención, R_1 es H, y R_2 es un grupo pirazol opcionalmente sustituido, y X y Z son CH. En una realización particular, los compuestos tienen la fórmula estructural V mostrada a continuación:



Fórmula V

en donde R_3 , R_4 , R_{14} , W y Y tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

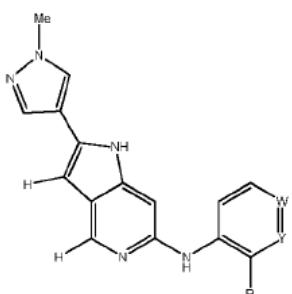
5 En un grupo particular de compuestos de la invención, R_1 es H, R_2 es un grupo pirazol opcionalmente sustituido, X y Z son CH, uno de cualquiera de W o Y es CH y el otro de W o Y es CR_5 . En una realización particular, los compuestos tienen la fórmula estructural VI mostrada a continuación:



Fórmula VI

10 en donde uno de cualquiera de W o Y es CH mientras que el otro de W o Y es CR_5 , y R_3 , R_4 , R_5 y R_{14} tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. R_5 puede ser de manera adecuada H (esto es, ambos W y Y son CH).

En un grupo particular de compuestos de la invención, R_1 es H, R_2 es un grupo pirazol N-metil sustituido, R_3 es H, X y Z son CH, uno de cualquiera de W o Y es CH y el otro de W o Y es CR_5 . En una realización particular, los compuestos tienen la fórmula estructural VII mostrada a continuación:



Fórmula VII

15 en donde Uno de cualquiera de W o Y es CH mientras que el otro de W o Y es CR_5 , y R_4 , y R_5 tienen uno cualquiera de los significados definidos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un grupo particular de compuestos, R_1 es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (1) a (6) anteriores. De manera adecuada, R_1 es como se definió en cualquiera de los párrafos (5) o (6) anteriores.

En un grupo particular de compuestos, R_2 es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (16) a (27) más arriba. De manera adecuada, R_2 es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (25), (26) o (27) anteriores.

5 De manera adecuada, R_3 es hidrógeno o cloro, especialmente hidrógeno.

En un grupo particular de compuestos de la invención, R_4 es un grupo sustituyente como se definió aquí anteriormente, diferente de hidrógeno. En particular, R_4 es un sustituyente diferente de hidrógeno seleccionado de aquellos definidos en uno cualquiera de los párrafos (35), (36), (38), (39) o (40) anteriores. De manera adecuada, R_4 es cloro o metoxi.

10 De manera adecuada, X es CH.

De manera adecuada, solamente uno de W , X , Y y Z es CR_5 .

De manera adecuada, solamente uno de W , X , Y y Z es CR_5 y los otros son CH.

En un grupo particular de compuestos, W es CR_5 , y X , Y y Z son todos CH o uno de Y y Z es N y los otros son CH. En un grupo adicional de compuestos, W es CR_5 , y X es CH y Y y Z son ambos CH o uno de Y y Z es N y el otro es CH.

15

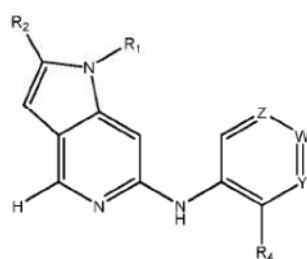
En un grupo particular de compuestos, Z es CR_5 , y W , X y Y son todos CH o uno de W y Y es N y los otros son CH. En un grupo adicional de compuestos, Z es CR_5 , X es CH, W y Y son ambos CH o uno de W y Y es N y el otro es CH.

En un grupo particular de compuestos, W es CR_5 y X , Y y Z son todos CH.

20 En un grupo adicional de compuestos, Z es CR_5 y W , X y Y son todos CH.

De manera adecuada, R_5 tiene una cualquiera de las definiciones establecidas aquí anteriormente. En un grupo particular de compuestos, R_5 tiene una cualquiera de las definiciones establecidas en los párrafos (55) a (71) anteriores. En un grupo particular de compuestos, R_5 es como se definió en el párrafo (71) más arriba

Un grupo particular de compuestos tiene la fórmula estructural VIII:



VIII

25

en donde:

R_1 tiene una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, y en particular es como se definió en el párrafo (5) o (6) más arriba;

30 R_2 tiene una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, y en particular es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (25), (26) o (27) más arriba;

R_4 tiene una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, y en particular es como se definió en los párrafos (35), (36), (38), (39) o (40) más arriba (y especialmente es cloro o metoxi);

uno de W , Y y Z es CR_5 y los otros son seleccionados de CH o N;

35 R_5 tiene una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, y en particular es como se definió en los párrafos (55) a (71) más arriba, y es especialmente como se definió en el párrafo (71) más arriba;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un grupo particular de compuestos de fórmula VIII:

R₁ es como se definió en el párrafo (5) más arriba;

R₂ es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (25), (26) o (27) más arriba;

5 R₄ es cloro o metoxi;

uno de W, Y y Z es CR₅ y los otros son seleccionados de CH o N;

R₅ tiene una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, y en particular es como se definió en los párrafos (55) a (71), y es especialmente como se definió en el párrafo (71) más arriba.

En un grupo adicional de compuestos de fórmula VIII:

10 R₁ es como se definió en el párrafo (5) más arriba;

R₂ es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (25), (26) o (27) más arriba;

R₄ es cloro o metoxi;

uno de W, Y y Z es CR₅ y los otros son seleccionados de CH o N;

R₅ es como se definió en el párrafo (71) más arriba.

15 En un grupo adicional de compuestos de fórmula VIII:

R₁ es como se definió en el párrafo (5) más arriba;

R₂ es como se definió en uno cualquiera de los párrafos (25), (26) o (27) más arriba;

R₄ es cloro o metoxi;

uno de W, Y y Z es CR₅ y los otros son CH;

20 R₅ es especialmente como se definió en el párrafo (71) más arriba.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen uno quiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o uno cualquiera de los siguientes:

N-(3-((1-bencil-2-(-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)acetamida;

25 1-bencil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

N1-(1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-N3,N3-dimetibenceno-1,3-diamina;

1-bencil-N-(2,4-dimetoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

4-(6-((2,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-N,N-dimetibenzamida;

1-bencil-N-(2,4-dimetoxifenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

30 1-bencil-N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(metisulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

N-(3-((1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)metanoulfonamida;

5-((1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)-2-metoxifenol;

3-((1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenol;

35 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(metisulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

1-bencil-N-(4-metoxifenil)-2-(metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

- 1-bencil-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-bencil-N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-((1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)acetamida;
 1-bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 5 1-bencil-2-(piridin-3-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-bencil-N-(4-(metisulfonil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-((1-bencil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)-N,N-dimetibenzamida;
 1-bencil-N-(4-morfolinofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-Isopropoxifenil)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 10 1-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-((1-Bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)-N,N-dimetibenzamida;
 4-(1-Bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)morfolina;
 1-Bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 15 1-Bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-((1-Bencil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)etanona;
 N-(4-Isopropoxifenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-(3-((2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)etanona;
 N-(4-lopropilfenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 20 2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)-N-(3-(triuorometoxi)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-Fluorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N',N'-Dimetil-N3-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benceno-1,3-diamina;
 N-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 25 25 N-(3-Metoxifenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3-Fenoxifenil)-2-(H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N1-(2-(1H-Pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-N3'N3-dimetibenceno-1,3-diamina;
 N-(3-Metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-((3-Acetamidofenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-N,N-dimetibenzamida;
- 30 30 N,N-Dimetil-4-(6-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)etanona;
 4-(6-((3-Hidroxifenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-N,N-dimetibenzamida;
 N,N-Dimetil-4-(6-((3-(metisulfonil)fenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)etanona;
 N,N-Dimetil-4-(6-((4-(4-metipiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)etanona;
 4-(1-Bencil-6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-N,N-dimetibenzamida;
 4-(1-Bencil-6-morfolino-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-N,N-dimetibenzamida;

- N-(3-Isopropoxifenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-(3-((1-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)etanona;
 N-(4-isopropilfenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(m-tolil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 5 N-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3-Metoxifenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3-((2-(Piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)acetamida;
 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 10 2-(3-Aminofenil)-N-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3-((1-Metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)acetamida;
 1-Metil-N-(3-(metisulfonil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-Metoxifenil)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N1,N1-Dimetil-N3-(1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benceno-1,3-diamina;
- 15 1-Metil-N-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 20 N-(3-Metoxifenil)-1-metil-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-Metil-2-(piridin-3-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-isopropoxifenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N,N-dimetil-4-((1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)etanona;
- 25 N-(2-clorofenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3-isopropilfenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-metoxifenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 30 N-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 35 1-(3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)etanona;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

N-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

5 N-(4-morfolinofenil)-2-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que constituyen los compuestos de la presente invención son típicamente escogidos de tal manera que el peso molecular del compuesto no exceda de 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo menos de 700, o menos de 650, o menos de 600, o menos de 550. Más preferiblemente, el peso molecular es menor de 525 y, por ejemplo, es 500 o menos.

10 (ii) Novedosos derivados de pirrolopiridinamina (PPA)

En un aspecto adicional, se provee un compuesto de fórmula I como se define aquí,

15 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I como se definió aquí antes, en donde R₁ es un grupo sustituyente como se define en el párrafo (5) o (6) más arriba, y R₂, R₃, R₄, X, W, Y y Z tienen cada uno una de las definiciones establecidas aquí más arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I como se definió aquí antes, en donde R₄ es un grupo sustituyente como se definió aquí anteriormente, diferente de hidrógeno; y R₁, R₂, R₃, X, W, Y y Z tienen cada uno una de las definiciones establecidas aquí más arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I como se definió aquí antes, en donde R₂ es un grupo sustituyente como se define en uno cualquiera de los párrafos (25), (26) o (27) más arriba; y R₁, R₃, R₄, X, W, Y y Z tienen cada uno una de las definiciones establecidas aquí más arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos del presente aspecto también se pueden definir por las fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V, VI, VII y VIII descritas más arriba en relación con el aspecto anterior de la invención.

Un grupo particular de compuestos novedosos son los compuestos de fórmula VIII definida más arriba.

En un aspecto particular, la presente invención provee cualquiera de los compuestos ejemplificados aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En un aspecto particular, la presente invención provee uno cualquiera de los siguientes compuestos novedosos:

6-((4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;

6-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo; 1-

35 6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;

N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

6-((2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; c

40 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;

6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;

- 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 6-((2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 5 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(2-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-((2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 15 (3-cloro-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;
- propil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 20 metil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 6-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 25 6-(2-cloro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(tiazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(5-metilisoxazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 6-((2-cloro-4-(pirazin-2-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclobutilo;
- 35 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclopentilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 40 6-(2-cloro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 45 6-(2-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;

- 6-(2-cloro-4-(piridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5 6-((2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- tert-butil-6-(2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 10 ciclobutil-6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- ciclobutil-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 15 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 20 6-((2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclopentilo de;
- 6-((4-(azetidin-1-carbonil)-2-clorofenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 25 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 30 N-(2-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(2-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 35 6-(2-cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 40 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona; 1-
- 5 tert-butil-6-(2-cloro-4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de cilcopentilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de cilcopentilo; 1-
- 10 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona;
- 6-(2-cloro-4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; 1-
- 15 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 20 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-metipiperazin-1-il)metanona;
- 6-(2-cloro-4-(4-metipiperazin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; 1-
- (3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona;
- 25 (3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 6-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; 1-
- 30 3-cloro-N-etil-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 6-(2-cloro-4-(etil(metil)carbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; 1-
- (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona;
- 35 6-(2-cloro-4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 3-cloro-N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 35 3-cloro-N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 40 6-(2-cloro-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; 1-
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo; 1-

- 6-(2-clorofenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-cloro-4-(1-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 3-cloro-4-(1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 3-cloro-4-(3-cloro-1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 5 3-cloro-4-(3-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 3,5-dicloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
 10 6-(4-(dimetilcarbamoil)-2-(trifluorometoxi) fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 6-(2,6-dicloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-cloro-4-(1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 15 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de cilcopentilo;
 3-cloro-4-(1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 20 3-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 3-cloro-4-(1-(ciclopentilsulfonil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 3-cloro-4-(3-cloro-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 25 6-(2-metoxifenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-cloro-N,N-dimetil-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)etanona;
 (3-metoxi-4-(2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
 30 6-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-cloro-N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 2-(3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenoxi)acetonitrilo;
 35 6-(3-(cianometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-cloro-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil) fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-cloro-4-(1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 40 N-(4-(aminometil)-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-((dimetilamino)metil)-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;

- 6-(4-((dimetilamino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-metoxi-4-((metilamino)metil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(4-((tert-butoxicarbonil)metil)amino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(2-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-((2-cianofenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 6-((2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- (3-metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 15 15 (3-metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(morpholino)metanona;
- 6-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-metoxi-4-(2-metoxietilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 20 20 6-(2-metoxi-4-(morpholina-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-metoxifenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 25 25 6-(2-acetilfenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)bencenosulfonamida;
- 6-(2-cloro-4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 30 6-(2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 2-(4-(6-(2,4-dimetoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
- N-(2-metoxi-4-(tiomorfolinometil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina-S,S-dióxido;
- 35 35 (3-metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona-S,S-dióxido;
- N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 4-metoxi-N,N-dimetil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 40 40 N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-3-(trifluorometoxi)etanona-3-cloro-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 3-metoxi-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;

- N-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 5 N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 3-metoxi-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)etanona;
 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 10 N-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 3-metoxi-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
 N-(2,4-dimetoxifenil)-2-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 15 1-(4-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;
 N-(4-(morpholinometil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 20 2-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(tiomorpholinometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina-S,S-dióxido;
 4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)benzonitrilo;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibencenosulfonamida;
- 25 N-(2-etoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 2-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2,4-dimetoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 30 N-(2-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-fluorofenil)-1-(metisulfonil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 35 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(p-tolilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;

2-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-fluorofenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 5 tert-butil-6-(2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 6-(2-metoxi-4-(tiomorfolinometil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato-S,S-dióxido de tert-butilo;
 6-(2-metoxi-4-(tiomorfolin-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato-S,S-dióxido de tert-butilo;
 10 tert-butil-6-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 tert-butil-6-(2-metoxi-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 15 6-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 20 tert-butil-6-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 6-(2-metoxipiridin-3-ilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 25 6-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 6-(2-metoxifenilamino)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 tert-butil-6-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 30 25 6-(2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 tert-butil-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 35 tert-butil-6-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 40 30 2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las características adecuadas o preferidas de cualquiera de los compuestos de la presente invención también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.

35 Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica la cual aporta un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil) amina.

40 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlazamiento de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no

superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria (esto es, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama "mezcla racémica".

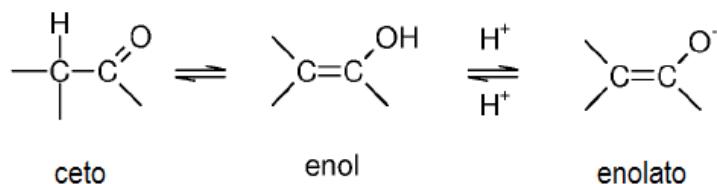
Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden ser producidos como estereoisómeros (R) – o (S)– individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique otra cosa, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otra clase, de las mismas. Son bien conocidos en la técnica los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros (véase la discusión en el Capítulo 4 de " Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), por ejemplo, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Es de entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y sus mezclas que poseen actividad inhibidora de Mps1 quinasa.

La presente invención también abarca compuestos de la invención como se definen aquí, que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D), y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

Debe entenderse también que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las tales formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de Mps1 quinasa.

Debe entenderse también que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las tales formas que poseen actividad inhibidora de Mps1 quinasa.

Los compuestos de la invención pueden existir en un número de diferentes formas tautómeras y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas las tales formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto pueda existir en una de varias formas tautómeras, y solamente una se describe o se muestra específicamente, todas las otras son, no obstante, abarcadas por los compuestos de la invención. Ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol-, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



35 Los compuestos de la invención que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto de la fórmula I que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas. Más en particular, los N-óxidos se pueden hacer por el procedimiento del LW Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que se hace reaccionar el compuesto de amina con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

40

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede utilizarse para alterar las

propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Un profármaco se puede formar cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puee unir un grupo modifiacdor de propiedades. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres escindibles in vivo que pueden ser formados en un grupo carboxi o un grupo hidroxi en un compuesto de la invención y derivados de amida escindibles in vivo que se pueden formar en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la invención.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I como se definieron aquí anteriormente en donde se hace disponibles mediante síntesis orgánica y en donde se hacen disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco del mismo. En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también tales compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio de metabolismo de un compuesto precursor, esto es un compuesto de la fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula I es aquel que con base en un juicio médico razonable es adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Se han descrito diversas formas de profármaco, por ejemplo en los siguientes documentos: –

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309–396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard–Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113–191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1–38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro–Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible in vivo del mismo. Un éster escindible in vivo de un compuesto de la fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Esteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de C_{1–6} alquilo tales como metilo, etilo y tert–butilo, ésteres de C_{1–6}alcoximetilo tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de C_{1–6} alcanoiloximetilo tales como pivaloiloiximetil ésteres, 3–ftalidil ésteres, C_{3–8}ciloalquilcarboniloxi– C_{1–6}alquil ésteres tales como ciclopentilcarboniloximetil y 1–ciclohexilcarboniloxietil ésteres, 2–oxo–1,3–dioxolenilmetil ésteres tales como 5–metil–2–oxo– 1,3–dioxolen–4–ilmetil ésteres y C_{1–6}alcoxicarboniloxi–C_{1–6}alquil ésteres tales como metoxicarboniloximetil y 1– metoxicarboniloxietil ésteres.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula I que posee un grupo hidroxi es, por ejemplo, un éster o éter escindible in vivo del mismo. Un éster o éter escindible in vivo de un compuesto de la fórmula I que contiene un grupo hidroxi es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxi original. Grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxi incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cílicos fosforamídicos). Además, grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxi incluyen grupos C_{1–10}alcanoilo tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo, grupos C_{1–10}alcoxicarbonilo tales como etoxicarbonilo, N,N–(C_{1–6})₂carbamolio, 2–dialquilaminoacetilo y grupos 2–carboxiacetilo. Ejemplos de anillos sustituyentes en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N–alquilaminometilo, N,N–dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin–1–ilmetil y 4–(C_{1–4}alquil)piperazin–1–ilmetilo. Adecuados grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables para un grupo hidroxi incluyen grupos α–aciloxialquilotales como grupos acetoximetilo y pivaloiloiximetilo.

Un profármaco aceptable farmacéuticamente adecuado de un compuesto de la fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible in vivo del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una C_{1–4}alquilamina tal como metilamina, una (C_{1–4}alquil)₂amina tal como dimetilamina, N–etil–N–

metilamina o dietilamina, una C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquilamina tal como 2-metoxetilamina, una fenil- C_{1-4} alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de la misma.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula I que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* del mismo. Amidas farmacéuticamente aceptables

5 adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos C_{1-10} alcanoilo tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Ejemplos de anillos sustituyentes en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C_{1-4} alquil)piperazin-1-ilmetilo.

10 Los efectos *in vivo* de un compuesto de la fórmula I se puede ejercer en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la fórmula I. Como se ha indicado anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la fórmula I también se pueden ejercer por medio de metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

15 También se apreciará que los compuestos de fórmula I también pueden estar enlazados covalentemente (en cualquier posición adecuada) a otros grupos tales como, por ejemplo, unidades estructurales solubilizantes (por ejemplo, polímeros PEG), unidades estructurales que les permiten estar unidas a un soporte sólido (tales como, por ejemplo, unidades estructurales que contienen biotina), y ligandos de direccionamiento (tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

Síntesis

20 En la descripción de los métodos sintéticos descritos a más adelante y en los métodos sintéticos referenciados que se utilizan para preparar los materiales de partida, es de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del solvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y los procedimientos de manipulación, pueden ser seleccionadas por un experto en la técnica.

25 Se entiende por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

30 25 los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunción con las siguientes variantes del proceso representativas y dentro de los Ejemplos acompañantes. Alternativamente los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a aquellos ilustrados que están dentro de la experiencia normal de un químico orgánico.

35 30 Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos más adelante, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para prevenir su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuando se requiere tal protección, y cómo tales grupos protectores se puede poner en su lugar, y posteriormente eliminados.

40 35 Para ejemplos de grupos protectores véase uno de los muchos textos generales sobre la materia, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse por cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto según sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose tales métodos con el fin de efectuar la eliminación del grupo protector con la perturbación mínima de los grupos en otros sitios de la molécula.

45 40 Así, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi e hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

50 45 A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxcarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o

55 alcoxcarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo tert-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmoxicarbonilo tal como un grupo

60 55 benciloxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo $BF_3 \cdot OEt_2$. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

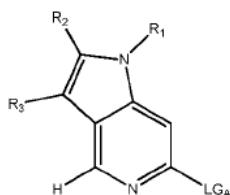
Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmethyl, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmethyl tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Las resinas también pueden usarse como un grupo protector.

En un aspecto particular, la presente invención provee un método de síntesis de un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:

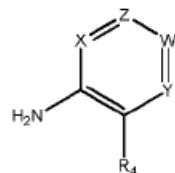
a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula A:



Fórmula A

en donde R_1 , R_2 , y R_3 tienen cada uno uno cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, y LG_A es un grupo saliente adecuado;

20 con un intermediario de Fórmula B:



Fórmula B

en donde R_4 , X , Z , W , y Y tienen una cualquiera de las definiciones establecidas aquí anteriormente; y

b) opcionalmente después de esto, y si es necesario:

i) eliminar cualquier grupo protector presente;

25 ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o

iii) formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

LG_A puede ser cualquier grupo saliente adecuado. De manera adecuada LG_A es un halógeno o cualquier otro grupo saliente adecuado (por ejemplo trifluorometanosulfonato etc.). De manera adecuada LG_A puede ser cloro o bromo.

De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario A y el intermediario B puede tener lugar en presencia de un solvente adecuado. Cualquier solvente o mezcla de solvente adecuado se puede utilizar para esta

reacción. Un experto en la técnica sabrá cómo seleccionar solventes adecuados o mezclas de solventes para uso en estas reacciones. Un ejemplo de un solvente adecuado es dioxano o DMA.

Una persona experta en la técnica será capaz de seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también puede llevarse a cabo una temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del rango de 40 a 120°C o, de manera más adecuada de 60 a 100°C, durante un periodo de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o de manera más adecuada de 2 a 10 horas.

- 5 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario A y el intermediario B puede tener lugar en presencia de un catalizador, de manera adecuada un catalizador derivado de paladio, tal como Pd₂(dba)₃.
- 10 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario A y el intermediario B puede tener lugar en presencia de un compuesto organofosforado, de manera adecuada un compuesto organofosforado que sirve como un ligando adecuado para el catalizador. El compuesto organofosforado puede ser de manera adecuada un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

- 15 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario A y el intermediario B puede tener lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio.

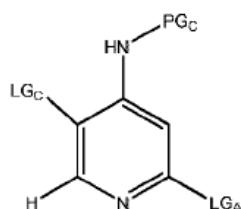
El compuesto resultante de fórmula I puede ser aislado y purificado usando técnicas bien conocidas en la técnica.

- 20 el proceso definido aquí puede comprender además la etapa de someter el compuesto de fórmula I a un intercambio de sales, particularmente en situaciones en las que el compuesto de fórmula I se forma como una mezcla de diferentes formas de sales. El intercambio de sal comprende de manera adecuada inmovilizar el compuesto de fórmula I en un soporte sólido adecuado o resina, y eluyendo los compuestos con un ácido apropiado para producir una sal individual del compuesto de fórmula I.

El intermediario de fórmula A se pueden preparar por procesos conocidos en la técnica, de manera adecuada por procesos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

- 25 El intermediario de fórmula B se pueden preparar por procesos conocidos en la técnica, de manera adecuada por los procesos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

En una realización particular, el intermediario de fórmula A se prepara por reacción de un intermediario de fórmula C:



Fórmula C

- 30 en donde PG_C es un grupo protector adecuado o es R₁ que tiene uno cualquiera de los significados como se definió aquí abierormente y LG_A y LG_C son cada uno grupos salientes adecuados;

con un intermediario de Fórmula D:



Fórmula D

en donde R_2 tiene uno cualquiera de los significados como se definió aquí anteriormente,

LG_C es de manera adecuada diferente a LG_A . LG_C es de manera adecuada más reactivo hacia el compuesto de fórmula D bajo condiciones de reacción apropiadas que LG_A tal que la reacción entre los compuestos de fórmula C y D da selectividad para LG_C en preferencia a la sustitución de LG_A . En una realización, LG_C es un halógeno más pesado a la de LG_A . LG_C es de manera adecuada yodo.

La reacción entre el intermediario C y el intermediario D se llevará a cabo en presencia de un solvente adecuado. Cualquier solvente o mezcla de solvente adecuado se puede utilizar para esta reacción. Un experto en la técnica sabrá cómo seleccionar solventes adecuados o mezclas de solventes para uso en estas reacciones. De manera adecuada, el solvente es un solvente polar, tal como N, N-dimetilformamida.

10 Una persona experta en la técnica también será capaz de seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también se lleva a cabo de manera adecuada una temperatura elevada, de manera adecuada en el rango de 30 a 100°C o, más de manera más adecuada de 40 a 80°C durante un periodo de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o de manera más adecuada de 2 a 10 horas.

15 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario C y el intermediario D puede tener lugar en presencia de un catalizador, de manera adecuada un catalizador derivado de paladio, de manera adecuada $(PPh_3)_2PdCl_2$.

20 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario C y el intermediario D puede tener lugar en presencia de un compuesto de metal adicional, de manera adecuada un compuesto de metal oxidable, de manera adecuada yoduro de cobre (I).

25 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el intermediario C y el intermediario D puede tener lugar en presencia de una base, de manera adecuada una base orgánica tal como una amina, de manera adecuada trietilamina.

30 La preparación del intermediario de fórmula A puede comprender adicionalmente de manera adecuada una etapa de ciclización intramolecular para formar un aza-indol. La etapa de ciclización puede comprender tratar el producto de la reacción entre el intermediario C y el intermediario D con una base, de manera adecuada una base orgánica, tal como DBU o una base tal como tert-butóxido de potasio (tBuOK), hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) o hexametildisilazida de potasio (KHMDs).

35 El compuesto resultante de fórmula A puede ser aislado y purificado usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Los intermediarios definidos por las fórmulas A, B, C, y D, son de manera adecuada de conformidad estructural con los definidos más arriba en relación con las fórmulas I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V, VI, VII y VIII, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , W , X , Y , y Z se pueden escoger en consecuencia.

35 En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula I obtenible por un proceso como se define aquí

En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula I obtenido por el proceso como se define aquí.

En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula I obtenido directamente por el proceso como se define aquí.

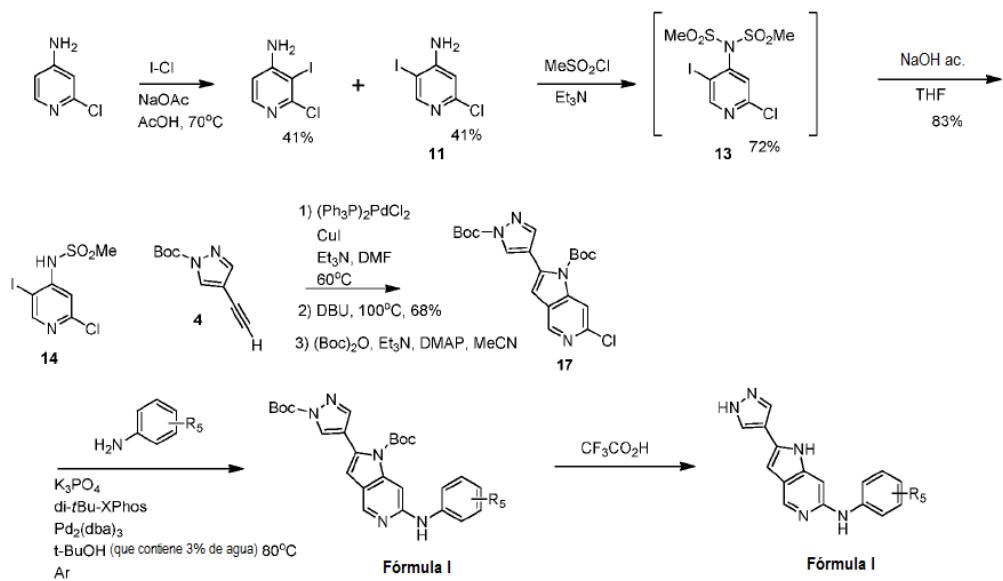
40 A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula I (en la que R_1 , R_3 y R_4 son H; R_2 es pirazol-4-ilo; y uno de W , X , Y y Z es CR_5 y los otros son CH) se sintetizan con base en la metodología de síntesis ejemplificada en el Esquema I más adelante, en donde intermediario 4 se preparó como para el Esquema II.

En otra metodología, los compuestos de fórmula I se sintetizan con base en la metodología sintética ejemplificada en los Esquemas IIIa y IIIb, en donde de nuevo el intermediario 4 se preparó como para el Esquema II.

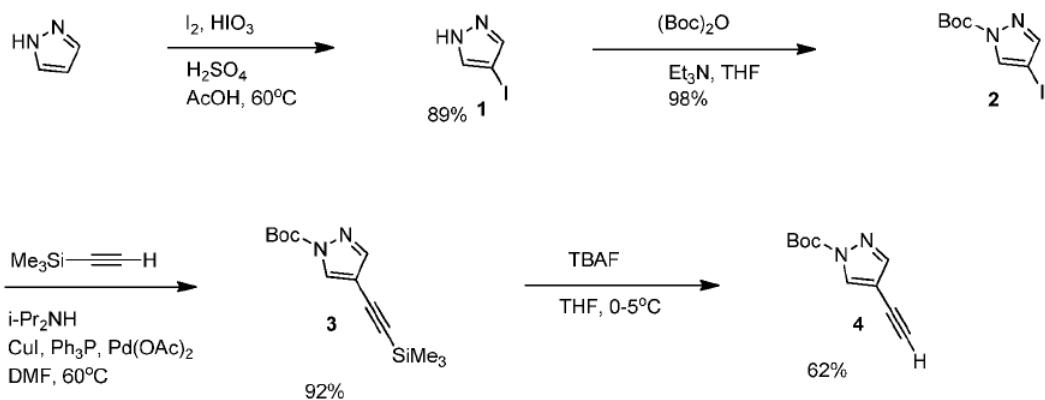
45 En otra metodología, los compuestos de la fórmula 1 en la que R_2 es 1-metilpirazol-4-ilo se sintetizan con base en la metodología sintética del intermediario 23 ejemplificada en el Esquema IV a más adelante, en donde el intermediario 1 se prepara como para el Esquema II y el intermediario 8 se prepara como para el Esquema IIIa.

En otra metodología, los compuestos de la fórmula 1 en la que R_1 es el grupo $-C(O)-O-R^a$ y R_2 es 1-metilpirazol-4-ilo se sintetizan con base en la metodología sintética para el intermediario de Fórmula E ejemplificada en el

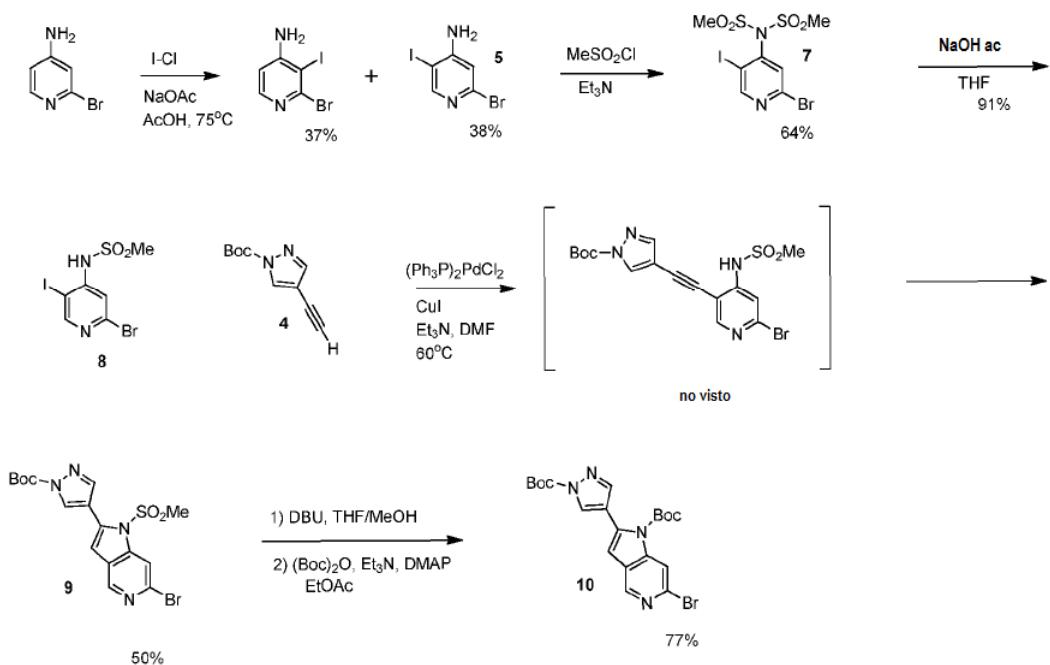
Esquema V más adelante, en donde el intermediario 5 se prepara como para el Esquema IIIa y el intermediario 20 se prepara como para el Esquema IV



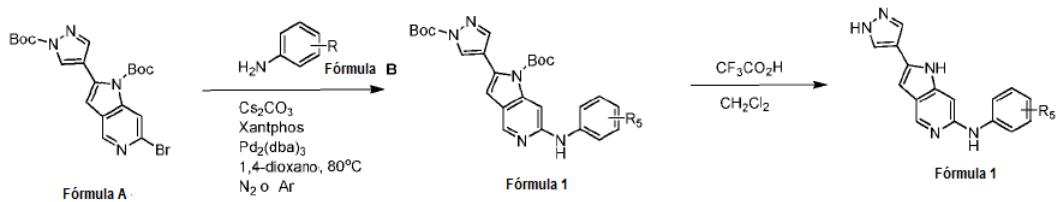
Esquema I



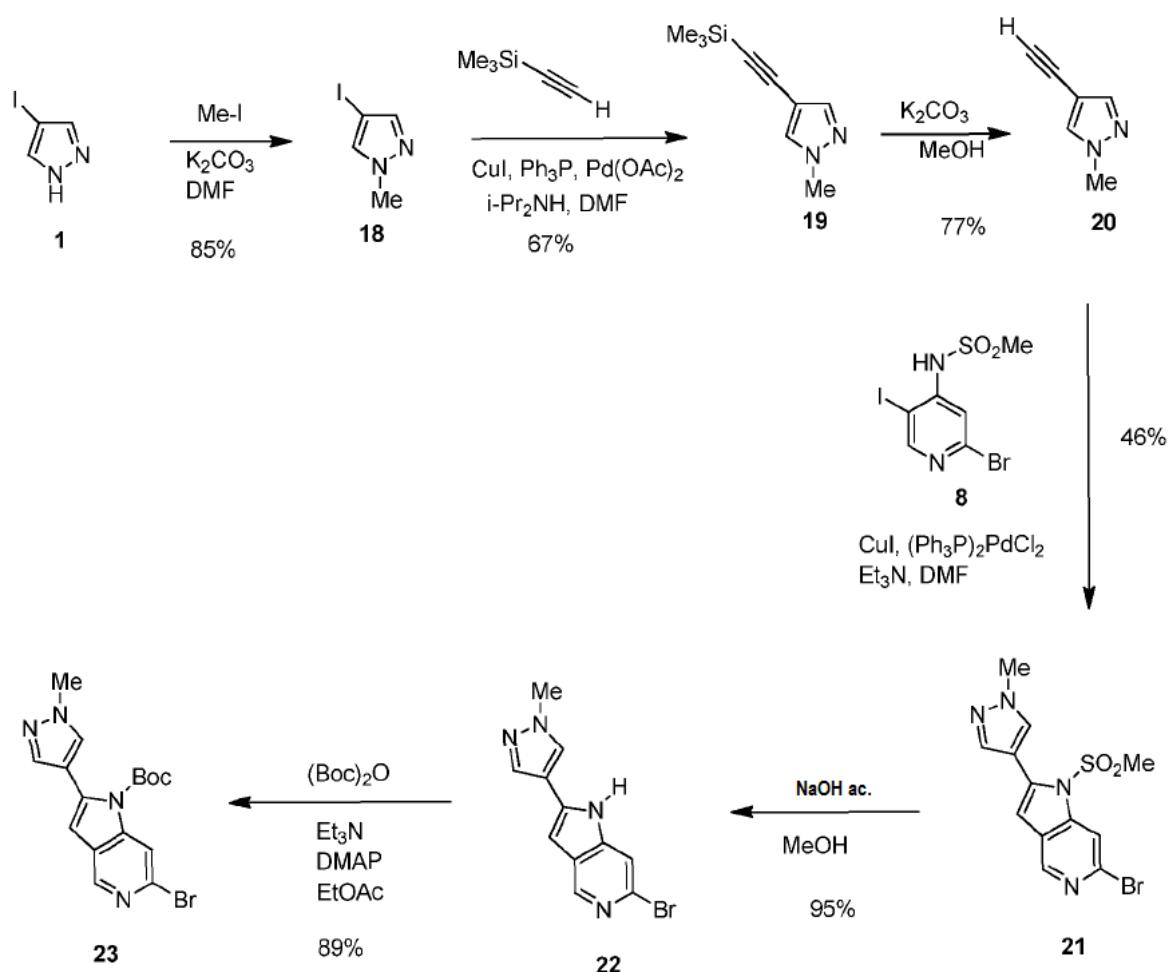
Esquema II



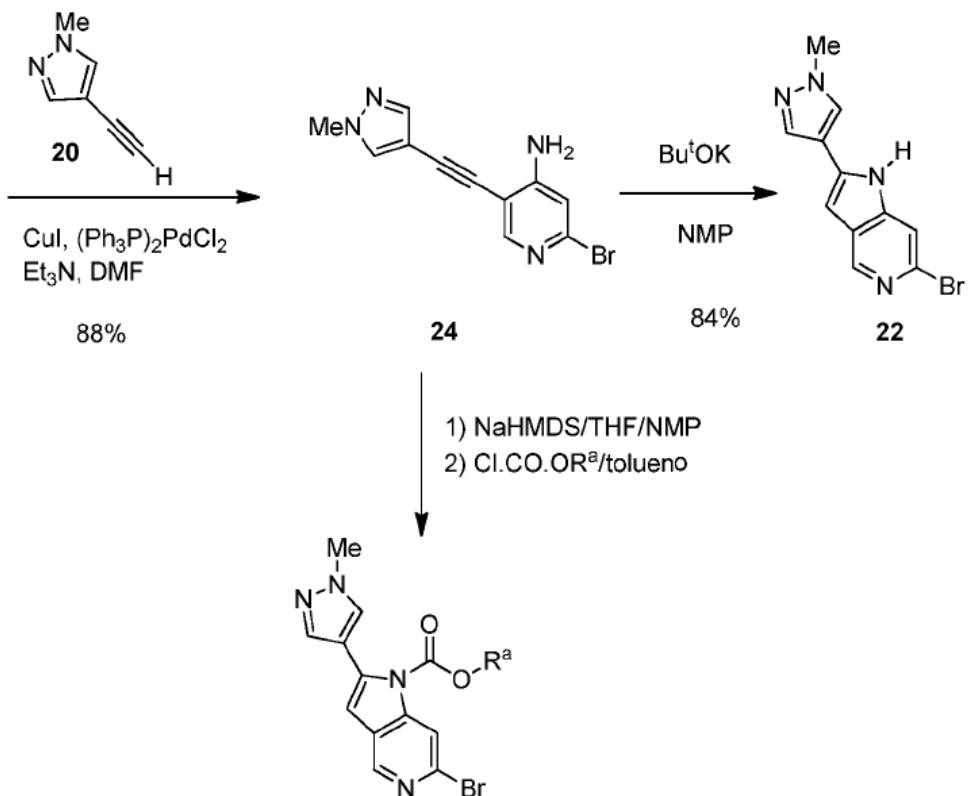
Esquema IIIa



Esquema IIIb



Esquema IV



Fórmula E

Esquema V

Actividad biológica

Los siguientes ensayos biológicos se pueden usar para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

5 Medición de la inhibición de la MPS1 quinasa

La reacción de la enzima (10 μ l de volumen total) se llevó a cabo en placas negras de bajo volumen de 384 pozos, que contienen longitud completa MPS1 (12.5 nM o 3 nM), péptido marcado con fluorescente [conocido como H₂₃₆, que tiene la secuencia: 5FAM-DHTGFLTEYVATR-CONH₂] (5 μ M), ATP (10 μ M), ya sea DMSO (1% v/v) o el compuesto de prueba (en el rango de 0.25 nM–100 μ M en DMSO al 1%) y regulador de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7.0), 0.02% NaN₃, 0.01% de BSA, Ortovandato 0.1 mM, MgCl₂ 10 μ M, DTT 1 μ M, inhibidor de la proteasa de Roche). La reacción se llevó a cabo durante 60 min a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de regulador (10 μ l) que contiene EDTA 20 mM, 0.05% (v/v) Brij-35, en solución salina regulada con HEPES 0.1 M (ácido libre, Sigma, Reino Unido). La placa se leyó en un lector de Caliper EZ II (Caliper Life Sciences).

15 El lector provee un paquete de software ('Crítico') que convierte las alturas de los picos en el % de conversión mediante la medición tanto del producto como del pico del sustrato y también permite seleccionar el pozo de control que representa el 0% y el 100% de inhibición, respectivamente. El % de inhibición de los compuestos se calcula con relación a los medios de los pozos de control seleccionados. Los IC₅₀ se determinan mediante pruebas de los compuestos en un rango de concentraciones de 0.25 nM–100 μ M. Los % de inhibición en cada concentración se ajustan entonces a un ajuste logístico de 4 parámetros:

$$y = (a + ((b-a)/(1 + ((c/x^d))))$$

20

donde a= asym min, b= asym max, c= IC₅₀ y d = coeficiente de la colina

En general, la actividad que poseen los compuestos de la fórmula I, se puede demostrar en el ensayo de inhibición por un valor de IC_{50} de menos de 15 μM . De manera adecuada los compuestos tienen un valor de IC_{50} de menos de 10 μM , de manera adecuada de menos de 1 μM , de manera adecuada de menos de 0.1 μM , y de manera adecuada de menos de 0.01 μM (esto es, de menos de 10 nM).

- 5 Las actividades de los compuestos de la invención en el ensayo anterior se muestran en la sección de ejemplos acompañantes. Los compuestos nombrados para los que no se muestra ningún número de ejemplo se adquirieron como una biblioteca de compuestos (Bibliotecas SFK01–57, FFK01–03, y SFK58–60) de BioFocus DPI (una empresa de Galápagos).

Composiciones farmacéuticas

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo en forma de cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa o oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un humano los síntomas de la infección, para ralentizar la progresión de la infección, o para reducir en los pacientes con síntomas de infección, el riesgo de que empeore.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración.

Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (de manera más adecuada de 0.5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o el paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

En el uso de un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de tal manera que se recibe una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dada si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, se utilizará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. Del mismo modo, para la administración por inhalación, será utilizada una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser adecuada, en particular en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

- 45 Usos terapéuticos y aplicaciones

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en terapia.

- 50 Los compuestos de la invención son capaces de inhibir la actividad de la Mps1 quinasa. Así, en otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de la Mps1 quinasa en una célula, comprendiendo el método administrar a dicha célula compuesto de la fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para inhibir la Mps1 quinasa in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí.
- En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de la Mps1 quinasa en un sujeto humano o animal en necesidad de tal inhibición, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedad o condición asociada con la actividad de la Mps1 quinasa.
- En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad o condición asociada con la actividad de la Mps1 quinasa.
- En aún otro aspecto, la presente invención provee un método de tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto humano o animal, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- En aún otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- El término "trastorno proliferativo" se utiliza indistintamente aquí y pertenece a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no es deseable, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea in vitro o in vivo. Ejemplos de condiciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular premaligna y maligna, incluyendo pero no limitado a, neoplasmas y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), y aterosclerosis. Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluyendo pero no limitado a, pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.
- Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular en el tratamiento de cánceres humanos, en virtud de sus propiedades inhibidoras de la Mps1 quinasa.
- El efecto anticáncer puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluyendo pero no limitado a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la propagación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la propagación de células tumorales dentro de estructuras normales vecinas), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).
- Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en el tratamiento del cáncer.
- En aún otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.
- En aún otro aspecto, la presente invención provee un método de tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que se define aquí.
- La invención provee además un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

Rutas de administracion

Los compuestos de la invención o de la composición farmacéutica que comprenden el compuesto activo se pueden administrar a un sujeto por cualquier ruta de administración conveniente, ya sea sistémica/periféricamente o tópicamente (esto es, en el sitio de acción deseada).

Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; 5 transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aspersión nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante suppositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, 10 intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias de combinación

El tratamiento antiproliferativo definido aquí anteriormente se puede aplicar como una terapia única o puede 15 involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo 20 gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y 25 taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasas); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, 30 droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprelrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes anti-invasión [por ejemplo inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino) tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem. 2004, 47, 6658-6661) y 35 bosutinib (SKI-606), e inhibidores de la metaloproteína como marimastat, inhibidores de la función receptora del activador de plasminógeno de uroquinasa o anticuerpos para heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, 40 C225] y cualesquier anticuerpos del factor de crecimiento o del receptor del factor de crecimiento divulgados por Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia de tirosina quinasa EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amino 45 (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil 50 transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de la PI3 quinasa, inhibidores de la CSF-1R quinasa, inhibidores de la quinasa del receptor IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

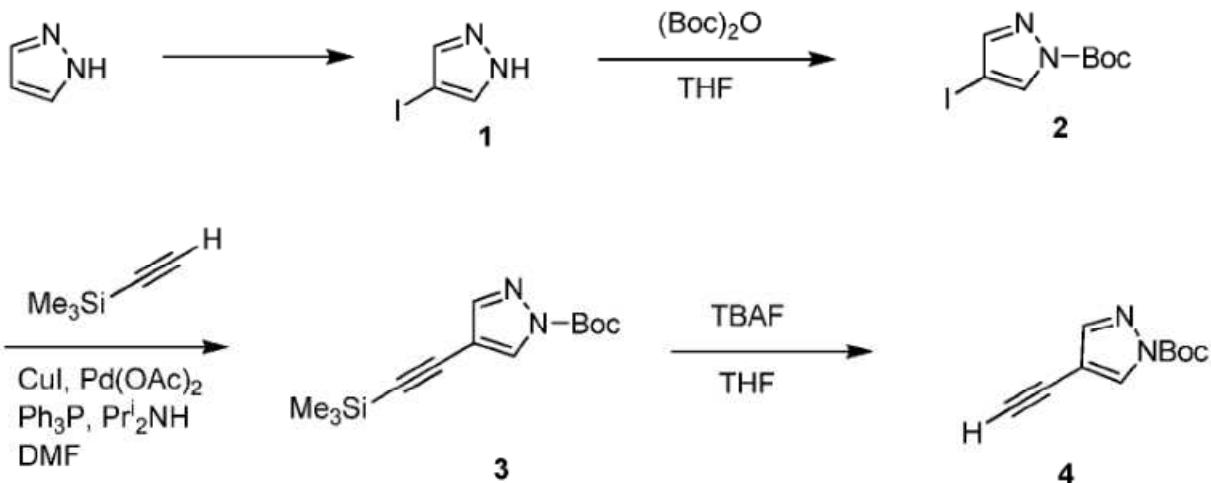
- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivasculares bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), compuestos tales como los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina av β 3 y angiostatina)];
- 5 (vi) agentes de daño vascular, tales como Combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 10 (vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentan (ZD4054) o atrasentan;
- (viii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a objetivos listados más arriba, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 15 (ix) metodologías de terapia génica, que incluyen por ejemplo metodologías para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, metodología GDEPT (terapia con profármaco de enzimas dirigidas a genes) tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y metodologías para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia genética de resistencia a fármacos múltiples; y
- 20 (x) metodologías de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo metodologías ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos, metodologías para disminuir la energía de células T, metodologías que usan células inmunes transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y metodologías utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.
- 25 Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.
- 30 De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee una combinación adecuada para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que involucre un tumor sólido), que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antitumor.
- 35 De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee una combinación adecuada para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que involucre un tumor sólido), que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno cualquiera de los agentes antitumorales listados bajo (i) – (ix) más arriba.
- 40 En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado en (i) – (ix) aquí anteriormente.
- 45 Aquí, cuando se utilice el término "combinación", es de entenderse que eso se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a la administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debería ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.
- 50 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado en (i) – (ix) aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Ejemplos

Parte experimental general

Los materiales de partida comercialmente disponibles, reactivos y solventes secos se utilizaron como fueron suministrados. La cromatografía de columna instantánea se realizó usando sílica gel de Merck 60 (0.025–0.04 mm). La cromatografía de columna se realizó también en una unidad personal FlashMaster usando columnas de sílica Flash Isolute o un sistema de purificación Biotage SP1 usando cartuchos de sílica de Merck o Biotage Flash. La TLC 5 preparativa se realizó en placas Analtech o Merck. La cromatografía de intercambio iónico se realizó utilizando columnas Isolute Flash SCX-II de ácido, columnas de Si–carbonato Isolute o columnas de NH₂ Flash básica. La HPLC preparativa se llevó a cabo usando una columna Phenomenex Luna (5 μm, 250 x 21.2 mm, C18, Phenomenex, Torrance, EE.UU.), utilizando un sistema Gilson GX-281 Liquid Handler combinado con una bomba de HPLC Gilson 322 (Gilson, Middleton, EE.UU.), durante una elución en gradiente de 15 minutos 10 (Grad15mins20mls.m) de 10:90 a 100:0 de metanol:agua (modificada tanto con ácido fórmico al 0.1%) a una tasa de flujo de 20 mL/min., o durante una elución en gradiente de 15 minutos (Grad15mins20ml.m) de 40:60 a 100:0 de metanol:agua (modificada tanto con ácido fórmico al 0.1%) a una tasa de flujo de 20 mL/min. Los espectros de UV–Vis fueron adquiridos a 254 nm en un detector de UV–Vis Gilson 156 (Gilson, Middleton, EE.UU.). La recolección fue disparada por la señal de UV, y se recolectó usando un sistema Gilson GX-281 Liquid Handler (Gilson, Middleton, EE.UU.). Los datos en bruto se procesaron utilizando el Software Gilson Trilution. Los espectros de ¹H–RMN se registraron en un Bruker Avance–500. Las muestras se prepararon como soluciones en un solvente deuterado y se referenciaron al pico de solvente no deuterado interno apropiado o tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos 15 se registraron en ppm (δ) campo abajo de tetrametilsilano. Los análisis por LC/MS y HRMS se realizaron en un detector de HPLC serie Agilent 1200 y de arreglo de diodos acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo 20 6210 con fuente de APCI/ESI de multimodo dual. La separación analítica se llevó a cabo a 30°C, ya sea en una columna Merck Chromolith SpeedROD (RP–18e, 50 x 4.6 mm) utilizando una tasa de flujo de 2 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm o en una columna Merck Purospher STAR (RP–18e, 30 x 4 mm) utilizando una tasa de flujo de 1.5 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (solvente A) y agua (solvente B) conteniendo ambos, ácido fórmico al 25 0.1%. La elución en gradiente fue ya sea: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.5 min, 9:1 (A/B) durante 1 min, y luego la reversión de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0.2 min (método predeterminado también denominado como método B de ESI–HRMS en el experimental) o: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 1 min, 9:1 (A/B) durante 2.5 minutos, y luego la reversión de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0.2 min (también denominado como Método D de ESI–HRMS en el experimental). Las siguientes masas de 30 referencia se utilizaron para el análisis HRMS: cafeína [M+H]⁺ 195.087652; (hexakis (1H,1H,3H–tetrafluoropentoxi)fosfaceno [M+H]⁺ 922.009798) y hexakis (2,2–difluoroetoxi)fosfaceno [M+H]⁺ 622.02896 o reserpina [M+H]⁺ 609.280657. El análisis por LC/MS también se realizó en Módulo de Separaciones Waters Alliance 2794 y un detector de absorbancia de longitud de onda dual Waters 2487 acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Waters/Micromass LCt con fuente ESI. La separación analítica se llevó a cabo a 30°C, ya sea en una columna Merck Chromolith SpeedROD (RP–18e, 50 x 4.6 mm) utilizando una tasa de flujo de 2 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm o en una columna Merck Purospher STAR (RP–18e, 30 x 35 4 mm) utilizando una tasa de flujo de 1.5 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (solvente A) y agua (solvente B) conteniendo ambos ácido fórmico al 0.1%. La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.25 min, 9:1 (A/B) durante 0.75 min, y luego la reversión de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0.2 min. (También denominado Método 40 A de ESI–HRMS en el experimental). Los análisis por LC/MS y HRMS también se realizaron en un HPLC de serie Agilent 1200 y detector de arreglo de diodos acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo 6250 Quadrupolo con fuente de APCI/ESI de multimodo dual. La separación analítica se llevó a cabo a 30°C en una columna Merck Purospher STAR (RP–18e, 30 x 4 mm) utilizando una tasa de flujo de 1.5 mL/min en una elución en 45 gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (solvente A) y agua (solvente B) conteniendo ambos ácido fórmico al 0.1%. La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.5 min, 9:1 (A/B) durante 1 min, y luego la reversión de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0.2 min. Las siguientes masas de referencia se utilizaron para el análisis HRMS: cafeína [M+H]⁺ 195.087652; (hexakis (1H, 1H, 3H–tetrafluoropentoxi)fosfaceno [M+H]⁺ 922.009798) y hexakis(2,2–difluoroetoxi)fosfaceno [M+H]⁺ 622.02896 o reserpina [M+H]⁺ 609–280657 (también denominado como Método C de ESI–HRMS en el experimental).

Rutas sintéticas generales y preparación de intermediarios



4-Yodopirazol (1)

Una mezcla de ácido yódico (3.6 g 20 mmol), yodo (10.2 g 40 mmol), 30% p/p de ácido sulfúrico (4 mL) y ácido acético (30 mL) se agitó para dar una solución/suspensión. Aproximadamente la mitad de esta mezcla se agregó en porciones a una solución de pirazol (6.8 g, 100 mmol) en ácido acético (60 mL) manteniéndolo a 60°C. Se permitió que el color se desvaneciera después de cada adición antes de agregar la siguiente alícuota. El resto de la solución/suspensión se agregó en una porción y la mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante otras 1.75 horas. La mezcla final todavía tenía un color de yodo. La reacción se enfrió y se agregó a carbonato de hidrógeno de sodio saturado (100 mL). Se agregó cuidadosamente la solución de carbonato de sodio (200 ml de una solución al 15%) y luego se agregó carbonato de sodio sólido hasta que no hubo más dióxido de carbono desprendido. El producto se extrajo con cloroformo (3x60 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 mL). Los extractos se secaron y se evaporaron y el sólido obtenido se secó in vacuo sobre hidróxido de sodio para dar el compuesto del título (17.4 g, 89%), los datos espectroscópicos los cuales fueron consistentes con los datos informados en G.Zoppellaro, A.Geiss, V. Enkelmann, M.Baumgarten, Eur. Chem., 2004, 2367–2374.

15 4-yodo-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (2)

4-Yodopirazol (1) (7.85g 40.4 mmol) se disolvió en THF (120 mL) y se agregaron trietilamina (8.5 mL, 6.12 g 60.5 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (9.7 g, 44.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El THF se evaporó y se agregó acetato de etilo (100 mL). La solución se lavó con agua (2x50 mL) y con salmuera, luego se secó y se evaporó para dejar un aceite (14.2 g). El producto crudo se purificó por cromatografía sobre una almohadilla de sílica en un sinterizado (diam 10 cm, 6 cm de espesor) eluyendo con acetato de etilo al 10% en ciclohexano (11x90 mL), luego 20% de acetato de etilo en ciclohexano (3x90 mL) para dar el pirazol 2 protegido (11.66 g 98%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.68 (s, 9H), 7.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

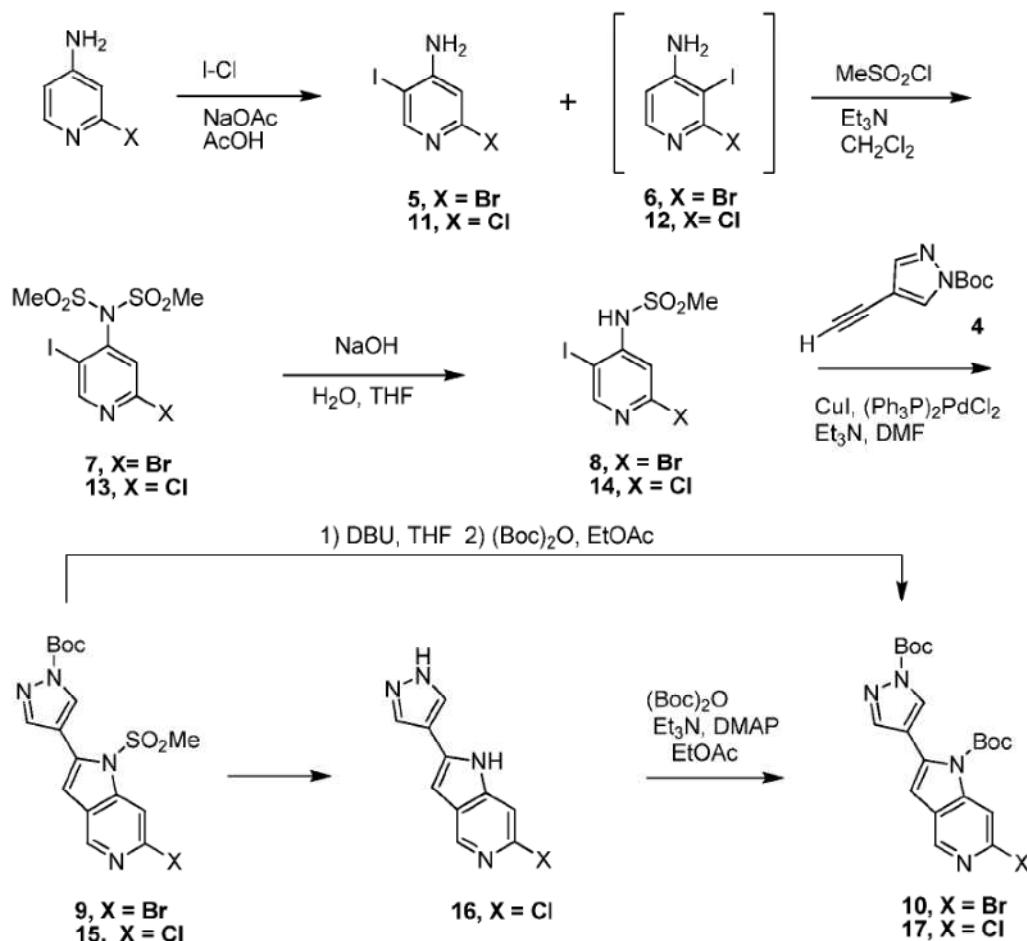
4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (3)

Se disolvieron 4-yodo-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (2) (4.67 g 15.9 mmol) y acetileno de trimetilsililo (2.18 g, 22.2 mmol) en DMF (22 mL) y se colocan bajo argón. Se agregaron diisopropilamina (2.9 mL, 2.08 g, 20.7 mmol), yoduro de cobre (I) (197 mg, 1.03 mmol), trifenilfosfina (832 mg, 3.18 mmol) y acetato de paladio (239 mg, 1.06 mmol) y el matraz se purgó de nuevo con argón. La reacción se calentó a 60°C durante 1.25 horas. La reacción se enfrió y se agregó a agua (220 mL). El producto se extrajo con éter (3x60 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (3x50 mL) y con salmuera, luego se secaron y se evaporaron. El producto crudo se sometió a cromatografía instantánea (sílica, eluyendo con acetato de etilo al 10% en ciclohexano) para dar el compuesto del título (3.88g, 92%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 0.25 (s, 6H), 1.67 (s, 9H), 7.77 (d, J= 0.63Hz, 1H), 8.20 (d, J= 0.63Hz, 1H).

4-ethinyl-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (4)

Se disolvió 4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (3) (3.88g 14.69 mmol) en THF (40 mL) y se enfrió hasta 0–5°C. Se agregó una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (16 mL), 16 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. El THF se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (x2) y con salmuera, luego se secó y se evaporó. El residuo se purificó en una columna instantánea

(sílica, eluyendo con acetato de etilo al 15% en ciclohexano) para dar el compuesto del título (1.765g, 62%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.68 (s, 9H, 3.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).



2-Bromo-5-yodopiridin-4-amina (5)

- 5 Se agitaron 4-Amino-2-bromopiridina (22.8 g, 131.8 mmol) y acetato de sodio (20.8 g 254 mmol) en ácido acético (82 mL) y se agregó una solución de monocloruro de yodo (1 M en ácido acético, 134 mL, 134 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 75°C durante 3 horas. La mayor parte del ácido acético se evaporó y el residuo se sometió a partición entre agua (500 mL) y acetato de etilo (550 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (300 mL). Los extractos combinados se lavaron dos veces con solución de carbonato de sodio al 10% (600, 300 mL), con solución de tiosulfato de sodio al 10% (200 mL), con agua y con salmuera, luego se secó y se evaporó. Esto dio 40.3 g de una mezcla de producto crudo. Esto se combinó con el producto crudo de una reacción en 7.5 g de 4-amino-2-bromopiridina para purificación. Una columna de sílica de gran tamaño (9 cm de diámetro interno con 28 cm de lecho de sílica) se preparó en acetato de etilo al 5% en diclorometano. El material en bruto se aplicó en el mismo solvente. La columna se eluyó con acetato de etilo al 5% en diclorometano, con acetato de etilo al 10% en diclorometano y con acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar el isómero 5 deseado (20.2 g, 38%): ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.74 (br s, 2H, NH_2), 6.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); y subsecuentemente con 1: 1 de acetato de etilo:diclorometano para dar 6 isómero no deseado: 2-bromo-3-yodopiridin-4-amina 6 (19.3g, 37%).
- 10
- 15

N-(2-Bromo-5-yodopiridin-4-il)-N-(metisulfonil)metanosulfonamida (7)

- 20 4-amino-2-bromo-5-yodopiridina (5) (3.055 g 10.2 mmol) se agitó en diclorometano (34 mL) y se agregó trietilamina (60.9 mL, 40.97 g, 49.1 mmol). La mezcla se enfrió en hielo. A la solución fría se agregó gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (3.2 mL 4.66 g, 40.6 mmol) en diclorometano (11.5 mL) durante un período de 14 minutos. El baño frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua. La solución se secó y se evaporó. La trituración con éter dio un sólido (5.01 g). El producto crudo se pasó en acetato de etilo al 5% en diclorometano través de una almohadilla

de 2.5 cm de sílica en un sinterizado de 10 cm de diámetro para dar el compuesto del título (3.01 g, 64%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.60 (s, 6H), 7.53 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

N-(2-Bromo-5-yodopiridin-4-il)metanosulfonamida (8)

Se agitó N-(2-Bromo-5-yodopiridin-4-il)-N-(metisulfonil)metanosulfonamida (7) (228mg, 0.50 mmol) con THF (1.3 mL) e hidróxido de sodio al 10% en agua (1.3 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. El THF se evaporó y la fase acuosa se neutralizó usando solución de ácido cítrico al 10%. El sólido blanco depositado se separó por filtración y se lavó con agua, luego se secó en un desecador de vacío sobre hidróxido de sodio para dar el compuesto del título (159mg 84%). ^1H -RMN (d_6 -DMSO, 500MHz): δ 3.29 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

4-(6-bromo-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (9)

10 A una mezcla de N-(2-bromo-5-yodopiridin-4-il)metanosulfonamida (8) (419mg, 1.11 mmol) y 4- etinil-1H-pirazol-1-carboxilato (4) (277mg, 1.44 mmol, 1.3 equiv) se agregó yoduro de cobre (I) (7.4 mg 0.039 mmol) y DMF (4 mL), seguido de trietilamina (0.69 mL, 497 mg, 4.92 mmol). La reacción se purgó dos veces con nitrógeno. Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (27 mg, 0.038 mmol) y la reacción se purgó dos veces más con nitrógeno, se calentó a 60°C durante 70 minutos. La reacción se agregó a agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (3x20 mL) y con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre cuatro placas tlc de preparación de sílica de 20x20cm 2 mm, se eluyó con 3:1 acetato de etilo:ciclohexano. La banda del producto se recuperó con acetona dando el compuesto del título (251 mg, 51%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.73 (s, 9H), 3.02 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

20 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (10)

Se agitó tert-Butil-4-(6-bromo-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (9) (1.48g 3.35 mmol) en THF (20mL) y se agregó DBU (0.51 mL, 0.52g 3.4 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. La reacción se enfrió y el THF se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2x15ml) y con salmuera, luego se secó y se evaporó. ^1H -RMN del residuo reveló una conversión incompleta. El material se redisolvió en THF (20 mL) y se agregó DBU (0.3 mL). La reacción se calentó a 40°C durante 1.5 horas. Se agregó metanol (1 mL) y se continuó el calentamiento durante 0.5 horas. La solución se evaporó y se agregó acetato de etilo (60 mL). La solución se lavó con agua (25 mL). La solución orgánica se lavó de nuevo con agua y con salmuera, luego se secó y se evaporó. ^1H -RMN del residuo reveló ambos productos desmesilados y completamente desprotegidos. A este material se agregó acetato de etilo (20 mL), dicarbonato de di-t-butilo (1.11 g 5.1 mmol), seguido por trietilamina (0.72 mL, 515 mg 5.1 mmol) y un cristal de DMAP. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó más dicarbonato de di-tbutilo (414 mg 1.9 mmol) y la agitación continuó durante 2 horas más. La solución se evaporó y el residuo se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Fue adsorbido a partir de diclorometano sobre sílica instantánea, empacada en una columna instantánea hecha de acetato de etilo al 20% en ciclohexano, se eluyó con este solvente luego con acetato de etilo al 40% en ciclohexano para dar el compuesto del título (1.2g, 77%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.58 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 6.67 (d, $J=0.95\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.24 (t, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H).

4-Amino-2-cloro-5-yodopiridina (11)

Se agitó 4-amino-2-cloropiridina (3.20 g, 25 mmol) en ácido acético (20 mL) con acetato de sodio (4.1 g 50 mmol). A la mezcla se le agregó una solución de monocloruro de yodo (4.1 g 25 mmol) en ácido acético (10 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante 3.5 h. La mayor parte del ácido acético se evaporó y la reacción se diluyó con agua (200 mL). Los productos se extrajeron con acetato de etilo (80, 70, 70 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución de carbonato de sodio al 10% (100 mL), con solución de tiosulfato de sodio al 5% y con salmuera; luego se secaron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica; eluyendo con acetato de etilo al 5% en diclorometano, con acetato de etilo al 10% en diclorometano y con acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar primero una pequeña cantidad de producto diyodado (618 mg, 6.5%); luego, el producto deseado 4-amino-5-yodo-2-cloropiridina (11) (2.64 g, 41%) y luego el isomérico 4-amino-2-cloro-3-yodopiridina (12) (2.61 g, 41%). 4-Amino-5-yodo-2-cloropiridina (11): ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 6.48 (br s, 2H), 6.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H). 4-Amino-2-cloro-3-yodopiridina (12): ^1H -RMN (500MHz, DMSO- d_6): 6.50 (br s, 2H), 6.54 (d, $J = 5.36\text{ Hz}$, 1H); 7.74 (d, $J = 5.68\text{ Hz}$, 1H).

N-(2-Cloro-5-yodopiridin-4-il)-N-(metisulfonil)metanosulfonamida (13)

Se disolvió 4-Amino-2-cloro-5-yodopiridina (11) (1.01g, 3.97 mmol) en diclorometano (8.5 mL) y se agregó trietilamina (2.48 mL, 1.78 g 17,6 mmol). La suspensión se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó gota a gota

una solución de cloruro de metanosulfonilo (1.56 mL, 2,31 g, 20.1 mmol) en diclorometano (4.2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 100 min. Se agregó más trietilamina (1.25 mL) a la reacción, la cual se enfrió entonces en hielo. A la reacción enfriada se agregó gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (0.78 mL, 1.15 g, 10 mmol) en diclorometano (2.1 mL) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano, luego acetato de etilo al 5% en diclorometano para dar el compuesto (13) del título (1.188 g 72%). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3.69 (s, 6H), 8.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).

N-(2-Cloro-5-yodopiridin-4-il)metanosulfonamida (14)

Se agitó N-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-N-(metisulfonil)metanosulfonamida (13) (1.1g) con THF (6.8 mL) e hidróxido de sodio al 10% (6.8 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y la fase acuosa se llevó a pH de aproximadamente 5 con solución de ácido cítrico al 10%. El producto se depositó – la mezcla se enfrió a 0–5°C durante 0.5 h y el producto se separó por filtración. Se lavó con un poco de agua y se secó sobre hidróxido de sodio en un desecador de vacío para dar el compuesto del título (772 mg, 83%). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3.29 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

4-(6-cloro-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (15)

Se agregó cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (15.53 mg, 0.022 mmol) a una solución de N-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il) metanosulfonamida (14) (184.0 mg, 0.553 mmol), 4-ethinil-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (4) (160.0 mg, 0.830 mmol), trietilamina (347 μL , 2.49 mmol) y yoduro de cobre (6.32 mg, 0.033 mmol) en DMF anhídro (2.0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h bajo irradiación de microondas, luego se sometió a partición entre agua (60 mL) y EtOAc (60 mL). La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 60 mL), los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron in vacuo. El residuo resultante se absorbió sobre sílica gel (2.0 g) y el polvo de funcionamiento libre se colocó en una columna de sílica Isolute 20 g. La elución con diclorometano y 1% de etanol en diclorometano proveyeron el compuesto del título (108 mg, 49%). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 1.61 (s, 9H), 3.48 (s, 3H), 7.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.91 (br t, J = 0.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 0.7 Hz, 1H).

6-Cloro-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (16)

Se agregó dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (23.30 mg, 0.033 mmol) a una solución de N-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)metanosulfonamida (14) (276.0 mg, 0.83 mmol), 4-ethinil-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (4) (239.0 mg, 1.24 mmol), trietilamina (521 μL , 3.73 mmol) y yoduro de cobre (7.90 mg, 0.041 mmol) en DMF anhídro (3.0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas (absorción: normal). A esta mezcla de reacción, se agregó DBU (0.51 mL, 3.36 mmol) y el vial de microondas se colocó en un baño de aceite precalentado a 100°C, y luego se agitó a esta temperatura durante 2.5 h. Se agregó más DBU (0.08 mL) y se continuó la agitación a esta temperatura durante 45 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso 1M (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano (8.0 mL); el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con diclorometano para producir el producto como un sólido de color marrón claro, (0.129 g, 71%). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 6.72 (dd, J = 0.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 0.85 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

tert-Butil-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato (17)

A una mezcla de 6-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (16) (0.068 g, 0.31 mmol) en acetonitrilo anhídro (2.5 mL) se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (0.170 g, 0.78 mmol) seguido por trietilamina (0.079 g, 0.11 mL, 0.78 mmol) y un cristal de DMAP (1.5 mg), se obtuvo una solución clara después de unos pocos minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h bajo argón. El solvente se eliminó in vacuo, el residuo absorbió sobre sílica (1.2 g) y el polvo de funcionamiento libre se colocó en una columna de sílica Isolute de 10 g que se eluyó con hexano y luego 5%, 10%, 15% y 20% de EtOAc en hexano. El compuesto del título se obtuvo como un residuo oleoso que se solidificó en reposo (blanco sólido; 77 mg, 52%). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 7.00 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.71 (d, J = 0.5 Hz, 1H).

1-Metil-4-yodopirazol (18)

Se disolvió 4-Yodopirazol (1) (5.0 g 25.7 mmol) en DMF (50mL), se agregó carbonato de potasio (4.26g 30.9 mmol) y se agitó (2 mins) antes de agregar yodometano (1.76mL, 4.01g 28.3 mmol). La reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 17 horas. Se filtró a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se evaporó hasta un pequeño volumen, aproximadamente 10 mL, usando un evaporador rotatorio con una bomba de alto vacío y el baño de agua a 60°C. Se agregó agua (120 mL) al residuo. Los sólidos filtrados sobre la almohadilla de Celita se

lavaron con acetato de etilo (50 mL) y estos lavados se utilizan para extraer el producto de la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x30 mL) y con salmuera; se secaron y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido (4.56g, 85%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 3.93 (s, 3H) 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

5 1-Metil-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol (19)

Se disolvió 1-Metil-4-yodo-pirazol (18) (5.0g 24.04 mmol) en DMF (32mL) y se agregó etiniltrimetilsilano (4.76mL, 3.31g, 33.7 mmol) seguido por diisopropilamina (4.46 mL, 3.21g 31.78 mmol), yoduro de cobre (I) (304mg 1.59 mmol) y trifenilfosfina (1.26g 4.81 mmol). La reacción se purgó con argón. Se agregó acetato de paladio (351 mg 1.56 mmol) y la reacción se purgó de nuevo con argón. Se calentó a 60°C durante 60 minutos. La reacción se enfrió, se agregó a agua (350 mL) y se extrajo con éter (3x100 mL). La solución orgánica se filtró de un sólido marrón que se lavó con un poco más de éter. La solución orgánica se lavó con agua (3x80mL), salmuera, se secó y se evaporó. El producto crudo se sometió a cromatografía instantánea (sílica) usando 1:4 acetato de etilo:ciclohexano y luego 1:3 acetato de etilo: ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido (2.85g 67%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 0.24 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

10 15 4-Etinil-1-metil-1H-pirazol (20)

Se disolvió 1-Metil-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol (19) (6.86g, 38.5 mmol) en metanol (77mL) y se agregó carbonato de potasio (385mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El metanol se evaporó hasta un pequeño volumen. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y la solución se lavó con agua (70 mL, 40 mL) y salmuera. Cada fase acuosa se lavó de nuevo con una sola porción de 40 mL de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó y se evaporó; el residuo se sometió a cromatografía (sílica) y se eluyó con 1:3 acetato de etilo:ciclohexano y 1:1 acetato de etilo:ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido. (3.18g 77%. ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 3.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).

20 25 30 35 40 45 50 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, (21)

Se disolvió 4-Etinil-1-metil-1H-pirazol (20) (4.11g, 38.7 mmol) en DMF (95mL) y se agregó N-(2-bromo-5-iodopiridin-4-il)metanosulfonamida 8 (12.18g 32.3 mmol). A la solución se agregó trietilamina (19.6mL, 14.1 g 139 mmol) y yoduro de cobre (I) (214 mg 1.12 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno. Se agregó cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (797mg 1.13 mmol) y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 60°C durante 105 minutos. La mayor parte del DMF se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (350 mL). La solución se lavó con agua (3x100 mL) y salmuera. Cada fracción acuosa se lavó de nuevo con la misma porción de 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía instantánea (sílica), eluyendo con diclorometano, 1:4 acetato de etilo:diclorometano, 1:1 acetato de etilo:diclorometano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (5.19g 45.9%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 2.98 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.69 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.25 (t, J = 0.95Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.95Hz, 1H).

35 40 45 50 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, (22)

Se agitó 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (21) (11.07g 31.2 mmol) en metanol (105mL) a 25°C y se agregó hidróxido de sodio (35.3mL). La reacción se agitó a 25°C durante 6 horas. Se eliminó el solvente (85 mL) y se agregó agua (40 mL). La mezcla se dejó enfriar en agua con hielo durante aproximadamente 1 hora. El producto se separó por filtración, se lavó con agua (x3) y se secó en un desecador de vacío sobre hidróxido de potasio, toda la noche. El sólido resultante se sometió a azeotropía con tolueno (100 mL) para dar el compuesto del título (8.22g 95%). ¹H-RMN (d₆-DMSO, 500MHz): δ 3.90 (s, 3H), 6.69 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.47 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.95Hz, 1H), 11.92 (br s, 1H, NH).

6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (22) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente método:

45 50 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 Se disolvió t-butóxido de potasio (315mg 2.81 mmol) en NMP (3mL) y se agregó 2-bromo-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)piridin-4-amina (24) (375mg 1.35 mmol) a la solución agitada. La reacción se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se agregó cloruro de amonio al 10% (3 mL). Se calentó agua (21 mL) hasta aproximadamente 60°C y la solución del producto en NMP/agua se agregó al agua; un sólido desprendió inmediatamente. La suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con agua. El secado en un desecador de vacío sobre KOH durante 3 días dio el producto (347mg), que se sometió a azeotropía con etanol (2x15ml) y tolueno (2x15ml) para dar el compuesto del título (315mg, 84%). ¹H-RMN (d₆-DMSO, 500MHz): δ 3.90 (s, 3H), 6.69 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.47 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.95Hz, 1H), 11.92 (br s, 1H, NH). t-

6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert butilo, (23)

Se agitó 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (22) (7.22g 26.1 mmol) en acetato de etilo (93mL) y trietilamina (5,3 mL, 3.82 g 37.8 mmol). A la suspensión se agregó DMAP (622mg, 5.1 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (8.30g, 38,1 mmol). Después de 25 minutos, el sólido depositado de la solución y la suspensión se evaporó hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (sílica, 1:1 acetato de etilo: ciclohexano luego 3:1 acetato de etilo: ciclohexano luego acetato de etilo puro) para dar el producto deseado (8.8g, 89%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.57 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 6.57 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.19 (t, J = 0.63Hz), 8.58 (d, J = 0.63Hz, 1H).

2-Bromo-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)piridin-4-amina, (24)

10 4-Amino-2-bromo-5-yodopiridina (5) (2.58g 8.63 mmol), yoduro de cobre (I) (164mg 0.86 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (216mg 0.432 mmol) se pesaron en un matraz de 100 mL y se agregó DMF (25 mL) con trietilamina (22 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. 4- etinil-1-metil-1H-pirazol (20) (945mg al 100%, 80.91 mmol) en DMF (10 mL) y trietilamina (5 mL) se agregaron al matraz. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.75 hrs. La reacción se diluyó con acetato de etilo (450 mL) y la solución se lavó con agua (3x240mL), salmuera (120 mL), se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea (sílica/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.11g, 88%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 4.80 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

2-((1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(p-tolilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (25)

20 Se colocaron tert-Butil-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato (17) (44mg 0.105 mmol) y 4-metilanilina (13mg 0.12 mmol) en un vial de microondas y se agregaron fosfato de potasio (53 mg 0.25 mmol), Xantphos (0.022 mmol 10,5 mg) y Pd₂(dba)₃ (10.1 mg 0.011 mmol). Se agregó entonces NMP que contiene agua (3%) (1.2 mL) y el vial se selló bajo argón. Se sometió a microondas a 80°C durante 1.5 horas. La reacción se agregó a agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x6mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5mL) y con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se aplicó a tres placas prep tlc sílica de 1 mm 20x20cm, que se eluyó dos veces con 1:2 acetato de etilo:ciclohexano. La banda del producto se recuperó utilizando acetona para dar el producto (17mg). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.51 (s, 9H), 1.70 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H, NH), 7.18 (d, J= 8.20Hz, 1H), 7.25 (d, J= 8.51 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.83 (d, J= 0.63Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (m, 1H). ESI-HRMS Encontrado 490.2452, calculado para C₂₇H₃₂N₅O₄ [M+H]⁺: 490.2449.

6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo, (26)

35 Se disolvió 2-Bromo-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)piridin-4-amina (24) (134mg 0.48 mmol) en NMP (1.3mL) y se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0.87mL, 0.87 mmol, 1.8equiv) en THF. La reacción se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 65°C durante 2.25 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con cloroformiato de isopropilo 1 M en tolueno (0.90 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (3x12mL), salmuera, luego se secó y se evaporó. El residuo se aplicó a cuatro placas de prep tlc de sílica de 1 mm 20x20cm, que se eluyeron con acetato de etilo. La banda del producto se recuperó con acetona para dar el compuesto del título (136mg, 77%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.40 (d, J = 6.3Hz, 6H), 3.98 (s, 3H), 5.23 (sept, J = 6.31 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

40 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo también se puede preparar de acuerdo con la siguiente preparación:

45 Se disolvió 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (22, 100mg, 0.36 mmol) en DMF seco (1 mL). La solución se desgasificó y se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0.54 ml de una solución 1 M en THF, 0.54 mmol). Después de reacción de 20 minutos, se agregó cloroformiato de isopropilo (0.55 mL de una solución 1 M en THF, 0.55 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La solución orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó usando cromatografía de columna en sílica eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo. Las fracciones puras produjeron el compuesto del título como un polvo blanco (110 mg, 84%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (d, J=6.3Hz, 6H), 3.96 (s, 3H), 5.21 (sept, J = 6.3Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55(s, 1H)

50 4-(6-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (27)

- 5 Se agregó DBU (0.193 mL, 1.289 mmol) a una solución de 4-(6-bromo-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (9) (0.517 g, 1.172 mmol) y tert-butanol (0.224 mL, 2.343 mmol) en THF (11.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr. Luego se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se adsorbió sobre sílica y se purificó por Biotage (DCM/EtOAc, 95/5 a 85/15, columna 25+M) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (271 mg, 58%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.71 (s, 9H), 6.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).
- 10 4-(6-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (28)
- 15 Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 7.1 mg, 0.178 mmol) a juna solución de 4-(6-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (27) (43 mg, 0.118 mmol) en DMF (515 µL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 30 min a 0°C antes de la adición de yodometano (18 µL, 0.237 mmol). Después de agitar durante 30 min, se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Biotage (DCM/EtOAc 99/1 a 90/10; columna 12+M) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 78%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.71 (s, 9H), 3.78 (s, 1H), 6.68 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.94 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).
- 20 4-Amino-3-metoxi-N,N-dimetibenzamida (29)
- 25 Se agregó HATU (0.296 g, 0.778 mmol) a una solución de ácido 4-amino 3-metoxibenzoico (0.1 g, 0.598 mmol), DIPEA (0.156 mL, 0.897 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 0.598 mL, 1.196 mmol) en THF (1.617 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó in vacuo. El producto crudo se purificó a través de Biotage (DCM/EtOAc 60/40 a 40/60; columna de 25 g) y luego se filtró en una columna de SCX-2 para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (69 mg, 59%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 3.06 (s, 6H), 3.87 (s, 1H), 3.99 (br s, 2H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz).
- 30 3-((4-yodo-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (30)
- 35 Se agregaron 4-yodo-1H-pirazol (0.826 g, 4.26 mmol) (1), 3-(bromometil-5-metilisoxazol (0.75 g, 4.26 mmol) y carbonato de potasio (1.18 g, 8.52 mmol) a DMF seco (8 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución orgánica se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía instantánea de sílica (20% de acetato de etilo en hexano). Las fracciones puras proveyeron el compuesto del título como un polvo blanco (0.7g, 56.8%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 2.4 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).
- 40 5-Metil-3-((4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol-1-il)metil)isoxazol (31)
- 45 Se disolvieron 3-((4-yodo-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (30) (0.7g, 2.42 mmol) y trimetilsililacetileno (0.326g, 3.32 mmol) en DMF (5 mL) y se colocaron bajo argón. Se agregaron diisopropilamina (0.47 mL, 3.3 mmol), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0.16 mmol), trifenilfosfina (126 mg, 0.242 mmol) y acetato de paladio (40 mg, 0.16 mmol) y el matraz se purgó con argón. La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se recolectó la capa orgánica, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con acetato de etilo al 5% en DCM. Las fracciones puras proveyeron el compuesto del título como un aceite color marrón que se solidificó en reposo (550mg, 88%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 0.21 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).
- 50 3-((4-Etinil-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (32)
- 55 Se disolvió 5-Metil-3-((4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol-1-il)metil)isoxazol (31) (0.55g, 2.12 mmol) en 3 mL de THF y se agitó a temperatura ambiente. A la solución agitada se le agregó una solución 1 M de TBAF en THF (3 mL, 3 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Se recolectó la solución orgánica, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó en una columna corta de sílica eluyendo con acetato de etilo al 5% en DCM. Las fracciones puras proveyeron el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (278 mg, 70%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 3 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.9 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H).
- 60 3-((4-(6-Bromo-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (33)
- 65 Se agregó cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (46 mg, 0.066 mmol) a una solución de N-(2-bromo-5-iodopiridin-4-il)metanosulfonamida (8) (0.5g, 1.32 mmol), 3-((4-eticinil-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (32) (0.278g, 1.48

- 5 mmol), trietilamina (0.7 g, 7 mmol) y yoduro de cobre (13mg, 0.065 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y diclorometano (30 mL). La solución orgánica se secó y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica (10 a 20% de acetato de etilo en hexano) para producir el producto como un polvo blanco (300mg, 51.8%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 2.43 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).
- 6-bromo-2-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (34)
- 10 Se agitó 3-((4-(6-Bromo-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (33) (0.3g, 0.688 mmol) en THF (10mL) y se agregó DBU (0.51 mL, 0.115g, 0.75 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La solución orgánica se secó y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó dicarbonato de di-t-butilo (218 mg, 1 mmol) seguido por trietilamina (100 mg, 1 mmol) y un cristal de DMAP. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica (acetato de etilo: hexano: trietilamina 10:10:1). Las fracciones puras proveyeron el compuesto del título como un polvo blanco pálido (140 mg, 44.4% durante 2 etapas). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.53 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).
- 15 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (35)
- 20 A 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (10) (50mg, 0.108 mmol) se agregó 4-metoxianilina (16mg, 0.129 mmol, 1.2eq) seguido por carbonato de cesio (70mg, 0.216 mmol, 2eq) y Xantphos (6.2mg, 0.0108 mmol, 10% de moles). Se agregó dioxano (1.2 mL) y el matraz se lavó dos veces con nitrógeno. Se agregó complejo de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg, 0.0054 mmol, 5% moles) y el matraz se purgó de nuevo con nitrógeno (x3) y se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (10 mL). La solución se lavó con agua (3 mL) y con salmuera, se secó y se evaporó para dejar una goma. Esto se aplicó en cloroforomo a un 1 mm, la placa de preparación de sílica 20x20cm que se eluyó con 9:1 diclorometano: acetato de etilo. La banda del producto se recuperó con acetona. La solución se evaporó y el residuo se sometió a azeotropía con etanol para dejar el compuesto del título (37mg, 68%). ^1H -RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 500MHz): δ 1.45 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 6.78 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=9.14\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=0.95\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=9.14\text{Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=0.95\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.73 (br s, 1H).
- 25 6-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenilamino)-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (36)
- 30 35 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2- (1- (tert-butoxicarbonil) -1H-pirazol-4-il) -1H-pirrolo [3,2-c] piridina-1-carboxilato de tert-butilo (10) (70 mg, 0.15 mmol) y 4-((1H-pirazol-1-il) metil)anilina (31.3 mg, 0.181 mmol, 1,2 eq), utilizando el método descrito en la Preparación 35 y usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc:hexano:metilamina 10:10:1 (12 mg, 14.3 %). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.49 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 5.2(s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).
- 40 45 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(tiomorfolinometil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato-S,S-dióxido de tert-butilo (37)
- 50 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (10) (100 mg, 0.216 mmol) y 4-(4'-aminobencil)tiomorfolina 1,1-dióxido (62 mg, 0.26 mmol, 1.2eq) utilizando el método descrito en la Preparación 35 y usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc:hexano:metilamina 10:10:1 (80 mg, 59%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.5 (s, 9H), 1.68 (s, 9H), 2.94 (m, 8H), 3.52(s, 2H), 3.62 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).
- 53 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (38)
- 50 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (10) (100 mg, 0.216 mmol) y 4-(2-morfolinoetoxi)anilina (58 mg, 0.26 mmol, 1.2eq) utilizando el método descrito en la Preparación 35 y usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc:hexano:metilamina 10:10:1 (20 mg, 15%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 1.67 (s, 9H), 2.58 (m,

4H), 2.8 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73 (m, 4H), 4.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-cianofenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (39)

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (10) (50 mg, 0.108 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (15.3 mg, 0.13 mmol, 1.2eq) utilizando el método descrito para la Preparación 35 y usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc:hexano:metilamina 10:10:1 (9 mg, 17 %). 1 H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.53 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 6.62 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

10 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (40)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 48% a partir del compuesto 10 y 2-metoxifenilo amina usando el método descrito para la Preparación 35. 1 H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.53 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.58 (d, J =0.95Hz, 1H), 6.91–6.99 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.83 (d, J =0.95Hz, 1H), 7.92–7.95 (m, 1H), 8.33 (d, J =0.63Hz, 1H), 8.49 (d, J =0.95Hz, 1H).

15 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2,4-dimetoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (41)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 53% a partir del compuesto (10) y 2,4-dimetoxifenilamina usando el método descrito para la Preparación 35. 1 H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.52 (dd, J =2.52, 8.51 Hz, 1H), 6.56 (d, J =0.95Hz, 1H), 6.57 (d, J =2.52Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H, NH), 7.43 (m, 1H), 7.67 (d, J =8.83Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (d, J =0.95Hz, 1H), 8.43 (d, J =0.95Hz, 1H).

20 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(trifluorometil)-fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (42)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 63% a partir del compuesto (10) y 4-trifluorometil fenilamina usando el método descrito para la Preparación 35. 1 H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.53 (m, 9H), 1.70 (m, 9H), 6.61 (d, J =0.95Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 7.47 (d, J =8.51 Hz, 2H), 7.57 (d, J =8.20Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.83 (d, J =0.63Hz, 1H), 8.23 (d, J =0.63Hz, 1H), 8.52 (d, J =0.95Hz, 1H). 19 F-RMN (CDCl₃): δ -61.73.

25 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (43).

30 El compuesto del título se preparó en rendimiento de 71% a partir del compuesto (10) y 3,4-dimetoxifenilo amina usando el método descrito para la Preparación 35. 1 H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.46 (s, 9H), 1.68 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.45 (br s, 1H, NH), 6.56 (d, J =0.95Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.81 (d, J =0.63Hz, 1H), 8.20 (d, J =0.95Hz, 1H), 8.42 (d, J =0.95Hz, 1H).

35 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-cloro-4-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (44)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 72% a partir del compuesto (10) y 2-cloro-4-metoxifenilamina usando el método descrito para la Preparación 35. 1 H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.49 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.58 (d, J =0.95Hz, 1H sobre br s, 1 H), 6.86 (dd, J =2.84, 8.83Hz, 1H), 7.03 (d, J =2.84Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.73 (d, J =9.14Hz, 1H), 7.82 (d, J =0.63Hz, 1H), 8.21 (d, J =0.63Hz, 1H), 8.46 (d, J =0.63Hz, 1H).

40 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (45)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 88% a partir del compuesto (10) y 2-trifluorometil fenilamina usando el método descrito para la Preparación 35. 1 H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.49 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 6.61 (d, J =0.95Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H, NH), 7.12 (t, J =7.57Hz, 1H), 7.51 (t, J =8.20Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.65 (d, J =7.57Hz, 1H), 7.83 (d, J =0.63Hz, 1H), 7.89 (d, J =8.20Hz, 1H), 8.22 (d, J =0.95Hz, 1H), 8.50 (d, 0.95Hz, 1H). 19 F-RMN (CDCl₃): δ -61.43.

45 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-etoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (46)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 33% a partir del compuesto (10) y 2-etoxyfenilamina usando el método descrito para la Preparación 35. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.48 (t, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 4.14 (q, $J=6.94\text{Hz}$, 2H), 6.59(d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 6.91–6.98 (m, 3H), 7.11 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 7.91 (br d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H).

5 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (47)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 86% a partir del compuesto (10) y 4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamina usando el método descrito para la Preparación 35. ^1H -RMN ($d_6\text{-DMSO}$, 500MHz): δ 1.48 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 2.58 (s, 9H), 6.87 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=9.14\text{Hz}$, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 2H), 8.05 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=0.95\text{Hz}$, 1H), 9.67 (s, 1H).

10 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (48)

15 A 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo 10 (50mg, 0.108 mmol) se agregó carbonato de cesio (70mg, 0.216 mmol, 2eq) y Xantphos (6.2mg, 0.0108 mmol, 10% de mole) luego se agregó una solución de 2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)anilina (30.6mg, 0.13 mmol, 1.2eq) en dioxano (0.7ml). Se agregó dioxano (0.5 mL) y el matraz se purgó dos veces con nitrógeno. Se agregó complejo de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg, 0.0054 mmol, 5mole%) y el matraz se purgó de nuevo con nitrógeno (x3) y se calentó a 80°C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (11 mL). La solución se lavó con agua (4 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se aplicó a dos placas de tlc prep de sílica 20 1 mm 20x20cm, que se eluyeron con 10:1 acetato de etilo: amoniaco 2 M en metanol. La banda del producto se recuperó con etanol que contiene un poco de amoniaco 2 M en metanol. Esto dio una goma, 60 mg, que contenía (por RMN) etanol (35%) y anilina residual. Esta goma se aplicó a una placa tlc prep de alúmina de 1.5 mm (Merck) que se eluyó con 30:1 diclorometano: 2-propanol. La banda del producto se recuperó con 30% de 2-propanol en diclorometano para dar una goma, 36 mg. El residuo se trituró con éter para dar (después de la eliminación del éter) 25 del compuesto del título como un sólido (22mg, 33%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 1.84–1.93 (m, 2H), 2.02–2.09 (m, 2H), 2.29–2.39 (s, 3H sobre m, 2H), 2.71–2.80 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.26–4.32 (m, 1H), 6.53 (dd, $J=2.52$, 8.83Hz, 1H), 6.56 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=2.52\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.51\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=0.63\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=0.95\text{Hz}$, 1H).

30 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (49)

35 Se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.32 mg, 0.012 mmol) a una mezcla de 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (17) (37mg, 0.088 mmol), fosfato de potasio (62.1 mg, 0.29 mmol), 4-amino-N,N-dimetilbenzamida (16.68 mg, 0.10 mmol) y di-tBuX-Phos (15.75 mg, 0.037 mmol) en tert-BuOH que contiene 3% de agua (1.0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se agregó más catalizador paladio (10.0 mg) y di-tBuX-Phos (8.0 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 70 minutos adicionales bajo irradiación de microondas. Se agregó una porción final de catalizador de paladio (4.0 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 70 min bajo irradiación de microondas; luego se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró in vacuo. El residuo se absorbió sobre sílica gel (0.7 g), el polvo de funcionamiento libre se colocó en una 40 columna de sílica Isolute de 10 g. La elución con 60%, 70%, 80%, 90% de acetato de etilo en hexano produjo el compuesto del título (0.017 g) que estaba contaminado con el material de partida anilina (4-amino-N, N-dimetilbenzamida) en una relación de 1:1. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.53 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 6.60 (d, $J = 0.6\text{ Hz}$, 6.73 (br s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 0.7\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 0.6\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1H). También estuvieron presentes los siguientes picos 45 consistentes con la estructura del material de partida, 4-amino-N,N-dimetilbenzamida: 3.06 (s, 6H), 3.84 (br s, 2H), 6.66 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H).

6-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (50)

50 El compuesto del título se preparó en rendimiento de 27% a partir del compuesto (17) y 4-(4-acetilpiperazin-1-il)anilina utilizando el método descrito para el compuesto (49). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.81 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 6.45 (br s, 1H), 6.56 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.81 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=0.4\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H).

2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(2-metoxietoxi) fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (51)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 27% a partir del compuesto (17) y 4-(2-metoxietoxi) anilina utilizando el método descrito para el compuesto (49). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 3.64 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).

2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(morpholinometil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (52)

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 19% a partir del compuesto (17) y 4-(morpholinometil) anilina utilizando el método descrito para el compuesto (49). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.51 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 2.47 (br t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.58 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.31 (br s, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H).

4-(6-(4-fluorofenilamino)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (53)

15 Se agregó Pd₂(dba)₃ (9.2 mg, 0.01 mmol) a una mezcla de 4-(6-cloro-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (15) (40 mg, 0.101 mmol), carbonato de cesio (131 mg, 0.403 mmol), 4-fluoroanilina (19 μ L, 0.202 mmol) y di-tBuX-Phos (17.1 mg, 0.040 mmol) en t-BuOH que contiene agua (3%) (1.1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1.5 horas bajo irradiación con microondas. Despues se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH, 95/5) para producir 20 mg del compuesto del título mezclado con un poco de material de partida. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.69 (s, 9H), 2.90 (s, 3H), 6.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.05–7.09 (m, 2H), 7.33–7.37 (m, 2H), 7.46 (br m, 1H), 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H).

25 4-(6-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (54)

30 Se agregó Pd₂(dba)₃ (9.0 mg, 0.01 mmol) a una mezcla de 4-(6-cloro-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (15) (39 mg, 0.098 mmol), carbonato de cesio (128 mg, 0.393 mmol), 2-amino-5-fluoropiridina (22 mg, 0.197 mmol) y di-tBuX-Phos (16.7 mg, 0.039 mmol) en t-BuOH que contiene agua (3%) (1.1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1.5 horas bajo irradiación de microondas. Luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH, 95/5) para dar 17 mg de compuesto del título mezclado con un poco de 2-amino-5-fluoropiridina. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.70 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 6.72 (d, J = 0.9 Hz), 7.37–7.41 (m, 1 H), 7.52–7.56 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.17–8.19 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

35 4-(6-(3,4-dimetoxifenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (55)

40 Se agregó Pd₂(dba)₃ (9.2 mg, 0.01 mmol) a una mezcla de 4-(6-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (28) (38 mg, 0.101 mmol), carbonato de cesio (66 mg, 0.201 mmol), 3,4-dimetoxianilina (18.5 mg, 0.121 mmol) y Xantphos (11.7 mg, 0.020 mmol) en dioxano (1.1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH 95/5) para producir el compuesto del título como un sólido de color rojo oscuro (5 mg, 11%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 1.71 (s, 9H), 3.50 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H).

45 Las siguientes preparaciones se llevaron a cabo de acuerdo con el método descrito para la Preparación 29 usando los ácidos benzoicos y aminas requeridos. Los métodos de purificación utilizados son como se describe a continuación:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 1 a 10% de MeOH/NH₃ ac. 10/1 en DCM.

50 Método B: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOAc 90/10 a 70/30 seguido por una segunda elución de Biotage con ciclohexano/EtOAc 70/30 a 50/50.

Método C: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOAc 90/10 seguido por filtración a través de una columna SCX-2.

Método D: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 1 a 10% MeOH/NH₃ ac. 10/1 en DCM.

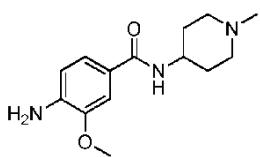
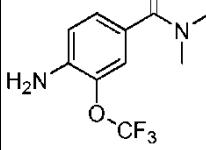
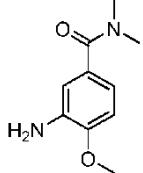
Método E: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOAc 80/20 a 60/40.

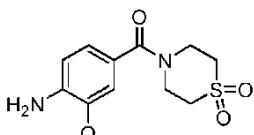
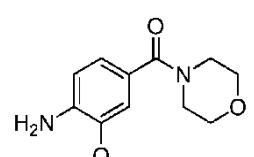
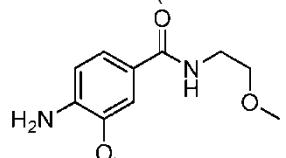
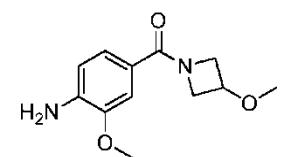
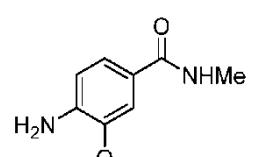
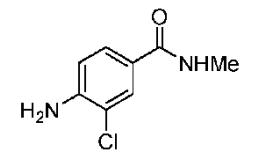
5 Método F: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 50/50 a 0/100 seguido por filtración a través de una columna SCX-2.

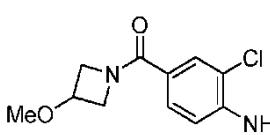
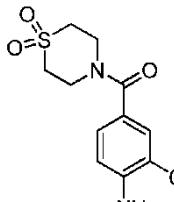
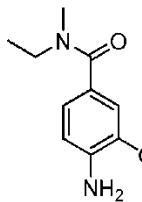
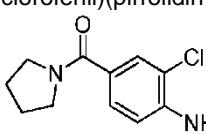
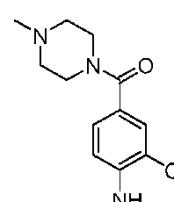
Método G: Filtración a través de una columna SCX-2 seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 10% (amoniaco 2 M en MeOH) en cloroformo.

Método H: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con etanol entre 3–20% en EtOAc.

10 Método I: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (1:1), seguido por 1% y 2,5% de metanol en acetato de etilo/diclorometano (1:1).

Preparación	Nombre/Estructura	Datos
56	4-Amino-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)etanona 	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 1.69 (qd, J = 12.5, 3.8Hz, 2H), 1.91–1.98 (m, 2H), 2.19 (td, J = 12.1, 2.2Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.89–2.96 (m, 2H), 3.84–3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.71 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.9Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.9Hz, 1H). LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t _R 0.44 min, 264 [M+H] ⁺ Usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, 1-metilpiperidin-4-amina y el método de purificación A.
57	4-Amino-N,N-dimetil-3-(trifluorometoxi)etanona 	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 3.08 (s, 6H), 4.10 (br s, 2H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 7.30–7.32 (m, 1H). LC (Método C)-MS (ESI, m/z) t _R 2.16 min, 249 [M+H] ⁺ Usando ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico, dimetilamina y el método de purificación B.
58	3-Amino-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida 	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.06 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 6.77 (dd, J = 8.2, 2.1Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2Hz, 1H). LC (Método C)-MS (ESI, m/z) t _R 1.07 min, 195 [M+H] ⁺ Usando ácido 3-amino-4-metoxibenzoico, dimetilamina y el método de purificación C.

59	(4-Amino-3-metoxifenil)(tiomorfolino)metanona–dióxido	 <p>S,S-</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO d-6): δ 3.19–3.24 (m, 4H), 3.84–3.89 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 5.19 (br s, 2H), 6.62 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.7Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7Hz, 1H); LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 1.19 min, 285 [M+H]⁺ Usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, tiomorfolina 1,1-dióxido y el método de purificación D.</p>
60	(4-Amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona	 <p>¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3.63–3.72 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 6.74 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 1.8Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8Hz, 1H); LC (Método C)–MS (ESI, m/z) t_R 1.27 min, 237 [M+H]⁺ Usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, morfolina y el método de purificación E.</p>
61	4-Amino-3-metoxi-N-(2-metoxietil)etanona	 <p>¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3.39 (s, 3H), 3.54–3.57 (m, 2H), 3.61–3.65 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (br s, 2H), 6.45 (br s, 1H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8Hz, 1H); LC (Método C)–MS (ESI, m/z) t_R 1.35 min, 225 [M+H]⁺ Usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, 2-metoxietilamina y el método de purificación B.</p>
62	(4-Amino-3-metoxifenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona	 <p>¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3.32 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92–3.99 (m, 1H), 4.18–4.38 (m, 3H), 4.49–4.61 (m, 1H), 3.63–3.72 (m, 8H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8Hz, 1H); LC (Método C)–MS (ESI, m/z) t_R 1.63 min, 237 [M+H]⁺ Usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, clorhidrato de 3-metoxazetidina y el método de purificación F.</p>
63	4-Amino-3-metoxi-N-metiletanona	 <p>¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2.95 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.1 (s, br, 2H), 6.38 (s, br, 1H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=1.9Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.9Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, metilamina y el método de purificación G.</p>
64	4-Amino-3-cloro-N-metiletanona	 <p>¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (d, J=4.7Hz, 3H), 4.45 (s, br, 2H), 6.58 (s, br, 1H), 6.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.72 (d, J=2Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, metilamina y el método de purificación G.</p>

65	(4-Amino-3-clorofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -acetona): δ 3.28 (s, 3H), 3.95 (s, br, 2H), 4.28 (s, br, 1H), 4.5 (s, br, 2H), 5.4 (s, br, 2H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=2Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, 3-metoxiazetidina y cromatografía de Método F.
66	(4-Amino-3-clorofenil)(S,S-dioxo- tiomorfolino)metanona 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.21 (s, br, 4H), 3.85 (s, br, 4H), 6.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.9Hz, 8.3Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.9Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, S,S-dioxo-tiomorfolina y cromatografía de Método F.
67	4-Amino-3-cloro-N-etyl-N-metiletanona 	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 1.2 (t, J=6.8Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.47 (s, br, 2H), 6.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=8Hz, 1H), 7.32 (s, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, N-ethylmetilamina y cromatografía de Método F.
68	(4-Amino-3-clorofenil)(pirrolidin-1-il)metanona 	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 1.95 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=2Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, pirrolidina y cromatografía de Método F.
69	(4-Amino-3-clorofenil)(4-metipiperazin-1-il)metanona 	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2.19 (s, 3H), 2.31 (s, br, 4H), 3.47 (s, br, 4H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.1 (dd, J=2Hz, 8.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=2Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, 1-metipiperazina y el método de purificación H.

70	(4-Amino-3-clorofenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $ ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.41 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 3.2 (m, 5H), 3.41 (m, 1H), 3.6 (s, br, 2H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.9Hz, 8.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.9Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, 4-metoxipiperidina y el método de purificación H.
71	(4-Amino-3-clorofenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona	$ \begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $ ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.31 (dd, J=3.8Hz, 11.7Hz, 2H), 1.73 (d, J=10.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.4 (t, J=5.6Hz, 1H), 2.88 (s, br, 2H), 3.45 (s, br, 2H), 4.05 (s, br, 2H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.9Hz, 8.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.9Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, N,N-dimetilpiperidin-4-amina y el método de purificación H.
72	(4-amino-3-clorofenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{F} \end{array} $ ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.60 (br s, 4H), 6.07 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.4, 1H), 7.39 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y el método de purificación H.
73	(4-Amino-3-clorofenil)(azetidin-1-il)metanona	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{N} \end{array} $ ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2.23 (m, 2H), 3.98 (bs, 2H), 4.30 (br s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.5, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H). Usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico, clorhidrato de azetidina y el método de purificación I.

Preparación 74: 4-(Bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno

Se agregaron tetrabromuro de carbono (0.543g, 1.638 mmol) y trifenilfosfina (0.430g, 1.638 mmol) a una solución de (3-metoxi-4-nitrofenil)metanol (0.2g, 1.092 mmol) en THF (5.46mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser concentrada bajo presión reducida y purificada a través de cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (ciclohexano/EtOAc 99/1 a 80/20) para producir el producto del título como un sólido amarillo (220mg, 82%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.00 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.7Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3Hz, 1H) LC (Método B) t_R 2.62 min.

Preparación 75: 4-(3-Metoxi-4-nitrobencil)tiomorfolin-1,1-dióxido

10 Se agregaron 1,1-dióxido de tiomorfolina (0.242g, 1.788 mmol) y trietilamina (0.19mL, 1.341 mmol) a una solución de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Preparación 74, 0.22g, 0.894 mmol) en THF (2.2mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de ser concentrada bajo presión reducida y

purificadaa a través de cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOAc 99/1 a 90/10) para producir el producto del título como un sólido blanco (242mg, 90%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.00–3.04 (m, 4H), 3.09–3.12 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.01 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.2Hz, 1H). LC (Método C)–MS (ESI, m/z) t_{R} 2.03 min, 301 [(M+H $^+$), 100%].

5 Preparación 76: 2-Metoxi–4–(tiomorfolinometil)anilina–S,S–dióxido

10 Se agregaron 10% de Pd sobre carbono (6mg, 0.433 mmol) a una solución de 4–(3–metoxi–4–nitrobencil)tiomorfolin–1,1–dióxido (Preparación 75, 130mg, 0.433 mmol) in EtOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente antes de ser filtrada sobre una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOH 99/1 a 95/5, columna de 12 g) para producir el producto del título como un aceite incoloro (49mg, 42%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.95–2.99 (m, 4H), 3.04–3.07 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.6Hz, 1H).

Preparación 77: 4–Amino–3–cloro–N,N–dimetibencenosulfonamida

15 Una suspensión de cloruro de 4–acetamido–3–clorobenceno–1–sulfonilo (0.96 g, 3.58 mmol) en una solución de dimetilamina (2 M en MeOH, 5.37mL, 10.7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se redissolvió entonces en MeOH (17.9 mL). Se agregó una solución HCl 1 M en MeOH (5.37mL, 5.37 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas antes de ser concentrada bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (ciclohexano/EtOAc 80/20 a 60/40) para producir el producto del título como un sólido blanco (133mg, 16%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) d 2.70 (s, 6H), 4.54 (br s, 2H), 6.83 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_{R} 2.24 min, 235 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 78: 6–Bromo–1–(ciclopentilmetilo)–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina

25 Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 10.8mg, 0.271 mmol) a una solución de 6–bromo–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina (Preparación 22, 50 mg, 0.180 mmol) en DMF (780 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de (bromometil)ciclopentano (44 mg, 0.271 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y durante 24 horas a 60°C. Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 5 mg, 0.125 mmol) y la reacción se agitó durante otras 7 horas a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOAc 99/1 a 80/20) para dar el producto del título como un aceite incoloro (45mg, 69%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) d 1.10–1.19 (m, 2H), 1.46–1.64 (m, 6H), 2.24–2.33 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.09 (d, J = 7.6Hz, 2H), 6.53 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.45 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.60 (d, J = 0.9Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_{R} 3.03 min, 359 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 79: 6–Bromo–3–cloro–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina

40 Se agregó NCS (48mg, 0.361 mmol) a una solución de 6–bromo–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina (Preparación 22, 100mg, 0.361 mmol) en DMF (1.1mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de ser filtrada en una columna de SCX–2 y concentrada bajo vacío. El residuo se purificó por Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOH 99/1 a 95/5) para dar el producto del título como un sólido blanco (86mg, 76%). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) d 4.01 (s, 3H), 7.54 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.47 (d, J = 0.8Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_{R} 2.84 min, 312 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 80: 6–bromo–3–cloro–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridin–1–carboxilato de tert–butilo

45 50 Se agregó DMAP (1.0mg, 8.34 mmol) a una solución de 6–bromo–3–cloro–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina (Preparación 79, 26mg, 0.083 mmol), trietilamina (17.5mL, 0.125 mmol) y dicarbonato de di–tert–butilo (27mg, 0.125 mmol) en EtOAc (673mL) y DMF (500mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó adicional dicarbonato de di–tert–butilo (27.3 mg, 0.125 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas antes de ser diluida con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOAc 99/1 a 80/20) para producir el producto del título como un sólido blanco (25mg, 73%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) d 1.51 (s, 9H), 4.02 (s, 3H),

7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 3.31 min, 411 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 81: 6–Bromo–1–(ciclopropilmetil)–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina

Se agregó NaHMDS (173mL, 0.173 mmol) a una solución de 6–bromo–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina (Preparación 22, 40mg, 0.144 mmol) en DMF (630mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 60°C antes de la adición de (bromometil)ciclopropano (21 mL, 0.217 mmol). La reacción se agitó entonces durante 24 horas a 60°C antes de ser diluida con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOAc (99/1 a 80/20) para producir un aceite incoloro como el compuesto del título. (29mg, 61%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0.21–0.24 (m, 2H), 0.52–0.56 (m, 2H), 1.08–1.15 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 6.54 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.64 min, 331 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 82: 4–Amino–3,5–dicloro–N,N–dimetibenzamida

Se agregó NCS (38mg, 0.288 mmol) a una solución de 4–amino–3–cloro–N,N–dimetibenzamida (52mg, 0.262 mmol) en MeCN (520mL). La mezcla de reacción se sometió a refljo durante 1 hora antes de ser concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (ciclohexano/EtOAc 80/20 a 60/40) para producir el producto del título como un sólido blanco (57mg, 93%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 3.06 (s, 6H), 4.68 (br s, 2H), 7.34 (s, 2H). LC (Método D)–MS (ESI, m/z) t_R 1.50 min, 233 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 83: 2–Cloro–4–(1–metil–1H–pirazol–4–il)anilina Método B

Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.040g, 0.049 mmol) a una solución de 4–bromo–2–cloroanilina (0.102g, 0.494 mmol), 1–metil–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol (0.134g, 0.642 mmol) y carbonato de sodio (0.115g, 1.087 mmol) en THF/H₂O (3/1, 2.157mL). La mezcla de reacción se sometió a refljo durante la noche. Luego se diluyó con EtOAc y se detuvo con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (ciclohexano/EtOAc 80/20 a 60/40) para dar el producto del título como un sólido blanco (62mg, 60%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (s, 3H), 4.05 (br s, 2H), 6.76 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.2$, 2.0Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.23 min, 208 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 84: 6–Bromo–1–(ciclohexilmetil)–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina

Se agregó NaHMDS (solución 1 M en THF, 217mL, 0.217 mmol) a una solución de 6–bromo–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridina (Preparación 22, 50 mg, 0.180 mmol) en DMF (790mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de (bromometil)ciclohexano (38 mL, 0.271 mmol) y se agitó durante la noche a 60°C. Se agregaron entonces NaH (60% en aceite mineral) (14.4mg, 0.361 mmol) y bromometilciclohexano (76 mL, 0.542 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C antes de ser diluida con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOAc 99/1 a 80/20) para dar el producto del título como un aceite incoloro (40mg, 59%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84–0.94 (m, 2H), 1.06–1.17 (m, 3H), 1.43–1.50 (m, 2H), 1.61–1.69 (m, 3H), 1.70–1.78 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.52 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 3.14 min, 373 [(M+H $^+$), 100%].

Preparación 85: 2–Cloro–4–(1–metil–1H–pirazol–3–il)anilina

Método C

se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.046g, 0.039 mmol) a una solución de 2–cloro–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)anilina (0.1g, 0.394 mmol), 3–yodo–1–metil–1H–pirazol (0.123g, 0.592 mmol) y carbonato de sodio (0.125g, 1.183 mmol) en DME/H₂O 3/1 (2.00mL). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 135°C bajo irradiación de microondas antes de ser diluida con EtOAc y se detenerse con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (ciclohexano/EtOAc 80/20 a 60/40) para dar el producto del título como un sólido amarillo (60mg, 73%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.93 (s, 3H), 4.09 (br s, 2H), 6.42 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3\text{Hz}$,

1H), 7.34 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.35 min, 208 [(M+H+), 100%].

Preparación 86: 2–Cloro–4–(1–metil–1H–imidazol–5–il)anilina

Preparada de acuerdo con el Método C (Preparación 85) usando 5–yodo–1–metil–1H–imidazol. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 95/5 para producir el producto del título como un sólido blanco (50 mg, 61%). 1 H–RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 6.81 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.47 (s, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 0.93 min, 208 [(M+H+), 100%].

Preparación 87: 2–Cloro–4–(4–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)anilina

10 Se agregó NCS (0.077g, 0.574 mmol) a una solución de 4–(4–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)anilina (0.1 g, 0.574 mmol) en DMF (1.1mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora y luego se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (DCM/EtOH 99/1 a 90/10) para dar el producto del título como un sólido blanco (97mg, 81%). 1 H–RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 3.78 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.48 (s, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 1.25 min, 209 [(M+H+), 100%].

Preparación 88: 2–Cloro–4–(piridin–3–il)anilina

20 Preparada de acuerdo con el Método C (Preparación 85) utilizando 4–bromo–2–cloroanilina y ácido piridin–3–ilborónico. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 97/3 y se filtró en una columna de SCX–2 para producir el producto del título como un aceite amarillo (93mg, 94%). 1 H–RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3.96 (br s, 2H), 6.87 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.2Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.9, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.6Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.6Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 2.3, 1.0Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 1.41 min, 205 [(M+H+), 100%].

Preparación 89: 2–Cloro–4–(1,5–dimetil–1H–pirazol–4–il)anilina

25 Preparada de acuerdo con el Método C (Preparación 85) utilizando 4–bromo–1,5–dimetil–1H–pirazol en DME/MeOH 2/1 a 150°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 80/20 a 70/30 para producir el producto del título como un sólido blanco (61mg, 70%). 1 H–RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.07 (br s, 2H), 6.81 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.42 min, 222 [(M+H+), 100%].

30 Preparación 90: 2–Cloro–4–(1,3–dimetil–1H–pirazol–4–il)

Preparada de acuerdo con el Método C (Preparación 85) utilizando 4–bromo–1,3–dimetil–1H–pirazol en DME/MeOH 2/1 a 150°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 80/20 a 70/30 para dar el producto del título como un aceite amarillo (52mg, 60%). 1 H–RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.07 (br s, 2H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.34 (s, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.42 min, 222 [(M+H+), 100%].

Preparación 91: 2–Cloro–4–(1–metil–1H–imidazol–2–il)anilina

40 Preparada de acuerdo con el Método C (Preparación 85) utilizando 2–yodo–1–metil–1H–imidazol en DME/MeOH 2/1 a 150°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 97/3 y se filtró en una columna de SCX–2 para dar el producto del título como un aceite incoloro (68mg, 83%). 1 H–RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3H), 4.15 (br s, 2H), 6.87 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 0.89 min, 208 [(M+H+), 100%].

Preparación 92: 2–Cloro–4–(5–metilisoxazol–4–il)anilina

45 Preparada de acuerdo con el Método B (Preparación 83) usando 4–yodo–5–metilisoxazol y 2–cloro–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)anilina en DME/H₂O 1/1 (1.4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 7 horas antes de ser diluida con EtOAc y detenida con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 99/1 a 80/20 para dar el producto del título como un aceite incoloro (36mg, 44%). 1 H–RMN (500

MHz, CDCl_3): δ 2.54 (s, 3H), 4.16 (br s, 2H), 6.83 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.28 (s, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.57 min, 209 [(M+H<+]), 100%].

Preparación 93: 2–Cloro–4–(tiazol–5–il)anilina

Preparada de acuerdo con el Método C (Preparación 85) usando 5–bromotiazol en DME/MeOH 2/1 a 150°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 90/10 a 70/30 para dar el producto del título como un aceite incoloro (65mg, 78%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.22 (br s, 2H), 6.80 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.69 (d, J = 0.8Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.54 min, 211 [(M+H<+]), 100%].

10 Preparación 94: 2–Cloro–4–(oxazol–5–il)anilina

Se agregó acetato de paladio (5.4 mg, 0.024 mmol) a una solución de 4–bromo–2–cloroanilina (0.1 g, 0.484 mmol), oxazol (0.064mL, 0.969 mmol), di(1–adamantil)–n–butilfosfina (0.017 g, 0.048 mmol), ácido piválico (0.020 g, 0.194 mmol) y carbonato de potasio (0.201 g, 1.453 mmol) en DMA (2.4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche antes de ser diluida con EtOAc y detenida con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (ciclohexano/EtOAc 80/20 a 60/40) para dar el producto del título como un sólido blanco (35mg, 37%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.25 (br s, 2H), 6.82 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.47 min, 195 [(M+H<+]), 100%].

20 Preparación 95: 4–(1,2–Dimetil–1H–imidazol–5–il)–2–metoxianilina

A un vial de microondas se agregó 5–bromo–1,2–dimetil–1H–imidazol (230 mg, 1.31 mmol), 2–metoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan –2–il)anilina (393 mg, 1.58 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (152 mg, 0.13 mmol), CsF (599 mg, 30.94 mmol) y DME/MeOH 3/1 (4 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró sobre sílica gel y se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con (EtOAc/MeOH 100/0 a 96/4) para dar el producto del título como un aceite marrón claro (120mg, 42 %). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.43 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.73–6.78 (m, 3H), 6.87 (s, 1H). LC (Método A)–MS (ESI, m/z) t_R 0.49 min, 218 [(M+H<+]), 100%].

Preparación 96: 2–Cloro–4–(1H–1,2,4–triazol–1–il)anilina

30 Se calentaron 2–cloro–4–yodoanilina (2 g, 70.9 mmol), 1,2,4–triazol (0.62 g, 9 mmol) y yoduro de cobre (0.15 g, 0.79 mmol) en DMF (10 mL) hasta 140°C y se agitaron bajo nitrógeno seco durante 72 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar el compuesto del título como un polvo blanco (1.2g, 78%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.43 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.5Hz, 8.6Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

35 Preparación 97: 2–Cloro–4–(difluorometoxi)anilina

40 Se agregó N–clorosuccinimida (0.84 g, 6.28 mmol) a una solución de 4–(difluorometoxi)anilina (1 g, 6.28 mmol) en acetonitrilo (10 mL). La reacción se sometió a refljo durante 3 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano para producir el compuesto del título como un líquido de color rosa oscuro (0.65g, 53.4%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.02 (s, 2H), 6.24 (t, J = 74Hz, 1H), 6.72 (d, J =8.7, 1H), 6.89 (dd, J = 2.7Hz, 8.8Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.6Hz, 1H).

45 Preparación 98: 2–Bromo–N,N–dimetilacetamida

45 Se disolvió ácido 2–bromoacético (1 g, 7.2 mmol) en diclorometano seco (10 mL). A la solución agitada se le agregó cloruro de oxalilo (1 g, 7.92 mmol) seguido por DMF (1 gota) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de dimetilamina (5 mL de una solución 2 M en THF, 10 mmol). Despues de 1 hora, la reacción se concentró in vacuo y se aplicó a una columna SCX–2. La columna se eluyó con metanol al 30% en cloroformo. Los solventes se eliminaron in vacuo y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo puro para producir el compuesto del título como un polvo blanco (0.82g, 68.6%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.97 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.86 (s, 2H).

50 Preparación 99: 2–(4–yodo–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida

Se disolvieron 4–yodo–1H–pirazol (0.95 g, 4.94 mmol) y 2–bromo–N, N–dimetilacetamida (Preparación 98, 0.82 g, 40.94 mmol) en DMF seco (10 ml). A la solución agitada se agregó carbonato de potasio (1 g, 7.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. El sólido se filtró y la solución se diluyó con diclorometano (50 mL) y agua (30 mL). La solución orgánica se recolectó, se secó y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo puro para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (1.1g, 80%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 5 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.6 (s, 1H).

Preparación 100: N,N–Dimetil–2–(4–((trimetilsilil)etinil)–1H–pirazol–1–il)acetamida

Se disolvieron 2–(4–yodo–1H–pirazol–1–il)–N, N–dimetilacetamida (Preparación 99, 0.68 g, 2.42 mmol) y trimetilsililacetileno (0.326 g, 3.32 mmol) en DMF seco (5 ml) y se colocaron bajo argón. Se agregaron diisopropilamina (0.47 mL, 3.3 mmol), yoduro de cobre (1) (30 mg, 0.16 mmol), trifenilfosfina (126 mg, 0.242 mmol) y acetato de paladio (40 mg, 0.16 mmol) y el matraz se purgó con argón. La reacción se calentó hasta 60°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se eliminó en vacío y el producto crudo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo puro para producir el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (0.55g, 91%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.21 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

Preparación 101: 2–(4–Etinil–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida

Se disolvió N,N–dimetil–2–(4–((trimetilsilil)etinil)–1H–pirazol–1–il)acetamida (Preparación 100, 0.55 g, 2.2 mmol) en THF seco (10 mL). A la solución agitada se agregó entonces una solución de TBAF en THF (2.4 ml de una solución 1 M en THF, 2.4 mmol). Despues de 20 minutos la reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La solución orgánica se concentró entonces en vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo puro para producir el compuesto del título como un polvo marrón pálido (0.3g, 77%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.98 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Preparación 102: 2–(4–(6–Bromo–1–(metisulfonil)–1H–pirrolo[3,2–c]piridin–2–il)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida

Se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (69 mg, 0.099 mmol) a una solución de N–(2–bromo–5–yodopiridin–4–il)metanosulfonamida (Preparación 8, 0.5 g, 10.98 mmol), 2–(4–etinil–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida (Preparación 101, 0.3 g, 1.7 mmol), trietilamina (1.05 g, 1.05 mmol) y yoduro de cobre (19.5 mg, 0.098 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 60°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó en vacío y el producto crudo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 10 a 20% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (0.3g, 88%). ^1H –RMN (500 MHz, d_6 –DMSO): δ 2.86 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.72 (s, 1H).

Preparación 103: 1–(4–Amino–3–clorofenil)pirrolidin–2–ona

Se disolvieron 1–(4–aminofenil)pirrolidin–2–ona (0.3 g, 1.7 mmol) y N–clorosuccinimida (0.227 g, 1.7 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 50% en diclorometano para producir el compuesto del título como un polvo blanco (0.16g, 44.6%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.14 (m, 2H), 2.57 (t, J = 8.3Hz, 2H), 3.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.75 (d, J =8.7Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.5Hz, 8.7Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.8 (s, 2H).

Preparación 104: 4–(Bromometil)–2–metoxi–1–nitrobenceno

45 Se agregaron tetrabromuro de carbono (1.63 g, 40.9 mmol) y trifenilfosfina (1.29 g, 40.9 mmol) a una solución de (3–metoxi–4–nitrofenil metanol (0.6 g, 3.3 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de ser concentrada bajo presión reducida y purificada en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano para producir el compuesto del título (0.67g, 95%). ^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.00 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.04 (dd, J = 8.3Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.3Hz, 1H).

Preparación 105: 1–(3–metoxi–4–nitrobencil)pirrolidina

Se agregaron pirrolidina (0.2 g, 2.8 mmol) y trietilamina (0.28 g, 2.8 mmol) a una solución de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Preparación 104, 0.22 g, 0.894 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de ser concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido (0.18g, 94%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.8 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 2.51 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (dd, $J = 9.7\text{ Hz}, 1.5\text{Hz}$ 1H), 7.12 (s, 1H), 7.8(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)

Preparación 106: 2-Metoxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina

Se agregó 10% de Pd sobre carbono (12 mg, 0.866 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-nitrobencil)pirrolidina (Preparación 105, 180 mg, 0.76 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró sobre una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0.12g, 76.3%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.79 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 2.5 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.75 (s, br, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H).

Preparación 107: 3-metoxi-4-nitrobencil(metil)carbamato de tert-butilo

A una solución agitada de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Preparación 104, 0.2 g, 0.813 mmol) en THF seco (5 ml), se agregó trietilamina (0.1 g, 1 mmol) seguido por una solución de metilamina en THF (0.5 ml de una solución 2 M, 1 mmol). Despues de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó en vacío y el producto crudo se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución agitada se agregó entonces dicarbonato de di-tert-butilo (0.22 g, 1 mmol). Despues de 1 hora se eliminó el solvente bajo presión reducida y el producto crudo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar el compuesto del título como una goma incolora (0.185g, 77%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 2.83 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.85 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, br, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H).

Preparación 108: 4-amino-3-metoxibencil(metil)carbamato de tert-butilo

Se agregó 10% de Pd sobre carbono (12 mg, 0.866 mmol) a una solución de 3-metoxi-4-nitrobencilo (metil)carbamato de tert-butilo (Preparación 107, 185 mg, 0.62 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró sobre una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.16g, 96%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.5 (s, 9H), 2.8 (s, br, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.9 (s, br, 2H), 4.31 (s, br, 2H), 6.68 (m, 3H).

Preparación 109: 1-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilmelanamina

A una solución agitada de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Preparación 104, 0.2 g, 0.813 mmol) en THF seco (5 mL), se agregó trietilamina (0.1 g, 1 mmol) seguido por una solución de dimetilamina en THF (0.5 mL de una solución 2 M, 1 mmol). Despues de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó en vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (0.16g, 94%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.92 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H)

Preparación 110: 4-((Dimetilamino)metil)-2-metoxianilina

Se agregó 10% de Pd sobre carbono (12 mg, 0.866 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil),N,N-dimetilmelanamina (Preparación 109, 160 mg, 0.76 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno antes de ser filtrada sobre una almohadilla de Celita y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.135g, 98%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.23 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (s, br, 2H), 3.86(s, 3H), 6.66(m, 2H), 6.79 (s, 1H).

Preparación 111: 3-metoxi-4-nitrobencilbiscarbamato de di-tert-Butilo

Se agregaron 4-(Bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Preparación 104, 246mg, 1 mmol), iminodicarbonato de di-tert-butilo (217mg, 1 mmol) y carbonato de potasio (280mg, 2 mmol) were a DMF seco (5ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido se filtró y la solución orgánica se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50% de hexano en diclorometano para producir el compuesto del título como un polvo blanco (320mg, 84%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.82(d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H)

Preparación 112: Di-tert-Butil-4amino- 3-metoxibencilbiscarbamato

se agregó 10% de Pd sobre carbono (12 mg, 0.866 mmol) a una solución de 3-metoxi-4-nitrobencilbiscarbamato de di-tert-butilo (Preparación 111, 320 mg, 0.76 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró sobre una almohadilla de Celita y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.29g, 98%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (s, 18H), 3.82 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.4 (s, br, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (s, br, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

Preparación 113: 2-(3-Aminofenoxy)acetonitrilo

Se combinaron 2-bromoacetonitrilo (0.22 g, 1.83 mmol), 3-aminofenol (0.2 g, 1.83 mmol) y carbonato de potasio (0.5 g, 3.67 mmol) en DMF seco (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 50% en diclorometano para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0.16g, 58.9%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, br, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.29 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.37 (dd, J =2.3Hz, 8.1Hz, 1H), 6.41 (dd, J =2.3Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.1 (t, J =8.1 Hz, 1H).

Preparación 114: 6-Bromo-1-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Método A

Se disolvió 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 50 mg, 0.18 mmol) en DMF seco (1 ml). La solución se desgasificó y se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0.27 mL de una solución 1 M en THF, 0.27 mmol). Despues de 20 minutos de reacción, se agregó 1-(bromometil) -4-fluorobenceno (51 mg, 0.27 mmol) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como espuma blanca (50mg, 71.9%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 3.92 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

Preparación 115: 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Preparada de acuerdo con el Método A (Preparación 114) usando (bromometil)ciclohexano. Se purificó utilizando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con hexano al 20% en acetato de etilo para producir el compuesto del título como espuma blanca (52 mg, 64.3%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (m, 2H), 1.09 (m, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 3.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4 (s, 3H), 6.5 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

Preparación 116: Ciclopentil-6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato

Preparada de acuerdo con el Método A (Preparación 114) utilizando ciclopentilcloroformiato. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (56mg, 80%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 1.67 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.4 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

Preparación 117: 6-Bromo-1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Preparada de acuerdo con el Método A (Preparación 114) usando ciclopentilbromuro y la reacción se calentó hasta 80°C. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (18 mg, 28.9%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.81 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

Preparación 118: 6-Bromo-1-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Preparada de acuerdo con el Método A (Preparación 114) utilizando 2-bromopropano y la reacción se calentó hasta 80°C. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (28 mg, 48.6%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (d, J =7.1Hz, 2H), 4 (s, 3H), 4.73 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

Preparación 119: 4-Metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-amina

- se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30mg, 0.026 mmol) a una solución de 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-amina (41mg, 0.257 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (107mg, 0.514 mmol) y fluoruro de cesio (117mg, 0.771 mmol) en DME/MeOH (2/1, 1.6mL). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. La reacción fue entonces diluida con EtOAc y se detuvo con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 90/10, seguido por filtración a través de una columna SCX-2 para producir el producto del título como un sólido blanco (49mg, 93%). ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 3.68 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H). LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t_R 1.33 min, 206 [M+H]⁺
- Preparación 120: tert-Butil-6-bromo-2-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato
- Se disolvió 2-(4-(6-Bromo-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (Preparación 102, 0.3g, 0.705 mmol) en THF (5ml) y DMF (1ml). A la solución agitada se agregó DBU (0.21 g, 1,4 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora seguido de di-tert-butilcarbonato (0.3 g, 1.4 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (8.5 mg, 0.07 mmol) . La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (0.2g, 63%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 9H), 3.02 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).
- Preparación 121: 2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)anilina
- Preparada usando el Método C (Preparación 85) utilizando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1Hpirazol y 4-bromo-2-cloroanilina en DME/MeOH 2/1 durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (77mg, 74%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H), 4.26 (s, br, 2H), 6.22 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.81 (d, J =8.3Hz, 1H), 7.1 (dd, J = 2Hz, 8.3Hz. Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J =2Hz, 1H).
- Preparación 122: 2-Cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)anilina
- Preparada usando el Método C (Preparación 85) utilizando 5-bromo-2,4-dimetiltiazole en DME/MeOH (2/1) durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 90/10 a 70/30 para producir el producto del título como un sólido blanco (88 mg, 93%). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 2.35 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H).
- Preparación 123: 2-Cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)anilina
- Preparada usando el Método C (Preparación 85) utilizando ácido 2-metoxipirimidin-4-ilborónico en DME/MeOH 2/1 y calentada durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 99/1 a 80/20 para producir el producto del título como un sólido blanco (67 mg, 59%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.99 (s, 3H), 4.27 (br s, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H)
- Preparación 124: 2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina
- Preparada usando el Método C (Preparación 85) utilizando 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol en DME/MeOH 2/1 y calentada durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 95/5 para producir el producto del título como un sólido blanco (82mg, 94%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.48 (s, 3H, CH_3N), 4.21 (br s, 2H, NH_2), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H, fenilo H6), 6.87 (s, 1H, imidazol H4), 7.05 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, fenilo H5), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H, fenilo H3); LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t_R 0.96 min, 222 [(M+H⁺), 100%].
- Preparación 125: Ciclobutil-6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato
- Se disolvió 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 122, 100mg, 0.36 mmol) en DMF seco (1 mL). La solución se desgasificó y se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0,54 mL de una solución 1 M en THF, 0.54 mmol). Despues de 20 minutos de reacción, se agregó una solución de ciclobutilcloroformiato [recién preparada por agitación de 40 mg de ciclobutanol con un equivalente de una solución de fosgeno al 20% en tolueno (0.275 ml) durante 3 h, 0.55 mmol]. La reacción se agitó durante 2 horas a

temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (95mg, 70.2%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.69 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

5 Preparación 126: 2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)anilina

10 Preparada usando el Método C (Preparación 85) utilizando 5-bromo-2-metoxipiridina en DME/MeOH 2/1 y calentada durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (77mg, 65.6%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.97 (s, 3H), 4.15(br s, 2H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.6Hz, 8.6 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H).

15 Preparación 127: 2-Cloro-4-(6-metilpiridin-3-il)anilina

20 Preparada usando el Método C (Preparación 85) utilizando 5-bromo-2-metilpiridina en DME/MeOH 2/1 y calentada durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (82 mg, 75%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 2.56 (s, 3H), 4.22 (br s, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.64 (s, 1H).

25 Preparación 128: Metil-6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato

30 Se disolvió 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 100mg, 0.36 mmol) en DMF seco (1 mL). La solución se desgasificó y se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0.55 mL de una solución 1 M en THF, 0.55 mmol). Despues de 20 minutos de reacción, se agregó cloroformiato de metilo (52 mg, 0.55 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó en cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo seguido de metanol al 2% en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (95mg, 79%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) 3.96 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)

35 Preparación 129: Etil-6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato

40 Preparada de acuerdo con la Preparación 128 utilizando 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22) y etilcloroformiato. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (t, J =7.1 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (q, J =7.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

45 Preparación 130: Propil-6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato

50 Preparada de acuerdo con la Preparación 128 utilizando 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22) y propilcloroformiato. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, J =7.4Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.36 (t, J =6.7Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)

55 Preparación 131: tert-Butil-6-(4-((bis(tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato

60 Se agregó Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (10mg, 0.011 mmol) a una mezcla de tert-butil-6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato (Preparación 23, 50mg, 0.133 mmol), carbonato de cesio (86mg, 0.266 mmol), di-tert-butil-4-amino-3-metoxibencilbiscarbamato (Preparación 112, 56mg, 0.158 mmol) y xantphos (12.3mg, 0.0212 mmol) en dimetilacetamida (1.2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (1 mL) y se aplicó a una columna SCX-2. Esta se lavó con 50% de metanol en cloroformo seguido por 10% (amoníaco 7 M en metanol) en acetato de etilo. La solución se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 40% en diclorometano para producir el producto del título como espuma de color amarillo (30mg, 35%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.5 (s, 27H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7 (s, 1H), 7 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (d, J =8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), ESI-HRMS Encontrado 671.3155, calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 671.3164

50 Preparación 132: 2-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

A una mezcla de pinacol éster de ácido 3-amino-4-clorofenilborónico (0.110g, 0.434 mmol), 4-bromo-1-metilpirazol (0.087 g, 0.54 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) complejo de DCM (24 mg, 0.029 mmol) se agregó DME anhídrico (2.5 mL) seguido de carbonato de sodio acuoso 1 M (0.99 mL, 0.99 mmol). El vial de microondas se calentó a 150°C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. Se agregó catalizador adicional (0.005 g) y el vial se calentó a 130°C de Durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (55 mL) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 13 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. Este residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 30% en CH₂Cl₂. La banda del producto se recuperó y se agitó con MeOH al 2% en acetato de etilo/CH₂Cl₂ (v/v; 1: 3) (20 mL).

5 La sílica se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo/CH₂Cl₂ (v/v; 1: 3) (2 x 5 mL) y acetona (3 x 4 mL) para dar el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (0.040 g, 44%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3.84 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

10

Preparación 133: 2-Cloro-4-(pirazin-2-il)anilina

15 A una mezcla de pinacol éster de ácido 4-amino-3-clorofenilborónico (0.110g, 0.434 mmol), 2-bromopirazina (0.090 g, 0.56 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) complejo de DCM (24 mg, 0.029 mmol) se agregó DME anhídrico (3.0 mL) seguido de carbonato de sodio acuoso 2M (0.53 mL, 1.06 mmol). El vial de microondas se calentó a 75°C durante 40 minutos bajo irradiación de microondas. Se agregó catalizador adicional (0.012 g) y el vial se calentó a 90°C durante 25 minutos bajo irradiación de microondas. Se agregaron 2-bromopirazina adicional (0.060 g), catalizador (12 mg) y carbonato sódico acuoso 2 M (0.25 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (60 mL) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 7% en CH₂Cl₂. La banda del producto se recuperó y se agitó con MeOH al 2% en acetato de etilo/CH₂Cl₂ (v/v; 1:10) (20 mL). La sílica se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo/CH₂Cl₂ (v/v; 1: 5) (2x5 mL) y acetona (3 x 4 mL) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.039 g, 44%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 5.86 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.5, 1H), 7.85 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.6, 2.5 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

20

25

30 Preparación 134: 2-Cloro-4-(pirimidin-5-il)anilina

A una mezcla de pinacol éster de ácido 4-amino-3-clorofenilborónico (0.110g, 0.434 mmol), 5-bromopirimidina (0.090 g, 0.56 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) DCM (23 mg, 0.028 mmol) se agregó DME anhídrico (3.0 mL) seguido de carbonato de sodio acuoso 2M (0.53 mL, 1.06 mmol). El vial de microondas se calentó a 150°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (60 mL) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 20% en CH₂Cl₂. La banda del producto se recuperó y se agitó con 2% de MeOH en acetato de etilo/CH₂Cl₂ (v/v; 1: 5) (20 mL). La sílica se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo/CH₂Cl₂ (v/v; 1: 1) (2 x 5 mL) y acetona (3 x 4 mL) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.075 g, 84%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 5.72 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.4, 1H), 7.51 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.04, 9.05 (2 x s, 3H).

35

40

Preparación 135: 3-((6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)metil)-5-metilisoxazol

A una solución agitada de 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 0.060 g, 0.217) en DMF anhídrico (0.8 mL) se agregó hidruro de sodio al 60% (0.013g, 7.8 mg, 0.325 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo argón, luego se agregó una solución de 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (0.057 g, 0.325 mmol) en DMF anhídrico (0.3 mL). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 hora y 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y la solución se lavó con agua (10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 20% en CH₂Cl₂. La banda del producto se recuperó y se agitó con 5% de MeOH en acetato de etilo. La sílica se separó por filtración, se lavó con 5% de MeOH en EtOAc (2 x 5 mL), acetona (2 x 8 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino (0.065 g, 80%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2.31 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

45

50

Preparación 136: 6-Bromo-2-(dietetoximetil)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

A DMF (3.4mL) que contien trietilamina (0.64mL, 0.46g 4.5 mmol) se agregó dietil acetal de propargil aldehido (183 μ L, 163mg, 1.27 mmol) y N-(2-bromo-5-yodopiridin-4-il)metanoulfonamida, (Preparación 8, 400mg 1.06 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (7.1mg, 0.037 mmol). La reacción se colocó bajo nitrógeno. Se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (26.1mg, 0.037 mmol) y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, luego se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se agregó a agua (35 mL) que contiene una solución de bicarbonato de sodio (3 mL). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua que contiene una solución de bicarbonato de sodio (3x10 mL), salmuera y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con diclorometano al 100% a acetato de etilo al 5% en diclorometano a acetato de etilo al 10% en diclorometano para dar el compuesto del título (207 mg, 51%). 1 H-RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.32 (t, J = 6.94Hz, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 5.86 (d, J = 0.95Hz, 1H), 6.94 (t, J = 0.95Hz, 1H), 8.14 (t, J = 0.95Hz, 1H), 8.67 (d, J = 0.95Hz, 1H).

Preparación 137: 6-Bromo-2-(dietoximetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Se agitó 6-Bromo-2-(dietoximetil)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 136, 202mg, 0.54 mmol) en metanol (2.4mL) y se agregó hidróxido de sodio 1M en agua (0.62mL, 0.62 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 6 horas. El metanol se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (25 mL). La solución se lavó con agua y salmuera, la capa orgánica se concentró in vacuo para producir el compuesto del título (142mg, 89%). 1 H-RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.27 (t, J = 6.94Hz, 6H), 3.58-3.72 (m, 4H), 5.73 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H, NH).

Preparación 138: 6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbaldehído

A una solución de 6-Bromo-2-(dietoximetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 137, 142mg, 0.47 mmol) en THF (1.4mL) y agua (0.28mL) se agregó hidrato de ácido tósico (134mg, 0.705 mmol) y la reacción se agitó a 25°C durante 55 minutos. La reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (20 mL) y bicarbonato de sodio (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (7 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio y salmuera y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título (112mg). 1 H-RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.37 (s, 1H), 7.62 (t, J = 0.95Hz, 1H), 8.88 (d, J = 0.95Hz, 1H), 9.32 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H).

Preparación 139: 5-(6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)oxazol

6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Preparación 138, 604mg 2.68 mmol), TOSMIC (1047mg, 5.37 mmol) y carbonato de potasio (759mg, 5.5 mmol) en metanol (30 mL) se agitaron y calentaron a 65°C durante 110 minutos. El metanol se evaporó y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título (561 mg, 79%). 1 H-RMN (d_6 -acetona, 500MHz): δ 7.02 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.60 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (d, J = 0.95Hz, 1H).

Preparación 140: 6-bromo-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agitó 5-(6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)oxazol (Preparación 139, 152mg, 0.58 mmol) en acetato de etilo (2mL). Se agregó trietilamina (140 μ L, 101mg 1.0 mmol), seguido de un cristal de DMAP y dicarbonato de di-t-butilo (190mg, 0.87 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 60 minutos. Se agregó dicarbonato de di-t-butilo adicional (54 mg) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró in vacuo y el residuo se aplicó en cloroformo a una placa de TLC preparativa. El producto se eluyó con 1: 1 acetato de etilo:ciclohexano (tres veces) para dar el compuesto del título. 1 H-RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.54 (s, 9H), 6.90 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

Preparación 141: 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Se disolvieron 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 84mg 0.303 mmol) y 2-bromo-5-metilpiridina (78mg, 0.45 mmol) en DMA (2.1 mL) y se agregaron carbonato de potasio (60mg, 0.42 mmol) y yoduro de cobre (I) (12mg, 0.066 mmol). La reacción se colocó bajo argón y se calentó por microondas a 210°C durante 60 minutos. Se agregaron 2-bromo-5-metilpiridina (49 mg) y carbonato de potasio adicionales (40 mg) y la reacción se calentó de nuevo a 210°C bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. La reacción se recogió en acetato de etilo (30 mL) y la solución se lavó con agua (3x10 mL) y salmuera. La fase acuosa se filtró a través de Celita y se lavó de nuevo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título 52mg (46%). 1 H-RMN (CDCl_3 , 500MHz): 2.48 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.70 (d, J = 0.95Hz, 1H),

7.09 (d, $J = 7.88\text{Hz}$, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H).

Preparación 142: 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

5 Se disolvieron 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 27mg 0.10 mmol) y 2-bromopirimidina (24mg, 0.15 mmol) en DMA (0.7ml) y se agregaron carbonato de potasio (20mg, 0.14 mmol) y yoduro de cobre (I) (4.0mg, 0.022 mmol). La reacción se colocó bajo argón y se calentó por microondas a 210°C durante 60 minutos. La reacción se recogió en acetato de etilo (25 mL) y la solución se lavó con agua (3x7mL) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título (31 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 3.95 (s, 3H), 6.73 (d, $J = 0.95\text{Hz}$), 7.34 (s, 1H) bajo 7.34 (t, $J = 5.04\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.11 (t, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 8.85 (d, $J = 5.04\text{Hz}$, 2H),

10 Preparación 143: 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

15 Se disolvieron 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 27mg 0.10 mmol) y 2-bromopirimidina (24mg, 15L, 0.15 mmol) en DMA (0.7ml) y se agregaron carbonato de potasio (20mg, 0.14 mmol) y yoduro de cobre (I) (4.0mg, 0.022 mmol). La reacción se colocó bajo argón y se calentó por microondas a 180°C durante 60 minutos, seguido de 210°C durante 45 minutos. La reacción se recogió en acetato de etilo (25 mL) y la solución se lavó con agua (3x7mL) y salmuera. Las soluciones acuosas se volvieron a lavar con una porción única de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título 17mg (48%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 3.88 (s, 3H), 6.72 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d of t, $J = 0.95, 7.88\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 0.63\text{Hz}$, 1H), 7.44 (ddd, $J = 0.95, 4.73, 7.57\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 7.86 (t of d, $J = 1.89, 7.57\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 8.73 (ddd, $J = 0.95, 1.89, 4.73\text{Hz}$, 1H).

Preparación 144: 5-(6-Bromo-3-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)oxazol

25 Se disolvió 5-(6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)oxazol (Preparación 139, 80mg 0.303 mmol) en DMF (0.8mL) y se agregó N-clorosuccinimida (40.4mg 0.303 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (3x7mL) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a lavar con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título (86 mg). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -acetona, 500MHz): 7.66 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 0.63\text{Hz}$, 1H), 11.62 (br s, 1H, NH).

30 Preparación 145: 6-bromo-3-cloro-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo

35 Se agitó 5-(6-Bromo-3-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)oxazol (Preparación 144, 86mg) en acetato de etilo (1.7mL) y durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se purificó usando trietilamina preparativa (126uL, 91 mg, 0.9 mmol) y se agregaron unos pocos cristales de DMAP, seguido por dicarbonato de di-t-butilo (131 mg, 0.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente TLC eluyendo con 1:2 acetato de etilo: ciclohexano para producir el compuesto del título (86mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 1.48 (s, 9H), 7.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 8.72 (d, $J = 0.95\text{Hz}$, 1H).

Preparación 146: 4-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol

40 Una mezcla de 4-yodo-pirazol (582mg, 3.0 mmol) y carbonato de cesio (1.96g, 6.0 mmol) se agitó con DMF (6mL) durante 5 minutos. Se agregó triflato de trifluoroetilo (0.52mL, 870mg, 3.75 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La reacción se agregó a agua (60 mL) y se extrajo con éter (3x25mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x20 mL) y con salmuera; luego se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para producir el compuesto del título (857mg, 89%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.72 (q, $J = 8.20, 2\text{H}$), 7.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). $^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3 , 470.385MHz): -71.69

Preparación 147: 1-(2,2,2-Trifluoroetil)-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol

45 Se disolvió 4-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (Preparación 146, 970mg, 3.51 mmol) en DMF (4.9mL) y se agregó TMS-acetileno (0.7ml, 486mg, 4.96 mmol); seguido de di-isopropilamina (0.65mL), yoduro de cobre (I) (44mg) y trifenilfosfina (184mg). La reacción se purgó con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio (52.5mg) y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno (x 3) antes de calentar a 60°C durante 60 minutos. La reacción se enfrió y se agregó a agua (50 mL). El producto se extrajo con éter (3x25mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x20 mL) y salmuera, luego se secaron (MgSO_4) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 1: 2 acetato de etilo: ciclohexano para producir el

compuesto del título (844 mg, 97%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.24 (s, 9H), 4.68 (q, J = 8.20, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 470.385MHz): -71.69.

Preparación 148: 4-Etinil-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol

Se disolvió 1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol (Preparación 147, 1.19g) en metanol (7ml) y se agregó carbonato de potasio (30mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El metanol se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano (20 mL) y se filtró a través de un tapón de sílica eluyendo con DCM para dar el compuesto del título (326mg, 53%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.06 (s, 1H), 4.70 (q, J = 8.20Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 470.385MHz): -71.69

Preparación 149: 6-Bromo-1-(metisulfonil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Se disolvió 4-Etinil-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol (Preparación 148, 326mg 1.87 mmol) en DMF (4.9mL) y se agregó N-(2-bromo-5-yodopiridin-4-il)metanosulfonamida (Preparación 8, 565mg 1.50 mmol). A la solución se agregó trietilamina (0.91mL, 655 mg 6.5 mmol) y yoduro de cobre (I) (10 mg 0.052 mmol). La reacción se selló y se purgó con nitrógeno. Se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (37 mg 0.052 mmol) y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, luego se calentó a 60°C durante 110 minutos. La reacción se enfrió y se agregó a agua (50 mL). La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x20 mL) y salmuera, se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna eluyendo con diclorometano al 100%, acetato de etilo al 5% en diclorometano a acetato de etilo al 10% en diclorometano a acetato de etilo al 20% en diclorometano a acetato de etilo al 30% en diclorometano para producir el compuesto del título (300mg, 47%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 2.98 (s, 3H), 4.80 (q, J = 8.20Hz, 2H), 6.76 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (t, J = 0.95Hz, 1H), 8.67 (d, J = 0.95Hz, 1H). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 470.385MHz): -71.56.

Preparación 150: 6-bromo-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agitó 6-Bromo-1-(metisulfonil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 149, 300mg, 0.71 mmol) en metanol (3mL) y se agregó solución de hidróxido de sodio 1 M (acuosa, 0.8mL, 0.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 20 minutos. El metanol se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua (4 mL) y con salmuera; luego se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (3 mL) y trietilamina (0.15 mL, 017mg, 1.06 mmol) seguido por un cristal de DMAP y dicarbonato de di-t-butilo (240 mg, 1,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 4:1 diclorometano: acetato de etilo para producir el compuesto del título (251 mg, 79%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.54 (s, 9H), 4.78 (q, J = 8.51 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.59 (d, J = 0.63Hz, 1H). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 470.385MHz): -71.59.

Preparación 151: 1-(Difluorometil)-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol

Se disolvió 4-yodo-1-difluorometilpirazol (521 mg, 1.81 mmol) en DMF (3mL). Se agregó TMS-acetileno (0.43ml) seguido de di-isopropilamina (395uL), yoduro de cobre (I) (27mg) y trifenilfosfina (112mg). La reacción se purgó con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio (32 mg) y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno (x3) y se calentó a 60°C durante 65 minutos. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La solución se lavó con agua (3x10 mL) y con salmuera, luego se secó y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 1:1 diclorometano: ciclohexano para producir el compuesto del título (413mg 1.92 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.25 (s, 9H), 7.15 (t, J = 60.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

Preparación 152: 1-(Difluorometil)-4-ethinil-1H-pirazol

Se agitó 1-(Difluorometil)-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol (Preparación 151, 413mg, 1.9 mmol) con metanol (4mL). Se agregó carbonato de potasio (17 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se filtró en diclorometano a través de una almohadilla corta de sílica para producir el compuesto del título (187mg 1.31 mmol 72%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.08 (s, 1H), 7.17 (t, J = 60.5Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

Preparación 153: 6-Bromo-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Se disolvió 1-(Difluorometil)-4-ethinil-1H-pirazol (Preparación 152, 187mg 1.31 mmol) en DMF (4.2mL) y se agregó N-(2-bromo-5-yodopiridin-4-il)metanosulfonamida (Preparación 8, 444mg 1.17 mmol). A la solución se agregó trietilamina (0.80 mL, 576mg 5.7 mmol) y yoduro de cobre (I) (9 mg 0.047 mmol). La reacción se selló y se purgó con nitrógeno. Se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (37.6mg 0.046 mmol) y la reacción se purgó de nuevo

con nitrógeno, luego se calentó a 60°C durante 140 minutos. La reacción se agregó a acetato de etilo (45 mL) y se lavó con agua (3x15ml) y con salmuera, luego se secó y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 5% en cloroformo para producir el compuesto del título 157mg. ¹H-RMN (d₆-acetona, 500MHz): δ 3.37 (s, 3H), 7.06 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.6Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (d, J = 0.95Hz, 1H).

5 Preparación 154: 6-bromo-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agitó 6-Bromo-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 153, 189mg, 0.48 mmol) en metanol (2.1 mL) y se agregó hidróxido de sodio 1 M en agua (0.53mL). La reacción se agitó a 25°C durante 85 minutos. El metanol se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (14 mL). La solución se lavó con agua (3 mL) y con salmuera; luego se secó y se concentró in vacuo. El residuo se agitó con acetato de etilo (2 mL) y se agregó trietilamina (101 uL, 73 mg, 0.72 mmol), junto con un pequeño cristal de DMAP. Se agregó dicarbonato de di-t-butilo (157 mg 0.72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se concentró in vacuo y se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 1:2 acetato de etilo: ciclohexano para producir el compuesto del título (131 mg). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.53 (s, 9H)< 6.65 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.25 (t, J = 60.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.62 (d, J = 0.63Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 470.385MHz): -93.43.

Preparación 155 2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

20 Una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5g, 24.03 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (3.53g, 17.47 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.38g, 0.465 mmol) y carbonato de sodio 2M (20 mL) en THF (60 mL) se agitó y calentó hasta 60°C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y salmuera. La solución orgánica se recolectó, se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 70% de acetato de etilo en ciclohexano para producir el compuesto del título como un polvo blanco (2.5g, 70%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, br, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

25 Preparación 156: 4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina

30 Preparada usando el Método C (Preparación 85) en DME/agua 3/1 durante 1 hora a 150°C bajo irradiación de microondas. Se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 5% (amoníaco 7 M en metanol) en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo de color púrpura (40 mg, 46%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 3.84 (s, br, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.74(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.71 (s, 1H).

35 Preparación 157: 6-Bromo-1-(2-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

35 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 100mg, 0.36 mmol) se sometió a azeotropía con tolueno (3mL) y se disolvió en DMF (1mL). A la solución se agregó hexametildisilazida de sodio, 1 M en THF (0,4 mL, 0.4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó Bromoetilmetil éter (65uL, 100 mg, 0.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y la solución se lavó con agua (3x8mL) y con salmuera, se secó y se evaporó para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 3.31 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.68Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.28 (t, J = 5.68Hz, 2H), 6.54 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.48 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (d, J = 0.95Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.95Hz, 1H).

40 Preparación 158: 6-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

45 6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 22, 100mg, 0.36 mmol) se sometió a azeotropía con tolueno (3mL) y se disolvió en DMF (1mL). A la solución se agregó hexametildisilazida de sodio, 1 M en THF (0,4 mL, 0.4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó bromometilciclopropano (78 uL, 108 mg, 0.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó acetato de etilo (25 mL) y la solución se lavó con agua (3x10 mL) y con salmuera (5 mL), se secó y se evaporó in vacuo. El producto crudo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título (98mg, 82%). ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 0.23 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (d, J = 6.31 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.45 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (d, J = 0.95Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.95Hz, 1H).

50 Preparación 159: N-(3-Cloro-4-nitrobencilideno)metanamina

Se disolvió 3-Cloro-4-nitrobenzaldehyde (251 mg 1.35 mmol) en diclorometano (2mL) y se agregó metilamina, 2M en THF (0.88mL, 1.76 mmol) junto con Tamices 3A (400mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18.5 horas. Los tamices se filtraron y se lavaron con más diclorometano. El filtrado se evaporó, sin embargo solamente se observó la conversión parcial a imina. El residuo se redisolvió en diclorometano (2 mL) y metilamina.

5 Se agregó 2M en THF (1.0 mL, 2.0 mmol) junto con tamices 3A en polvo (400 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16.5 horas. Los tamices se filtraron y se lavaron, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite que se cristalizó rápidamente (199mg). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.60 (d, J = 1.89Hz, 3H), 7.73 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.30 (q, J = 1.58Hz, 1H).

Preparación 160: 5-(3-Cloro-4-nitrofenil)-1,4-dimetil-1H-imidazol

10 Se disolvieron N-(3-Cloro-4-nitrobencilideno)metanamina (Preparación 159, 285mg, 1.43 mmol) y 1-(1-isocianoetilsulfonil)-4-metilbenceno (360mg, 1.72 mmol) en THF (6mL) y se agregó 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno (238mg 1.72 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 7 horas, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (25 mL). La solución se lavó con agua (2x10mL), con salmuera (5 mL), se secó y se evaporó para dejar una goma. La goma se aplicó a una columna SCX-2 y la columna se lavó con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. El solvente se concentró en vacío y se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 20:1 acetato de etilo: amoniaco 2 M en metanol para producir el compuesto del título (99mg, 27%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 2.28 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 7.35 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.20, 1H).

20 Preparación 161: 2-Cloro-4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina

Se agitó 5-(3-Cloro-4-nitrofenil)-1,4-dimetil-1H-imidazol (Preparación 160, 99mg 0.39 mmol) en etanol (3.6mL) y se agregó ditionito de sodio en agua (1.2 mL, 1.2 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 2 M (5 mL) y la reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La solución se enfrió y se detuvo con carbonato de sodio anhídrido y el etanol se evaporó. La solución se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (4x6mL). Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (62mg, 71%). ^1H -RMN (CD_3OD , 500MHz): δ 2.12 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.20, 1H), 7.01 (d, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.53 (s, 1H).

Preparación 162: 6-bromo-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo

30 5-(6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)oxazol (Preparación 139, 156mg 0.59 mmol) se sometió a azeotropía con benceno (3mL) y luego se disolvió en DMF (1.5mL). La solución se colocó bajo nitrógeno y se agregó una solución de hexametildisilazida de sodio (1 M en THF, 00.9 mL, 0.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó una solución de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno, 00.9 mL, 0.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y la solución se lavó con agua (3x10 mL), salmuera, se secó y se evaporó hasta un residuo. Este se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 3:1 acetato de etilo:ciclohexano. La banda del producto se recuperó con acetona para producir el compuesto del título (154mg, 74%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.36 (d, J = 6.31 Hz, 6H), 5.23 (sept, J = 6.31 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (t, J = 0.95Hz, 1H), 8.69 (d, J = 0.95Hz, 1H).

Preparación 163: 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina

40 Se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.053g, 0.046 mmol) a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.1g, 0.456 mmol), 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol (0.088g, 0.502 mmol) y fluoruro de cesio (0.208g, 1.369 mmol) en DME/MeOH (2/1, 2.9mL). La mezcla de reacción se calentó durante 10 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y se detuvo con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 1 a 5% de MeOH/ NH_3 acuoso (10/1) en DCM seguido por filtración a través de una columna SCX-2 para producir el producto del título como un sólido blanco (48mg, 56%). ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 2.42 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 6.71–6.74 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.12–7.14 (m, 1H). LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t_R 0.24 min, 188 [M+H]⁺

Preparación 164: 2-Cloro-4-metoxipirimidin-5-amina

50 Se agregó metóxido de sodio (0.5M en metanol, 3.7mL, 1.829 mmol) a una solución de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (0.2g, 1.220 mmol) en MeOH (2.5mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se diluyó entonces con EtOAc y se detuvo con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida

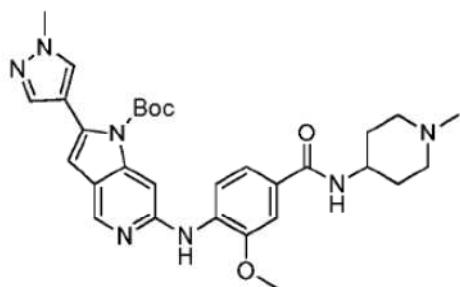
para producir el producto del título como un sólido color marrón (177mg, 91%). ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 3.93 (s, 3H), 5.31 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H). LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t_{R} 1.6 min, 160 [M+H]⁺

Preparación 165: 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-((2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)amino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (Preparación 10) y 2-cloro-4-(metisulfonil)anilina utilizando el método descrito para el Ejemplo 35. Se purificó usando TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 20% en CH_2Cl_2 . ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 1.46, 1.60 (2 x s, 9H cada uno), 3.21 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.30 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

10 Ejemplo 1

6-(2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoyl)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo



15 Método X

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (25 mg, 0.027 mmol) a una mezcla de 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (Preparación 23, 35 mg, 0.091 mmol), carbonato de cesio (60 mg, 0.183 mmol), 4-amino-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)etanona (Preparación 56, 29 mg, 0.110 mmol) y xantphos (32 mg, 0.055 mmol) en DMA (1.0 mL) y la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se filtró entonces a través de una columna SCX-2 y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (10% MeOH/NH₃ ac 10/1 en DCM) para dar el producto del título como un sólido blanco (15 mg, 29%).

20 ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1.50 (s, 9H), 1.72 (qd, J = 12.6, 3.7Hz, 2H), 1.95–2.01 (m, 2H), 2.18–2.26 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.92–2.99 (m, 2H), 3.89–3.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.9Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.43 (s, 1H). LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t_{R} 2.04 minutos MS m/z 560 [M+H]⁺

25 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método X (Ejemplo 1) anterior usando 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato (Preparación 23) o una preparación adecuada tal como se describe de otra manera, y la anilina apropiada a 80–90°C durante 3 horas. Los productos de reacción crudos se purificaron como más arriba o de acuerdo con uno de los Métodos siguientes:

30 Método A: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a cualquiera de 97/3 o 95/5.

Método B: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 90/10.

Método C: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 90/10, seguido por TLC preparativa (DCM/EtOH 95/5).

35 Método D: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 97/3, seguido por TLC preparativa (DCM/EtOH 95/5).

Método E: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 1 a 5% MeOH/NH₃ acuoso (10/1) en EtOAc.

Método F: TLC Preparativa (DCM/EtOAc de entre 70/30 a 55/45).

Método G: TLC Preparativa (DCM/EtOAc 80/20).

Método H: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage usando una columna KP-NH Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 70/30 a 40/60.

5 Método I: La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con un gradiente de 50–20% de hexano en acetato de etilo a 100% de acetato de etilo.

10 Método J: La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 20% acetato de etilo en diclorometano.

Método K: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 100% de acetato de etilo o 3–5% de MeOH en acetato de etilo.

Método L: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 5% trietilamina en acetato de etilo.

Método M: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50% diclorometano en acetato de etilo.

15 Método N: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 15% MeOH en acetato de etilo.

Método O: TLC Preparativa (2% metanol en acetato de etilo/DCM) (v/v; 1:1).

Método P: TLC Preparativa (8% acetato de etilo/DCM).

20 Método Q: La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 4/1 DCM/EtOAc.

Método R: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando una TLC preparativa eluyendo con 10/1 EtOAc/Amoniaco 2M en MeOH seguido por TLC preparativa eluyendo con 10:1 acetato de etilo: "A"; donde "A" es 10:1 metanol: "880" amoniaco.

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC_{50} (μM)
2	6–(2–metoxipiridin–3–ilamino)–2–(1–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridin–1–carboxilato de tert–butilo	^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J = 0.7Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.8, 5.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 5.0, 1.6Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 8.48 (d, J = 0.7Hz, 1H). LC (Método B)–MS (ESI, m/z) t_R 2.51 min, 421 [$\text{M}+\text{H}]^+$ Usando 2–metoxipiridin–3–amina y el método de purificación A.	Sin datos
3	6–(4–(dimetilcarbamoil)–2–(trifluorometoxi)fenilamino)–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirrolo[3,2–c]piridin–1–carboxilato de tert–butilo	^1H –RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 6.52 (d, J = 0.7Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.7Hz, 1H); ESI–HRMS Encontrado 545.2115, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}]^+$: 545.2119. Usando 4–amino–N,N–dimetil–3–(trifluorometoxi)etanona (Preparación 57) y el método de purificación A.	0.006

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
4	6-(5-(dimetilcarbamoil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.48 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.48 (d, J = 0.7Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t _R 2.30 min, 491 [M+H] ⁺ Usando 3-amino-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida (Preparación 58) y el método de purificación A.	Sin datos
5	6-(2-metoxi-4-(tiomorfolin-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilatoS,S-dióxido de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.05–3.13 (m, 4H), 3.95 (s, 6H), 4.14–4.19 (m, 4H), 6.50 (d, J= 0.7Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.51 (d, J = 0.7Hz, 1H). LC (Método D)-MS (ESI, m/z) t _R 1.52 min, 581 [M+H] ⁺ Usando (4-amino-3-metoxifenil)(tiomorfolino)metanona-S,S-dióxido (Preparación 59) y el método de purificación A.	Sin datos
6	6-(2-metoxi-4-(tiomorfolinometil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato-S,S-dióxido de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.50 (s, 9H), 2.99–3.03 (m, 4H), 3.06–3.10 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.48 (d, J = 0.7Hz, 1H), 6.86–6.89 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.8Hz, 1H). LC (Método D)-MS (ESI, m/z) t _R 1.46 min, 567 [M+H] ⁺ Usando 2-metoxi-4-(tiomorfolinometil)anilina-S,S-dióxido (Preparación 76) y el método de purificación A.	Sin datos

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
7	6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI-HRMS (Método D) Encontrado 495.1900, calculado para C ₂₅ H ₂₈ ClN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 495.1906. Usando 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación B.	0.006
8	6-(2-cloro-4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 2.74 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.1Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 531.1570, calculado para C ₂₄ H ₂₈ ClN ₆ O ₄ S [M+H] ⁺ : 531.1576. Usando 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibencenosulfonamida (Preparación 77) y el método de purificación A.	0.096
9	6-(2-acetilfenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.59 (s, 9H), 2.70 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.54 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.1Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.6, 7.0, 1.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.68 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 1.6Hz, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H), 8.55 (d, J = 0.9Hz, 1H), 11.46 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 432.2025, calculado para C ₂₄ H ₂₆ N ₅ O ₃ [M+H] ⁺ : 432.2030. Usando 2-aminoacetofenona y el método de purificación A.	0.077
10	6-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.66-3.76 (m, 8H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.7Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.17 (J = 8.50 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)). ESI-HRMS Encontrado 533.2508, calculado para C ₂₈ H ₃₃ N ₆ O ₅ [M+H] ⁺ : 533.2507. Usando (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (Preparación 60) y el método de purificación A.	0.005

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
11	6-(2-metoxi-4-(2-fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo metoxietilcarbamoil)	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.57–3.60 (m, 2H), 3.65–3.69 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.58 (t, J = 5.3Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.50 (s, 1H). ESI–HRMS Encontrado 521.2505, calculado para C ₂₇ H ₃₃ N ₆ O ₅ [M+H] ⁺ : 521.2507. Usando 4-amino-3-metoxi-N-(2-metoxietil)etanona (Preparación 61) y el método de purificación A.	0.009
12	6-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)-fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.04–4.13 (m, 1H), 4.20–4.29 (m, 2H), 4.36–4.52 (m, 2H), 6.50 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.51 (s, 1H). ESI–HRMS (Método D) Encontrado 533.2509, calculado para C ₂₈ H ₃₃ N ₆ O ₅ (M+H ⁺): 533.2507. Usando (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 62) y el método de purificación A.	0.007
13	6-(2,6-dicloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.44 (s, 9H), 3.08 (br s, 3H), 3.11 (br s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.51 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.03 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.55 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.44 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI–HRMS (Método D) Encontrado 529.1530, calculado para C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 529.1516. Usando 4-amino-3,5-dicloro-N,N-dimetilbenzamida (Preparación 82) y el método de purificación D.	0.020
14	6-(2-clorofenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 6.51 (d, J = 1.0Hz, 1H), 6.89–6.95 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.5Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (t, J = 1.0Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.0Hz, 1H). ESI–HRMS (Método B) Encontrado 424.1529, calculado para C ₂₂ H ₂₃ CIN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ : 421.1535. Usando 2-cloroanilina y el método de purificación A.	0.079

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
15	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	ii) ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.50 (s, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 504.1897, calculado para C ₂₆ H ₂₇ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 504.1909. Usando 2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 83) y el método de purificación A.	0.018
16	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	ii) ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.49 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.0Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.0Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.0Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 504.1898, calculado para C ₂₆ H ₂₇ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 504.1909. Usando 2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (Preparación 85) y el método de purificación A.	0.019
17	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	ii) ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.69 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.53 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (t, J = 0.9Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 504.1885, calculado para C ₂₆ H ₂₇ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 504.1909. Usando 2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)anilina (Preparación 86) y el método de purificación A.	0.004

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
18	6-(2-cloro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.53 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 2.1Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 505.1855, calculado para C ₂₅ H ₂₆ CIN ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 505.1862. Usando 2-cloro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (Preparación 87) y el método de purificación C.	0.001
19	6-(2-cloro-4-(piridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 6.52 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.2Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.72 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 7.9, 2.4, 1.6Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.9Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.6Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 2.4, 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 501.1790, calculado para C ₂₇ H ₂₆ CIN ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 501.1800. Usando 2-cloro-4-(piridin-3-il)anilina (Preparación 88) y el método de purificación D.	0.007
20	6-(2-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.51 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.64 (t, J = 0.9Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 518.2059, calculado para C ₂₇ H ₂₉ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 518.2066. Usando 2-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 89) y el método de purificación D.	0.007
21	6-(2-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.51 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.64 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 518.2068, calculado para C ₂₇ H ₂₉ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 518.2066. Usando 2-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 90) y el método de purificación D.	0.007

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
22	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.52 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.1Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 504.1900, calculado para C ₂₆ H ₂₇ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 504.1909. Usando 2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)anilina (Preparación 91) y el método de	0.003
23	6-(2-cloro-4-(5-metilisoxazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 2.60 (d, J = 0.7Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.53 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.71 (t, J = 0.9Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.35 (d, J = 0.7Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 505.1742, calculado para C ₂₆ H ₂₆ CIN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 505.1749. Usando 2-cloro-4-(5-metilisoxazol-4-il)anilina (Preparación 92) y el método de purificación F.	0.011
24	6-(2-cloro-4-(tiazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 6.53 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.1Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.72 (t, J = 0.9Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.7Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.9Hz, 1H), 8.74 (d, J = 0.7Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 507.1350, calculado para C ₂₅ H ₂₄ CIN ₆ O ₂ S [M+H] ⁺ : 507.1364. Usando 2-cloro-4-(tiazol-5-il)anilina (Preparación 93) y el método de purificación G.	0.009
25	6-(2-cloro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.53 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 6.54 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 2.1Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.54 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 491.1583, calculado para C ₂₅ H ₂₄ CIN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 491.1593. Usando 2-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (Preparación 94) y el método de purificación H.	0.008

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
26	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.52 (s, 9H), 3.9 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.23 (s, 1H). Usando 2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación 96) in dioxano y el método de purificación I.	Sin datos
27	tert-Butil-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.56 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). Usando 2-cloro-4-fluoroanilina en dioxano y el método de purificación I.	Sin datos
28	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.57 (s, 9H), 3.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.4 (d, J=8.8, 1H), 8.57 (s, 1H). Usando 2-cloro-4-(metisulfonil)anilina in dioxano y el método de purificación J.	Sin datos
29	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.57 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 6.3 (t, J=80Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (d, J=3.4Hz, 2H), 8.03 (d, J=9, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). Usando 2-cloro-4-(difluorometoxi)anilina (Preparación 97) y el método de purificación J.	Sin datos

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
30	tert-Butil-6-(2-metoxi-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.02 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.2(s, br, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.49 (s, 1H). Usando 4-amino-3-metoxi-N-metiletanona (Preparación 63) y el método de purificación K.	Sin datos
31	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.48 (s, 9H), 2.97 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.2(s, br, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.65 (q, J=4.6Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J= 2Hz, 8.7Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.1 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.49 (s, 1H). Usando 4-amino-3-cloro-N-metiletanona (Preparación 64) y el método de purificación K.	Sin datos
32	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 2.17 (m, 2H), 2.62 (t, J= 8.3Hz, 2H), 3.85 (t, J= 7.1Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (d, J=6Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H). Usando 1-(4-amino-3-clorofenil)pirrolidin-2-ona (Preparación 103) y el método de purificación K.	Sin datos.
33	6-(2-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 1.8 (t, J=6.6Hz, 4H), 2.52 (t, J=6.6Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.47(s, 1H), 6.9 (d, J=8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.4 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 503.277 calculado para C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 503.2765 Usando 1-(4-amino-3-clorofenil)pirrolidin-2-ona (Preparación 106) y el método de purificación L.	0.016

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
34	6-((4-((tert-butoxicarbonil)metil)amino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 2.94 (s, br, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.85 (s, br, 2H), 7 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (s, br, 1H), 8.44 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 563.298, calculado para C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₅ [M+H] ⁺ : 563.2976 Usando tert-butil-4-amino-3-metoxibencil(metil)carbamato (Preparación 108) y el método de purificación M.	0.111
35	6-((4-((dimetilamino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 2.26 (s, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.85 (d, J=8Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 477.2617, calculado para C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 477.2609 Usando 4-((dimetilamino) metil)-2-metoxianilina (Preparación 110) y el método de purificación L.	0.008
36	6-(3-(cianometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.49 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.55 (s, br 2H), 7.6 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 445.2132, calculado para C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 445.2103 Usando 2-(3-aminofenoxy)acetonitrilo (Preparación 113) y el método de purificación H.	0.156
37	6-(2-cloro-4-(3-metoxazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 537.4879, ESI-HRMS Encontrado 537.4879, calculado para C ₂₇ H ₂₉ ClN ₆ O ₄ [M+H] ⁺ : 537.4872 Usando (4-amino-3-clorofenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona (Preparación 65) y el método de purificación K.	0.008

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
38	6-(2-cloro-4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.50 (s, 9H), 3.09 (s, br, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.14 (s, br, 1H)-4H), 6.53 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 585.2117, calculado para C ₂₇ H ₂₉ CIN ₆ O ₅ S [M+H] ⁺ : 585.2112 Usando (4-amino-3-clorofenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona (Preparación 66) y el método de purificación K.	0.006
39	6-(2-cloro-4-(etil(metil)carbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.25 (s, br, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.04 (s, 3H), 3.45 (s, br, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 509.2298 calculado para C ₂₆ H ₂₉ CIN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 509.2291 Usando 4-amino-3-cloro-N-ethyl-N-metiletanona (Preparación 67) y el método de purificación K.	0.004
40	6-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 1.95 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 521.4943 calculado para C ₂₇ H ₂₉ CIN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 521.4939 Usando (4-amino-3-clorofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (Preparación 68) y el método de purificación K.	0.004
41	6-(2-cloro-4-(4-metipiperazin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.42 (s, br, 4H), 3.65 (s, br, 4H), 3.96 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H). ESI-HRMS (Método D) Encontrado 550.2416 calculado para C ₂₈ H ₃₂ CIN ₇ O ₃ [M+H] ⁺ : 550.2414 Usando (4-amino-3-clorofenil)(4-metipiperazin-1-il)metanona (Preparación 69) y el método de purificación J.	0.008

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
42	6-(2-cloro-4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 1.29 (s,br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.3 (s, br, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (s, br, 1H), 3.96 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (dd, J= 1.9Hz, 8.2Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 8.18 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 565.2233 calculado para C ₂₉ H ₃₃ ClN ₆ O ₄ [M+H] ⁺ : 565.2235 Usando, (4-amino-3-clorofenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona (Preparación 70) y el método de purificación K.	0.008
43	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.42 (s, br, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.9 (s, br, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.9 (s, br, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.3 (s, br, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.5 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.51 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 578.2623, calculado para C ₃₀ H ₃₆ ClN ₇ O ₃ [M+H] ⁺ : 578.2641 Usando (4-amino-3-clorofenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (Preparación 71) y el método de purificación N.	0.005
44	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.3 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.45 (d, J=2Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.51 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 504.2129 calculado para C ₂₆ H ₂₆ ClN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 504.2122 Usando 2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)anilina (Preparación 121) y el método de purificación K.	0.019
45	6-(2-cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.49 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 535.1668 calculado para C ₂₇ H ₂₇ ClN ₆ O ₂ S [M+H] ⁺ : 535.1677. Usando 2-Cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)anilina (Preparación 122) y el método de purificación K.	0.052

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
46	6-(2-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 3.97(s, 3H) 6.52 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08(m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.2(m, 2H), 8.52 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 531.171 calculado para C ₂₈ H ₂₇ CIN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 531.1725 Usando 2-Cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)anilina (Preparación 123) y el método de purificación K.	0.075
47	6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.5 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (s, br, 1H), 7.2(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.1 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.49 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 518.2072 calculado para C ₂₇ H ₂₈ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 518.2066 Usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina (Preparación 124) y el método de purificación E.	0.005
48	tert-Butil-6-(2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.8(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74(dd, J=2.5Hz, 8.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.5 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 531.1892 calculado para C ₂₈ H ₂₇ CIN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 531.1906 Usando 2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)anilina (Preparación 126) y la cromatografía del Método de purificación I.	0.016
49	6-(2-cloro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.51 (s, 9H), 2.61 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.7 (d, J=2.1Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 515.1983 calculado para C ₂₈ H ₂₇ CIN ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 515.1978 Usando 2-cloro-4-(6-metilpiridin-3-il)anilina (Preparación 127) y el método de purificación K.	0.009

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
50	6-((2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.60 (br s, 4H), 6.66 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 543.1711; calculado para C ₂₆ H ₂₆ ClF ₂ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 543.1717. Usando (4-amino-3-clorofenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona(Preparación 72), manipulación del Método I seguido por Método de purificación F.	0.006
51	6-((2-cloro-4-(pirazin-2-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 1.6, 2.5 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 502.1766; calculado para C ₂₆ H ₂₅ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 502.1753. Usando 2-cloro-4-(pirazin-2-il)anilina (Preparación 133), manipulación del Método I seguido por Método de purificación F y HPLC semipreparativa.	0.028
52	6-((2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H) 0.9.15 and 9.17(2xs, 3H). ESI-HRMS: Encontrado 502.1768; calculado para C ₂₆ H ₂₅ CIN ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 502.1753. Usando 2-cloro-4-(pirimidin-5-il)anilina (Preparación 134), manipulación del Método I seguido por Método de purificación F.	0.004

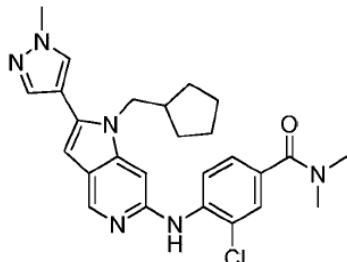
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
	6-((4-(azetidin-1-carbonil)-2- clorofenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo 	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 9H), 2.26 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (br s, 2H), 4.38 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 507.1911; calculado para C ₂₆ H ₂₈ ClN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 507.1906. Usando (4-amino-3-clorofenil)(azetidin-1- il)metanona (Preparación 73), manipulación del Método I seguido por Método de purificación O.	0.007
54	6-((2-cianofenil)amino)-2-(1-metil- 4-il)-1H-pirazol-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo 	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 6.63 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (td oscurecido, 1H), 7.60 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 415.1872; calculado para C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 415.1877. Usando 2-cianoanilina, manipulación del Método I seguido por Método de purificación F.	0.032
55	6-((2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- Carboxilato de tert-butilo 	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 502.1305; calculado para C ₂₃ H ₂₅ ClN ₅ O ₄ S (M+H) ⁺ : 502.1310. Usando 2-cloro-4-(metisulfonil)anilina, manipulación del Método I seguido por Método de purificación F.	0.024

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
56	6-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.41 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.7, 12.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (t oscurecido, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 2H). Usando 2-fluoro-4-metoxianilina, manipulación del Método I seguido por Método de purificación F.	Sin datos
57	6-((2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.45 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). Usando 2-metoxi-4-trifluorometilanilina, manipulación del Método I seguido por Método P.	Sin datos
58	6-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.74 (td, J = 2.9, 8.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.8, 10.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 6.7, 8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). Usando 4-fluoro-2-metoxianilina, manipulación del Método I seguido por Método de purificación F.	Sin datos
59	6-(2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.52 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.49 (d, J=0.63Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.46 (d, J=0.95Hz, 1H). Usando 2-metoxianilina y el método de purificación Q.	Sin datos

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
60	6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). Usando 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación B.	Sin datos
61	6-(4-(dimetilcarbamoil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (s, 9H), 3.11 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H). Usando 4-amino-3-metoxi-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación B.	Sin datos
62	6-((2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.40 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.62 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 504.1899; calculado para C ₂₆ H ₂₇ ClN ₇ O ₂ (M+H) ⁺ : 504.1909. Usando 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 132) y el método de purificación Q.	0.537
63	6-(2-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.52 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.53 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₇ H ₂₇ ³⁵ ClN ₇ O ₂ (M+H) ⁺ 518.2069, encontrado 518.2053 Usando 2-Cloro-4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina (Preparación 161) y el método de purificación R.	0.005

Ejemplo 64

3-Cloro-4-(1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida



5 Método W

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5.5mg, 5.98 mmol) a una mezcla de 6-bromo-1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Preparación 78, 43mg, 0.120 mmol), carbonato de cesio (78mg, 0.239 mmol), 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida (32mg, 0.144 mmol) y Xantphos (6.9mg, 0.012 mmol) en DMA (1.3mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 a 90°C durante 5 horas. La reacción 10 se filtró en una columna de SCX-2 y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 97/3 para dar el producto del título como un sólido blanco (39mg, 68%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.12–1.21 (m, 2H), 1.46–1.54 (m, 2H), 1.54–1.64 (m, 4H), 2.23–2.33 (m, 1H), 3.09 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.05 (d, J = 7.5Hz, 2H), 6.49 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.92–6.97 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.59 (s, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 477.2157, calculado para C₂₆H₃₀ClN₆O (M+H⁺): 477.2164. MPS1 IC₅₀ (μM): 0.047

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método W (Ejemplo 64) anterior usando la apropiada 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina y la apropiada anilina a una temperatura de 80–90°C entre durante 1.5–3 horas. Los productos de reacción crudos se purificaron como anteriormente o de acuerdo con uno de las siguientes Métodos:

- Método A: TLC Preparativa eluyendo con (DCM/EtOH 97/3).
- 20 Método B: columna KP-NH de Biotage eluyendo con (DCM/EtOAc 99/1 a 90/10).
- Método C: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo de 0–5–10% metanol en acetato de etilo.
- Método D: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con hexano:diclorometano:7M NH₃ en MeOH (5:15:1).
- Método E: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo: hexano: 7M NH₃ en metanol (25:5:0.5).
- 25 Método F: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 1 a 5% [MeOH/ NH₃ acuoso (10:1)] en acetato de etilo.
- Método G: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando una TLC preparativa eluyendo con 35% de EtOAc en DCM.
- 30 Método H: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando una TLC preparativa eluyendo con entre 0–5% MeOH en EtOAc.
- 35 Método I: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando una TLC preparativa eluyendo con 40/1 EtOAc/Amoniaco 2M en MeOH seguido por HPLC preparativa (Véase Parte Experimental General)
- Método J: Cristalización con acetato de etilo.
- 40 Método K: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando una TLC preparativa eluyendo con 20/1 EtOAc/EtOH. Seguido por columna de SCX-2 eluyendo con MeOH.

Método L: columna de SCX-2 seguido por TLC preparativa eluyendo con EtOAc dos veces seguido por HPLC preparativa (Véase Parte Experimental General)

Método M: TLC Preparativa eluyendo dos veces con EtOAc seguido por TLC preparativa eluyendo dos veces con EtOAc/DCM 1/1.

5 Método N: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc/hexano/triethylamina 10/10/1.

10 Método O: Despues de calentar, el solvente se eliminó in vacuo y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró in vacuo antes de la purificación usando una TLC preparativa eluyendo con 10/1 EtOAc/Amoniaco 2M en MeOH.

Método P: TLC Preparativa eluyendo con 10/1 acetato de etilo: "A"; donde "A" es 10/1 metanol: "880" amoniaco.

15 Método Q: Despues de calentar, la reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró in vacuo antes de aplicar a una columna de SCX-2. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de Celita antes de purificación adicional utilizando HPLC preparativa (Véase Parte Experimental General)

Método R: HPLC preparativa (Véase Parte Experimental General) eluyendo con agua/MeOH 75/25 a 40/60.

Método S: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 97/3 seguido por HPLC preparativa eluyendo con agua/MeOH 60/40 a 0/100.

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
65	3-cloro-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl) fenilamino)- 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H- pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.72 (d, J = 0.9Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.56 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 529.1510, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H] ⁺ : 529.1516. Usando la Preparación 80 y 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida.	0.127
66	3-Cloro-4-(1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	¹ H-RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 0.24–0.27 (m, 2H), 0.47–0.51 (m, 2H), 1.08–1.16 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.16 (d, J = 6.3Hz, 2H), 6.62 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.20 (t, J = 0.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 449.1850, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}$ [M+H] ⁺ : 449.1851. Usando la Preparación 81 y 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida.	0.030

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC_{50} (μ M)
67	N-(2-Clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 0.87–0.97 (m, 2H), 1.06–1.17 (m, 3H), 1.43–1.49 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 3H), 1.68–1.76 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01 (d, J = 7.3Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.91 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.5Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 420.1960, calculado para C ₂₄ H ₂₇ CIN ₅ [M+H] ⁺ : 420.1950. Usando la Preparación 84, 2-cloroanilina y el método de purificación A.	4.879
68	6-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.35 (d, J = 6.3Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.20 (sept, J = 6.3Hz, 1H), 6.54 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.58 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.74 (t, J = 0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.50 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 500.2408, calculado para C ₂₇ H ₃₀ N ₇ O ₃ [M+H] ⁺ : 500.2405. Usando la Preparación 26, Preparación 95 y el método de purificación B.	0.002
69	tert-Butil-6-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.47 (s, 9H), 3.0 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5 (s, 2H), 6.5 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.66 (d, J =8.7Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.39 (s, 1H). Usando la Preparación 120, 2,4-dimetoxianilina y el método de purificación C.	Sin datos

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
70	3-Cloro-4-(1-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.97 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4, 2H), 8.52 (s, 1H), ESI-HRMS Encontrado 503.175, calculado para C ₂₇ H ₂₄ ClFN ₆ O (M+H ₊): 503.1757 Usando la Preparación 114, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación C.	0.038
71	3-Cloro-4-(1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 0.95 (m, 2H), 1.11 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 2.98 (6H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 491.2315, calculado para C ₂₇ H ₃₁ CIN ₆ O (M+H ₊): 491.2321 Usando la Preparación 115, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación C.	0.067
72	6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclopentilo	H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.61 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 3.09 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 5.38 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 1.8Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 507.1933, calculado para C ₂₆ H ₂₇ CIN ₆ O ₃ (M+H ₊): 507.1906 Usando la Preparación 116, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación C.	0.003
73	3-Cloro-4-(1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): 1.7 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.86 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.33 (s, br, 1H), 8.49 (s, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 463.2024, calculado para C ₂₅ H ₂₇ CIN ₆ O (M+H ₊): 463.2008 Usando la Preparación 117, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación C.	0.007

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
74	3-Cloro-4-(1-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.55 (d, J=7Hz, 6H), 2.98 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.7 (sep, J = 7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.3 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=2Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.48 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 437.2252, calculado para C ₂₃ H ₂₅ CIN ₆ O (M+H ₊): 437.2248 Usando la Preparación 118, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación C.	0.050
75	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclopentilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.56 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.35 (quin, J = 3.2 Hz, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 516.1897, calculado para C ₂₇ H ₂₆ CIN ₇ O ₂ (M+H ₊): 516.1909 Usando la Preparación 116, Preparación 83 y el método de purificación C.	0.012
76	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.3 (d, J=6.7Hz, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.16 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 490.1767, calculado para C ₂₅ H ₂₄ CIN ₇ O ₂ (M+H ₊): 490.175 Usando la Preparación 26, Preparación 83 y el método de purificación C.	0.017
77	6-(2-cloro-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.35 (d, J=6.3Hz, 6H), 3.09 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 5.2 (sep, J = 6.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.34 (dd, J =2Hz, 8.5Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 481.1737, calculado para C ₂₄ H ₂₅ CIN ₆ O ₃ (M+H ₊): 481.1749 Usando la Preparación 26, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación D.	0.006

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
78	6-((2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de cilcopentilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.58(m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 7.24 (dd, J=2.1 Hz, 8.5Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.1 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 516.1895, calculado para C ₂₇ H ₂₆ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 516.1909 Usando la Preparación 116, Preparación 86 y el método de purificación E.	0.011
79	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.33 (d, J=6.3Hz, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.19 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 2Hz, 8.5Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 490.1736, calculado para C ₂₅ H ₂₄ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 490.1753 Usando la Preparación 26, Preparación 86 y el método de purificación E.	0.003
80	N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.73(m, 2H), 2.02 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.21 (dd, J=2Hz, 8.5Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 472.2002, calculado para C ₂₆ H ₂₆ CIN ₇ (M+H ⁺): 472.2011 Usando la Preparación 117, Preparación 86 y el método de purificación F.	0.003
81	Ciclobutil-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.1 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 5.19 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 2Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 2Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.53(s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 493.1734, calculado para C ₂₅ H ₂₅ CIN ₆ O ₃ (M+H ⁺): 493.1749 Usando la Preparación 125, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida y el método de purificación F.	0.003

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC_{50} (μ M)
82	Ciclobutil-6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.18 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J =2.1Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 502.1744, calculado para C ₂₆ H ₂₄ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 502.1753 Usando la Preparación 125, Preparación 86 y el método de purificación F.	0.005
83	6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.32 (d, J =6.3Hz, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.19 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2Hz, 8.5Hz, 1H), 7.4 (d, J =2Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.08 (d, J =8.5Hz, 1H), 8.5 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 504.1903, calculado para C ₂₆ H ₂₆ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 504.1909 Usando la Preparación 26, Preparación 124 y el método de purificación F.	0.002
84	6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclopentilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.59 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.36 (quin, J = 3Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.21 (dd, J =2Hz, 8.5Hz, 1H), 7.4 (d, J =2Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 530.206, calculado para C ₂₈ H ₂₈ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 530.2066 Usando la Preparación 116, Preparación 124 y el método de purificación F.	0.002
85	6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de ciclobutilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.67 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.17 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.4 (d, J =2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 516.2109 calculado para C ₂₇ H ₂₆ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 516.2067 Usando la Preparación 125, Preparación 124 y el método de purificación F.	0.004

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
86	Metil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 2.45 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.4 (d, J=2Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 476.1584 calculado para C ₂₄ H ₂₂ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 476.1596 Usando la Preparación 128, Preparación 124 y el método de purificación F.	0.007
87	Etil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.1Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.4 (d, J=2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 490.1741 calculado para C ₂₅ H ₂₄ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 490.1753 Usando la Preparación 129, Preparación 124 y el método de purificación F.	0.002
88	Propil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (t, J= 6.7Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 504.1899 calculado para C ₂₆ H ₂₆ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 504.1909 Usando la Preparación 130, Preparación 124 y el método de purificación F.	0.002
89	6-((2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (septet, J = 6.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.94 (d oscurecido, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.42 (d, J = 0.6 Hz, 1H); ESI-HRMS: Encontrado 490.1746; calculado para C ₂₅ H ₂₅ CIN ₇ O ₂ (M+H ⁺): 490.1753 Usando la Preparación 26, Preparación 132 y el método de purificación G.	0.287

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
90	3-Cloro-N,N-dimetil-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)etanona 	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 490.1752; calculado para C ₂₅ H ₂₅ CIN ₇ O ₂ (M+H) ⁺ : 490.1753. Usando la Preparación 135, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación H.	0.343
91	6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo 	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 3.70 (s, 3H), 6.84 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 7.30 (dd, J = 2.21, 8.51 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₅ H ₂₄ ³⁵ CIN ₆ O ₃ (M+H) ⁺ 491.1593, encontrado 491.1580 Usando la Preparación 140, Preparación 86 y el método de purificación I.	0.006
92	3-Cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona 	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 2.46 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.68 (d, J = 0.95Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H, NH), 6.97 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.58, 8.51 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 0.63, 2.21, 8.20Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.64 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₆ H ₂₅ ³⁵ CIN ₇ O (M+H) ⁺ 486.1804, encontrado 486.1787 Usando la Preparación 141, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y manipulación del Método H seguido por Método J.	0.043
93	3-Cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona 	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 3.09 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 6.70 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.03 (s, 1H, NH), 7.27 (t, J = 4.73Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 0.95Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.73Hz, 2H). HRMS calculado para C ₂₄ H ₂₂ ³⁵ CIN ₈ O (M+H) ⁺ 473.1600, encontrado 473.1584 Usando la Preparación 142, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación J.	0.094

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
94	3-Cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 3.08 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.70 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.05 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.15 (d of t, J = 0.95, 7.88Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.57, 8.51 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.82 (t of d, J = 1.89, 7.56Hz), 8.01 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.95Hz, 1H), 8.71 (ddd, J = 0.95, 1.89, 4.73Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₅ H ₃₅ CIN O (M+H) ⁺ 472.1647, encontrado 472.1634 Usando la Preparación 143, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación J.	0.078
95	3-cloro-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo o	2-HRMS calculado para C ₂₄ H ₂₄ ³⁵ Cl ₂ N ₅ O ₄ (M+H) ⁺ requiere 516.1200, encontrado 516.1198 (tiempo de ret = 3.22min). Producto contaminado con 3-Cloro-4-(3-cloro-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida. HRMS calculado para C ₁₉ H ₂₄ ³⁵ Cl ₂ N ₅ O (M+H) ⁺ requiere 416.0676, encontrado 16254416.0676 (tiempo de ret = 2.48min). Usando la Preparación 145 y tomada en crudo.	Sin datos
96	6-(2-metoxifenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.80 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 3H), 7.14 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.70 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.55 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ 407.1714, encontrado 407.1707 Usando la Preparación 140.2-metoxianilina y el método de purificación H.	0.254
97	6-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilo amino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s0.9H), 3.34 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.15 (s, v br, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.45 (s, v br, 2H), 6.82 (d, J = 0.95Hz), 7.22 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H, NH), 7.75 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.63Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₆ (M+H) ⁺ 520.2191, encontrado 520.2186 Usando la Preparación 140, Preparación 62 y el método de purificación L.	0.010

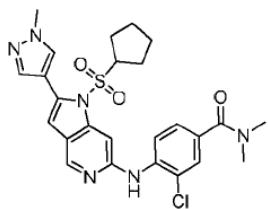
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
98	6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 3.10 (s, 6H), 6.84 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H, NH), 7.37 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₄ H ₂₅ CIN ₅ O ₄ (M+H) ⁺ 482.1590, encontrado 482.1586 Usando la Preparación 140, 4-amino-3-cloro-N,N-dimetibenzamida y el método de purificación M.	0.023
99	6-(2-metoxifenilamino)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 4.76 (q, J = 8.51 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.91–7.01 (m, 3H), 7.07 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.89, 7.25Hz, 1H), 8.48 (s, 1H). ¹⁹ F-RMN (CDCl ₃ , 470.385MHz): δ -71.61 Usando la Preparación 150, 2-metoxianilina y el método de purificación G.	Sin datos
100	2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.57 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.91–7.01 (m, 3H), 7.09 (s, 1H, NH), 7.24 (t, J = 60.5Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.95–8.01 (m, 2H), 8.49 (s, 1H). ¹⁹ F-RMN (CDCl ₃ , 470.385MHz): δ -93.22 Usando la Preparación 154, 2-metoxianilina y el método de purificación G.	Sin datos
101	6-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 1.45 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H). Usando la Preparación 34 y el método de purificación N.	Sin datos

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
102	6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.33 (d, J=6.3Hz, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.18 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.01 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (dd, J= 1.9Hz, 8.2Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 486.226, calculado para C ₂₆ H ₂₈ N ₇ O ₃ (M+H ⁺): 486.2248 Usando la Preparación 155, Preparación 26 y el método de purificación F.	0.007
103	6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.34 (d, J=6.3Hz, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.18 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 1.9Hz, 8.2Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.9 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 500.2389, calculado para C ₂₇ H ₃₀ N ₇ O ₃ (M+H ⁺): 500.2405 Usando la Preparación 156, Preparación 26 y el método de purificación F.	0.002
104	N-(2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 2.46 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.71 (t, J = 5.68Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.27 (t, J = 5.68Hz, 2H), 6.52 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.99 (br s, 1H, NH), 7.20 (dd, J = 2.21, 8.51 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.73 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₅ H ₂₇ ³⁵ ClN ₇ O (M+H ⁺) 476.1960, encontrado 476.1949 Usando la Preparación 157, Preparación 124 y el método de purificación O.	0.083
105	N-(2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 0.29 (m, 2H), 0.43 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.08 (d, J = 6.62Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). HRMS calculado para C ₂₆ H ₂₇ ³⁵ ClN ₇ (M+H ⁺) 472.2011, encontrado 472.2001 Usando la Preparación 158, Preparación 124 y el método de purificación O seguido por Método P.	0.029

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
106	6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.30 (d, J = 6.31 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.19 (sept, J = 6.31 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₅ H ₂₄ ³⁵ ClN ₆ O ₃ (M+H)+ 491.1593, encontrado 491.1587 Usando la Preparación 162, Preparación 124 y el método de purificación Q.	0.002
107	6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500MHz): δ 1.50 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.84 (d, J = 0.63Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.83Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.95Hz, 1H). HRMS calculado para C ₂₆ H ₂₆ ³⁵ ClN ₆ O ₃ (M+H)+ 505.1750, encontrado 505.1739 Usando la Preparación 140, Preparación 124 y el método de purificación Q.	0.002
108	6-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃): δ 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.18 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.41–7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 470.2294, calculado para C ₂₆ H ₂₈ N ₇ O ₂ (M+H ₊): 470.2299. Usando la Preparación 26, Preparación 162 y el método de purificación F seguido por Método R.	0.002
109	6-(4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-ilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo	¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) d 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.17 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 488.2165, calculado para C ₂₄ H ₂₆ N ₉ O ₃ (M+H ₊): 488.2153. Usando la Preparación 26, Preparación 119 y el método de purificación S.	0.014

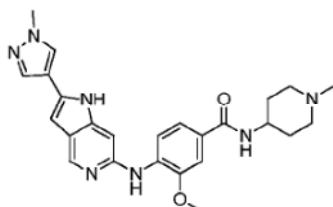
Ejemplo 110

3-Cloro-4-(1-(ciclopentilsulfonil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida



Se disolvió 3-Chloro-N,N-dimethyl-4-(2-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ylamino)ethanone (Ejemplo 127, 25mg, 0.063 mmol) en DMF seco.

- La solución se desgasificó y se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0.1 mL de una solución 1 M en THF, 1 mmol). Después de reacción de 20 minutos, se agregó cloruro de ciclopentil sulfonilo (17 mg, 0.1 mmol) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 5% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título como espuma blanca (6mg, 18%). ^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.97 (s, 6H), 3.11 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.33 (dd, J =2Hz, 8.6Hz, 1H), 7.48 (d, J =2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (d, J =8.6Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.7 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 527.1621, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 527.1627. MPS1 IC_{50} (μM): 0.092
- Ejemplo 111 3-Metoxi-4-((2-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ylamino)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)ethanona.



Método Y

- Se agitó 6-(2-metoxi-4-(1-methylpiperidin-4-ylcarbamoyl)fenilamino)-2-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (Ejemplo 1, 15mg, 0.027 mmol) en TFA (268mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH y se filtró a través de una columna Isolute Flash NH_2 SPE. La solución se concentró entonces bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 10% de MeOH/ NH_3 ac 10/1 en DCM para producir el producto del título como un sólido blanco (12mg, 97%). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1.71 (qd, J =12.6, 3.7Hz, 2H), 1.94–2.00 (m, 2H), 2.14–2.21 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.90–2.96 (m, 2H), 3.87–3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.60 (d, J =0.7Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.45 (dd, J =8.4, 1.9Hz, 1H), 7.50 (d, J =1.9Hz, 1H), 7.67 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.43 (d, J =0.7Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 460.2463, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 460.2455. MPS1 IC_{50} (μM): 0.042
- Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método Y (Ejemplo 111) anterior usando el precursor apropiado a temperatura ambiente entre durante 30 minutos hasta 3 horas. Los residuos de reacción crudos se purificaron como más arriba y/o de acuerdo con uno de los Métodos siguientes

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con 1–10% MeOH/ NH_3 ac 10/1 en DCM.

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC_{50} (μM)

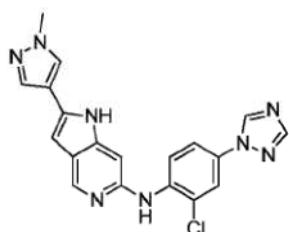
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
112	N-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.94 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.56 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 5.0Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.0, 1.6Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.8Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 321.1452, calculado para C ₁₇ H ₁₇ N ₆ O [M+H] ⁺ : 321.1458. Usando el Ejemplo 2.	0.021
113	N,N-Dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-3-(trifluorometoxi)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.09 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.61 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.10 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.0Hz, 1H), 7.40–7.42 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.44 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 445.1604, calculado para C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 445.1594. Usando el Ejemplo 3.	0.068
114	4-Metoxi-N,N-dimetil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.06 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.54 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.02 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 391.1884, calculado para C ₂₁ H ₂₃ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 391.1877. Usando el Ejemplo 4.	0.497
115	(3-Metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona-S,S-dióxido	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.21–3.26 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.09–4.15 (m, 4H), 6.61 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.9Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.16 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.42 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 481.01639, calculado para C ₂₃ H ₂₅ N ₆ O ₄ S [M+H] ⁺ : 481.1653. Usando el Ejemplo 5 y el método de purificación A.	0.007

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
116	N-(2-Metoxi-4-(tiomorfolinometil)fenil)-2-(1- metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2- c]piridin-6-amino-S,S-dióxido	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 2.98–3.02 (m, 4H), 3.11–3.15 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.57 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.03 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.34 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 467.1852, calculado para C ₂₃ H ₂₇ N ₆ O ₃ S [M+H] ⁺ : 467.1860. Usando el Ejemplo 6 y el método de purificación A.	0.010
117	3-Cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2- c]piridin-6-ilamino)bencenosulfonamida	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 2.68 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.67 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.19 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 431.1042, calculado para C ₁₉ H ₂₀ ClN ₆ O ₂ S [M+H] ⁺ : 431.1051. Usando el Ejemplo 8.	0.026
118	(3-Metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(morfolino)m etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.66–3.76 (m, 8H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.58 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.8Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 433.1975, calculado para C ₂₃ H ₂₅ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 433.1983. Usando el Ejemplo 10.	0.012
119	3-Metoxi-N-(2-metoxietil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.40 (s, 3H), 3.57–3.59 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.58 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.06 (t, J = 0.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 1.9Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.41 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 421.1985, calculado para C ₂₂ H ₂₅ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 421.1983. Usando el Ejemplo 11.	0.019
120	(3-Metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.35 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95–4.03 (m, 1H), 4.25–4.40 (m, 3H), 4.58–4.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 433.1980, calculado para C ₂₃ H ₂₅ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 433.1983. Usando el Ejemplo 12.	0.007

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
121	3,5-Dicloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.10 (br s, 3H), 3.12 (br s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.57 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.60 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.85 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 429.0986, calculado para C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₆ O [M+H] ⁺ : 429.0992. Usando el Ejemplo 13.	0.091
122	N-(2-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.95 (s, 3H), 6.60 (d, J = 0.9Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.5Hz, 1H), 7.00 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.18–7.23 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.39 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 324.1007, calculado para C ₁₇ H ₁₅ ClN ₅ [M+H] ⁺ : 324.1010. Usando el Ejemplo 14.	0.078
123	N-(2-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 404.1377, calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClN ₇ [M+H] ⁺ : 404.1385. Usando el Ejemplo 15.	0.018
124	N-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.57 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.61 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.05 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.59–7.60 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 1.5, 0.9Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.42 (d, J = 0.9Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 404.1376, calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClN ₇ [M+H] ⁺ : 404.1385. Usando el Ejemplo 16.	0.052

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (µM)
125	N-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.09 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H). ESI-HRMS (Método B) Encontrado 404.1373, calculado para C ₂₁ H ₁₉ CIN ₇ [M+H] ⁺ : 404.1385. Usando el Ejemplo 17.	0.004
126	N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 8.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 350.1620, calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ : 350.1612. Usando la Preparación 55.	0.026
127	3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.08 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.44 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 395.1370, calculado para C ₂₀ H ₂₀ CIN ₆ O [M+H] ⁺ : 395.1382. Usando el Ejemplo 7.	0.014
128	3-metoxi-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.11 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.06–7.09 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 391.1873, calculado para C ₂₁ H ₂₃ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 391.1877. Usando el Ejemplo 61.	0.024

Ejemplo 129 N-(2-Cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin- 6-amina



5 Método Z

Se agitó 6-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin- 1-carboxilato de tert-butilo (Ejemplo 26, 16mg, 0.033 mmol) en 2 mL de TFA al 50% en diclorometano durante 2 horas. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se recogió en diclorometano (10 mL) y solución saturada de bicarbonato (5 mL). Se recolectó la solución de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se retiró in vacuo y el residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con diclorometano: acetato de etilo:trietilamina (20:5:1) para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (4.5 mg, 35.3%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.9 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.38 (s, br, 1H), 7.68 (dd, J= 2.3Hz, 9.1Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (d, J= 5Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.43 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 391.1203, calculado para C₁₉H₁₅CIN₈ [M+H]⁺: 391.1208

15 MPS1 IC₅₀ (μM): 0.055

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método Z (Ejemplo 129) anterior usando el precursor apropiado a temperatura ambiente entre durante 30 minutos hasta 3 horas. Los residuos de reacción crudos se purificaron como más arriba y/o de acuerdo con uno de los siguientes Métodos:

Método A: Trituración con éter.

20 Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo:metanol: trietilamina (10:1:1) seguido por trituración con éter.

Método C: Columna Isolute Flash NH₂ SPE eluyendo con 50% metanol en diclorometano seguido por trituración con éter o éter/hexano.

25 Método D: Columna Isolute Flash NH₂ SPE eluyendo con 50% metanol en diclorometano seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo:metanol:trietilamina (10:1:0.5).

Método E: Columna Si-carbonato Isolute eluyendo con metanol seguido por TLC preparativa eluyendo con 95% EtOAc/DCM.

Método F: Columna Si-carbonato – eluyendo con metanol seguido por trituración con éter.

30 Método G: Columna de Si-carbonato Isolute eluyendo con metanol seguido por TLC preparativa eluyendo con EtOAc/Hexano 80/20.

Método H: Columna de Si-carbonato Isolute eluyendo con metanol.

Método I: Manipular usando EtOAc en lugar de DCM seguido por trituración con éter.

Método J: Tras la eliminación del solvente de la reacción, el residuo se purificó usando una columna SCX eluyendo con amoniaco 0.1–0.5–1M en MeOH seguido por trituración con DCM.

35 Método K: Manipular usando EtOAc en lugar de DCM seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo/ hexano/trietilamina (10/10/2).

Método L: HPLC preparativa eluyendo con 1/1 acetona/ciclohexano

Método M: Manipular usando EtOAc en lugar de DCM seguido por trituración con EtOAc.

Método N: Columna de Si–carbonato Isolute eluyendo con metanol seguido por TLC preparativa eluyendo con 7% MeOH en EtOAc.

Método O: Manipular usando EtOAc seguido por TLC preparativa eluyendo con 10/1 EtOAc/amoníaco 2M en MeOH a 20/1 EtOH/amoníaco 2M en MeOH.

5 Método P: Columna Isolute Flash NH₂ SPE eluyendo con MeOH.

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
130	N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.88 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.3 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 342.0958 calculado para C ₁₉ H ₁₅ ClN ₈ [M+H] ⁺ : 342.0916 Usando el Ejemplo 27 y el método de purificación A.	0.51
131	N-(2-Cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.18 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.6 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 402.0729, calculado para C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ S[M+H] ⁺ : 342.0786 Usando el Ejemplo 28 y el método de purificación A.	0.024
132	N-(2-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 3.94 (s, 3H), 6.44 (t, J=74Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (dd, J=2.7Hz, 9Hz, 1H), 7.2 (d, J= 2.7Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 390.0935, calculado para C ₁₈ H ₁₅ ClF ₂ N ₅ O [M+H] ⁺ : 390.0928 Usando el Ejemplo 29 y el método de purificación A.	0.288

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
133	3-Metoxi-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.78 (d, J=4.5Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.15 (s, br, 1H), 8.26 (s, br, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.4 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 377.1232 calculado para C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 377.1235 Usando el Ejemplo 30 y el método de purificación B.	0.027
134	3-Cloro-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.16 (d, J=5Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.1 (q, br, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.7 (dd, J= 2Hz, 8.1Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.3 (s, br, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.5 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 381.0713 calculado para C ₁₉ H ₁₇ ClN ₆ O [M+H] ⁺ : 381.0711. Usando el Ejemplo 31 y el método de purificación C.	0.020
135	2-(4-(6-(2,4-Dimetoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-N,N-dimetilacetamida	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.86 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.62 (d, J= 2.7Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.7Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.2 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 421.1959 calculado para C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 421.1983 Usando el Ejemplo 69 y el método de purificación C.	0.821
136	1-(3-cloro-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)pirrolidin-2-ona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₅ -DMSO): δ 2.04 (m, 2H), 2.47 (t, J= 8.3Hz, 2H), 3.82 (t, J= 7Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.42 (d, J=9Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.9 (d, J=9Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.35(s, 1H), 11.35 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 407.1371 calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O [M+H] ⁺ : 407.1382 Usando el Ejemplo 32 y el método de purificación C.	0.018

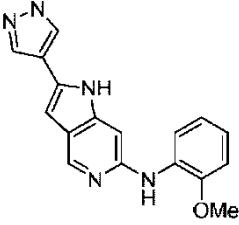
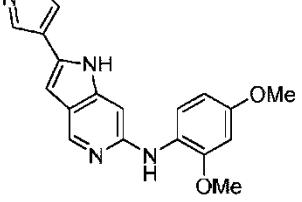
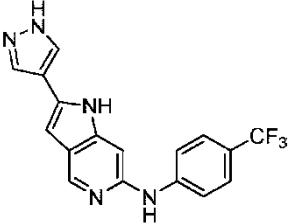
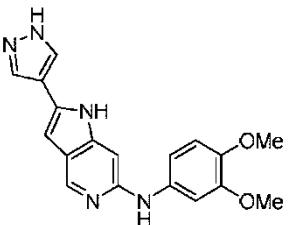
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
137	N-(2-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.68 (t, J=3.3Hz, 4H), 2.43 (s, br, 4H), 3.5 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.8 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.25 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 403.2236 calculado para C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 403.2241 Usando el Ejemplo 33 y el método de purificación C	0.025
138	N-(2-metoxi-4-((metilamino)methyl)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.15 (s, br, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.8 (d, J=8Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.95 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.2 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 363.1924, calculado para C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O [M+H] ⁺ : 363.1928. Usando el Ejemplo 34 y el método de purificación C.	0.031
139	N-(4-((dimetilamino)methyl)-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.35 (s, br, 6H), 3.6 (s, br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 11.25 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 377.2078, calculado para C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O [M+H] ⁺ : 377.2084 Usando el Ejemplo 35 y el método de purificación D.	0.055
140	N-(4-(Aminometil)-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.66 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.8 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.9 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.25 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 371.1594, calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O [M+H] ⁺ : 371.1591 Usando la Preparación 131 y el método de purificación C.	0.043

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
141	2-(3-(2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenoxi)acetonitrilo	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.89 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.51 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.3 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 345.1984, calculado para C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O [M+H] ⁺ : 345.1983 Usando el Ejemplo 36 y el método de purificación C.	0.132
142	(3-Cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.22 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.23 (m, 4H), 4.5 (s, br., 1H), 6.57 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.1Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.55 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 437.1757, calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 437.1772 Usando el Ejemplo 37 y el método de purificación C.	0.010
143	(3-Cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.22 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.23 (m, 4H), 4.5 (s, br., 1H), 6.57 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.1Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.55 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 437.1757, calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 437.1772 Usando el Ejemplo 38 y el método de purificación C.	0.006
144	3-Cloro-N-etyl-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.1 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.37 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 11.45 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 409.1537 calculado para C ₂₁ H ₂₁ ClN ₆ O [M+H] ⁺ : 409.1538 Usando el Ejemplo 39 y el método de purificación C.	0.011

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
145	(3-Cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.83(s, br, 4H), 3.45 (s, br, 4H), 3.89(s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 11.5 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 421.1535 calculado para C ₂₂ H ₂₁ CIN ₆ O [M+H] ⁺ : 421.1538 Usando el Ejemplo 40 y el método de purificación C.	0.012
146	(3-Cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-metipiperazin-1-il) metanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.16 (s, 3H), 2.31 (s, br, 4H), 3.5 (s, br, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.42(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 11.5 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 450.1888 calculado para C ₂₃ H ₂₄ CIN ₇ O [M+H] ⁺ : 450.1881 Usando el Ejemplo 41 y el método de purificación C.	0.020
147	(3-Cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.46(s,br, 2H), 1.85 (s, br, 2H), 3.26 (s, br, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.46 (s, br,1H), 3.9 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (d, J= 1.9Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 11.5 (s, 1H).ESI-HRMS (Método D) Encontrado 465.1789 calculado para C ₂₄ H ₂₅ CIN ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 465.18 Usando el Ejemplo 42 y el método de purificación C.	0.012
148	(3-Cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.35 (m, 2H), 1.75 (s, br, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.32 (t, J=7Hz, 1H), 2.9 (s, br, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.05 (s, br, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.43 (d, J=2Hz,1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 11.45 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 478.2099, calculado para C ₂₅ H ₂₈ CIN ₇ O [M+H] ⁺ : 478.2117 Usando el Ejemplo 43 y el método de purificación C.	0.020

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
149	N-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.87 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.44(d, J=1.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.45 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 404.1375 calculado para C ₂₁ H ₁₈ CIN ₇ [M+H] ⁺ : 404.1385 Usando el Ejemplo 44 y el método de purificación C.	0.022
150	N-(2-Cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.38 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.45 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 435.1159 calculado para C ₂₂ H ₁₉ CIN ₆ S [M+H] ⁺ : 435.1153 Usando el Ejemplo 45 y el método de purificación C.	0.114
151	N-(2-Cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.89 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.7 (d, J=2.2Hz 1H), 7.9 (s, 1H), 8.12 (d, J= 10Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.46 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 431.1315 calculado para C ₂₃ H ₁₉ CIN ₆ O [M+H] ⁺ : 431.1312 Usando el Ejemplo 46 y el método de purificación C.	0.182
152	N-(2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.34 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8 (s, 1H), 8.09(d, J=8.6Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 11.4 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 418.1531 calculado para C ₂₂ H ₂₀ CIN ₇ [M+H] ⁺ : 418.1541 Usando el Ejemplo 47 y el método de purificación C.	0.005
153	(3-Cloro-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.90 (s, 3H), 4.60 (br s, 4H), 6.59 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 11.52 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 465.1006; calculado para C ₂₁ H ₁₇ ClF ₂ N ₆ ONa [M+Na] ⁺ : 465.1013. Usando el Ejemplo 50 y el método de purificación E.	0.021

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
154	N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.18 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (br s, 2H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 388.0620, calculado para C ₁₇ H ₁₅ CIN ₅ O ₂ S [M+H] ⁺ : 388.0629. Usando la Preparación 164 y el método de purificación F.	0.002
155	N-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.74 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.8, 10.1 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.14 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 338.1407, calculado para C ₁₈ H ₁₇ FN ₅ O [M+H] ⁺ : 338.1412. Usando el Ejemplo 56 y el método de purificación C.	0.053
156	N-(2-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 11.41 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 388.1387, calculado para C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₅ O [M+H] ⁺ : 388.1380. Usando el Ejemplo 57 y el método de purificación G.	0.164
157	N-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.70 (td, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 6.5, 8.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.22 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 338.1408, calculado para C ₁₈ H ₁₇ FN ₅ O [M+H] ⁺ : 338.1412. Usando el Ejemplo 58 y el método de purificación H.	0.119
158	N-(4-Metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d4-MeOH, 500MHz): δ 3.80 (s, 3H), 6.57 (d, J=0.95Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.97 (br s, 2H), 8.28 (d, J=0.95Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 306.1375, calculado para C ₁₇ H ₁₆ N ₅ O [M+H] ⁺ : 306.1349. Usando la Preparación 35 y el método de purificación I.	0.035

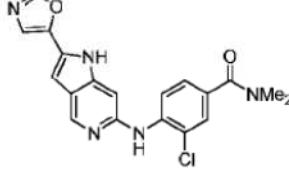
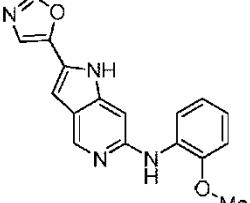
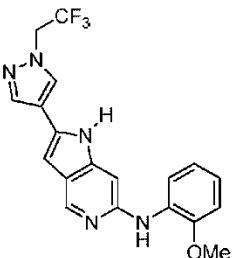
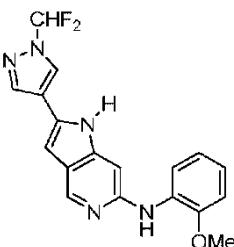
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
159	N-(2-Metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	 ¹ H-RMN (d ₄ -MeOH, 500MHz): δ 3.92 (s, 3H), 6.61 (d, J=0.95Hz, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 7.00–7.03 (m, 2H), 7.51 (dd, J=1.89, 7.57Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 8.35 (d, J=0.95Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 307.1384, calculado para C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O [M+2H]2+: 307.1422 Usando la Preparación 40 y el método de purificación I.	0.017
160	N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	 ¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.47–6.51 (m, 2H), 6.62 (d, J=2.52Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H, NH), 12.95 (br s, 1H, NH). ESI-HRMS Encontrado 336.1456, calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O ₂ [M+H]+: 336.1455 Usando la Preparación 41 y el método de purificación I.	0.019
161	2-(1H-Pirazol-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	 ¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 6.57 (d, J=0.95Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.32 (br s, 1H, NH), 13.00 (br s, 1H, NH). ¹⁹ F-RMN (CDCl ₃): δ –59.34. ESI-HRMS Encontrado 344.1112, calculado para C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₅ [M+H]+: 344.1118 Usando la Preparación 42 y el método de purificación I.	1.065
162	N-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	 ¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.21, 8.51 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.52Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.11 (br s, 1H, NH), 12.96 (br s, 1H, NH). ESI-HRMS Encontrado 336.1468, calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O ₂ [M+H]+: 336.1455 Usando la Preparación 43 y el método de purificación I.	0.024

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
163	N-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 3.76 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.89 (dd, J=2.84, 8.83Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.84Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.15 (br s, 1H, NH), 12.96 (br s, 1H, NH). ESI-HRMS Encontrado 340.0971, calculado para C ₁₇ H ₁₅ CIN ₅ O [M+H]+: 340.0960. Usando la Preparación 44 y el método de purificación I.	0.012
164	2-(1H-Pirazol-4-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 6.56 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09 (t, J=7.88Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.57Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (dd, J=1.58, 7.88Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.20Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.32 (br s, 1H, NH), 12.99 (br s, 1H, NH). ¹⁹ F-RMN (d ₆ -DMSO): δ -59.50. ESI-HRMS Encontrado 344.1124, calculado para C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₅ [M+H]+: 344.1118 Usando la Preparación 45 y el método de purificación I.	0.512
165	N-(2-Etoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 1.40 (t, J=6.94Hz, 3H), 4.11 (q, J=6.94Hz, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.79–6.89 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.97 (dd, J=1.58, 7.88Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (dd, J=1.89, 7.88Hz, 1H) sobre 7.93 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.23 (br s, 1H, NH), 12.98 (br s, 1H, NH). ESI-HRMS Encontrado 321.1541, calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O [M+H]+: 321.1579 Usando la Preparación 46 y el método de purificación I.	0.017
166	N-(2-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 1.64 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.20 (s, 3H sobre m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.51 (dd, J=2.52, 8.83Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.52Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.51 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H, NH), 12.95 (br s, 1H, NH). ESI-HRMS Encontrado 419.2194, calculado para C ₂₃ H ₂₇ N ₆ O [M+H]+: 419.2190 Usando la Preparación 48 y el método de purificación I.	0.007

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
167	4-(2-(1H-Pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibencenosulfonamida	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 2.57 (s, 6H), 6.59 (d, J=0.95Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.37 (s, 1H, NH), 13.01 (br s, 1H, NH). ESI-HRMS: Encontrado 383.1293, calculado para C ₁₈ H ₁₉ N ₆ O ₂ S [M+H] ⁺ : 383.1285 Usando la Preparación 47 y el método de purificación I.	0.017
168	4-(2-(1H-Pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.11 (s, 6H), 6.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.96 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 0.6 Hz, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 347.1631, calculado para C ₁₉ H ₁₉ N ₆ O [M+H] ⁺ : 347.1615. Usando la Preparación 49 y el método de purificación J.	0.011
169	1-(4-(4-(2-(1H-Pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 2.16 (s, 3H), 3.10 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (br s, 2H), 8.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 402.2026; calculado para C ₂₂ H ₂₄ N ₇ O [M+H] ⁺ : 402.2037. Usando la Preparación 50 y el método de purificación J.	0.080
170	N-(4-(2-Metoxietoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.31 (s, 3H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 12.97 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 350.1615; calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ : 350.1612. Usando la Preparación 51 y el método de purificación J.	0.009
171	N-(4-(Morfolinometil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2.34 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.52 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 12.97 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 375.1942; calculado para C ₂₁ H ₂₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 375.1928. Usando la Preparación 52 y el método de purificación J.	0.009

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
172	N-(2-Metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.49 (d, J=0.95Hz, 1H), 6.81–6.89 (m, 2H), 6.93 (dd, J=7.88, 1.58Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.04–8.08 (s sobre dd, 2H), 8.36 (s, 1H), 11.23 (br s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 320.1522, calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O [M+H] ⁺ : 320.1506 Usando el Ejemplo 59 y el método de purificación I.	0.085
173	N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 2.36 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 5.3 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 430.1769, calculado para C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 430.1754 Usando el Ejemplo 101 y el método de purificación K.	0.207
174	N-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 5.22 (s, 2H), 6.25 (d, J = 2Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.3 (s, 1H), 13 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 355.1548, calculado para C ₂₀ H ₁₈ N ₇ [M+H] ⁺ : 355.1545 Usando la Preparación 36 y el método de purificación J.	0.012
175	2-(1H-Pirazol-4-il)-N-(4-(tiomorfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina-S,S-dióxido	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2.81 (m, br, 4H), 3.04 (m, br, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (br, s, 1H), 8.15 (br, s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.3 (s, 1H), 13 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 422.1535, calculado para C ₂₁ H ₂₃ N ₆ O ₂ S [M+H] ⁺ : 422.1525 Usando la Preparación 37 y el método de purificación J.	0.004

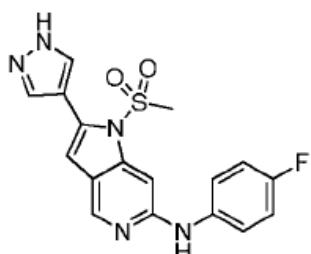
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
176	N-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2.49 (br s, 4H), 2.68 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.02 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.1 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 12.96 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 404.1976, calculado para C ₂₂ H ₂₅ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ : 404.1961 Usando la Preparación 38 y el método de purificación J.	0.030
177	4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino) benzonitrilo	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.3 (brs, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 13 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 300.1121, calculado para C ₁₇ H ₁₂ N ₆ [M+H] ⁺ : 300.1123 Usando la Preparación 39 y el método de purificación J.	0.150
178	3-Cloro-4-(3-cloro-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 2.97 (s, 6H), 7.14 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.16 (br s, 1H, NH). HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₅ O ₄ (M+H) ⁺ 416.0676, encontrado 416.0668 Usando el Ejemplo 95 y el método de purificación L.	0.003
179	(3-Metoxi-4-(2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 3.22 (s, 3H), 3.83 (s, v br, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.19 (s, v br, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.50 (s, v br, 2H), 6.82 d, J = 0.95Hz, 1H), 7.16 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H, NH), 8.33 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 11.80 (s, 1H, NH). HRMS calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₅ O ₄ (M+H) ⁺ 420.1666, encontrado 420.1663 Usando el Ejemplo 97 y el método de purificación I.	0.003

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
180	3-Cloro-N, N-dimetil-4-(2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona 	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 2.98 (s, 6H), 6.84 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.86 (br s, 1H, NH). HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₇ CIN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 382.1065, encontrado 382.1063 Usando el Ejemplo 98 y el método de purificación M.	0.005
181	N-(2-Metoxifenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 3.86 (s, 3H), 6.78 (d, J = 0.95Hz, 1H), 6.84–6.91 (m, 2H), 6.96 (t, J = 0.95Hz, 1H), 6.98–7.01 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H, NH), 8.04–8.07 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 11.65 (br s, 1H, NH). HRMS calculado para C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 307.1190, encontrado 307.1186 Usando el Ejemplo 96 y el método de purificación A.	0.025
182	N-(2-Metoxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (d ₆ -acetona, 500MHz): δ 3.90 (s, 3H), 5.11 (q, J = 8.83Hz, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.81–6.93 (m, 2H), 6.96–7.00 (m, 2H), 7.21 (br s, 0.4H, NH), 8.02 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.14 (t of d, J = 1.89, 7.88Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.53 (br s, 0.4H, NH). Las señales de NH parciales se deben al intercambio con la d ₆ -acetona. ¹⁹ F-RMN (d ₆ -acetona, 470.385MHz): -72.25. ESI-HRMS Encontrado 388.1369, calculado para C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O (M+H ⁺): 388.1380. Usando el Ejemplo 99 y el método de purificación A.	0.049
183	2-(1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 	¹ H-RMN (d ₆ -acetona, 500MHz): δ 3–90 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.83–6.93 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.88Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.25 (br s, 0.5H, NH), 7.68 (t, J = 59.9Hz, 1H), 8.15, (t of d, J = 1.58, 7.88Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.58 (br s, 0.5H, NH). Las señales de NH parciales surgen del intercambio con la d ₆ -acetona. ¹⁹ F-RMN (d ₆ -acetona, 470.385MHz): -95.39. ESI-HRMS Encontrado 356.1322, calculado para C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₅ O (M+H ⁺): 356.1318. Usando el Ejemplo 100 y el método de purificación A.	0.482

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μM)
184	N-(2-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.84 (s, 1H-3H), 3.89 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.35 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 404.1375; calculado para C ₂₁ H ₁₉ CIN ₇ (M+H) ⁺ : 404.1385. Usando el Ejemplo 62 y el método de purificación N.	0.548
185	N-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (CD ₃ OD, 500MHz): δ 3.74 (s, 3H), 6.92 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.89Hz, 1H)), 7.71 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). ESI-HRMS calculado para C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ CIN ₆ O ₁₆ (M+H) ⁺ 391.1069, encontrado 391.1060 Usando el Ejemplo 91 y el método de purificación O.	0.005
186	N-(2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO, 500MHz): δ 2.34 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.81 (d J = 0.95Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.07 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.21, 8.51Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.51Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H), 8.53 (d, J = 0.95Hz, 1H), 11.9 (v br s, 1H, NH). HRMS calculado para C ₂₁ H ₁₈ ³⁵ CIN ₆ O (M+H) ⁺ 405.1225, encontrado 405.1214 Usando el Ejemplo 107 y el método de purificación P.	0.001

Ejemplo 187

N-(4-fluorofenil)-1-(metisulfonil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina



5

Se agregó hidróxido de sodio acuoso (127 μL, 1 M, 0.127 mmol) a una solución de 4-(6-(4-fluorofenilamino)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (Preparación 53, 20 mg, 0.042 mmol) (mezclada con un poco de 4-(6-cloro-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-

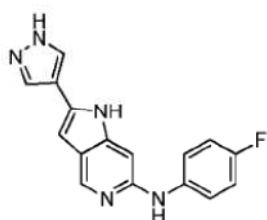
carboxilato de tert-butilo) en EtOH (339 μ L). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 40°C. La mezcla de reacción se filtró sobre columna de SCX-2 y luego se purificó usando TLC preparativa eluyendo con DCM/MeOH, 95/5 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg, 20 %). 1 H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3.02 (s, 3H), 6.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.00–7.07 (m, 2H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.51 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 372.0936, calculado para C₁₇H₁₅FN₅O₂S [M+H]⁺: 372.0925. MPS1 IC₅₀ (μ M): 6.43

5

Ejemplo 188

N-(4-fluorofenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina

10



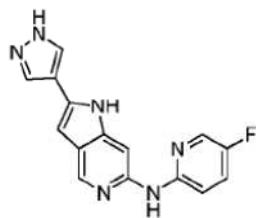
Se agregó DBU (2 μ L, 0.016 mmol) a una solución de N-(4-fluorofenil)-1-(metisulfonil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina (Ejemplo 187, 3 mg, 8.08 mmol) en DMF (54 μ L). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50°C y durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó entonces usando TLC preparativa eluyendo con DCM/MeOH, 90/10 para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón (2 mg, 84 %). 1 H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 6.60 (d, J = 0.9 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.26–7.32 (m, 2H), 8.00 (br s, 2H), 8.34 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 294.1158, calculado para C₁₆H₁₃FN₅ [M+H]⁺: 294.1150. MPS1 IC₅₀ (μ M): 0.140

15

Ejemplo 189

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina

20



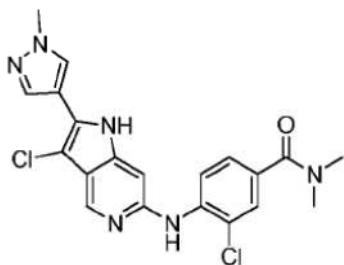
Se agregó DBU (10.8 μ L, 0.072 mmol) a una solución de 4-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1-(metisulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (Preparación 54, 17 mg, 0.036 mmol) en DMF (240 μ L). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50°C y durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue entonces purificado usando TLC preparativa eluyendo con 5% MeOH/NH₃ ac 10/1 en DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg, 24 %). 1 H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 6.66 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.03 (br s, 2H), 8.07–8.09 (m, 1H), 8.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H). ESI-HRMS Encontrado 295.1103, calculado para C₁₅H₁₂FN₆ [M+H]⁺: 295.1102. MPS1 IC₅₀ (μ M): 0.1586

30

Ejemplo 190

3-Cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida

35



Método NCS

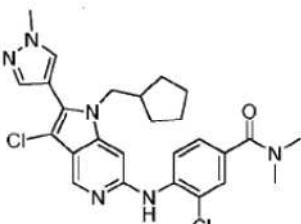
Se agregó NCS (8.6mg, 0.065 mmol) a una solución de 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona (Ejemplo 127, 14mg, 0.043 mmol) en DMF (130 μ L). La mezcla de reacción

5 se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró en una columna de SCX-2 y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel de Biotage eluyendo con DCM/EtOH 99/1 a 90/10 para dar el producto del título como un sólido color marrón (8mg, 54%). 1 H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3.10 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). ESI-HRMS Encontrado 429.0995, calculado para C₂₀H₁₉Cl₂N₆O [M+H]⁺: 429.0992. MPS1 IC₅₀ (μ M): 0.0084

10 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método de NCS (Ejemplo 190) de más arriba usando el precursor apropiado a temperatura ambiente. Los residuos de reacción crudos se purificaron como más arriba de acuerdo con una de los siguientes Métodos:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con metanol al 3% en acetato de etilo.

15 Método B: El residuo se disolvió en metanol y se pasó a través de una columna Si-carbonato Isolute lavando con MeOH. El producto obtenido se disolvió en MeOH y se cargó en una placa de TLC preparativa eluyendo con MeOH al 2% en acetato de etilo/DCM (85/15).

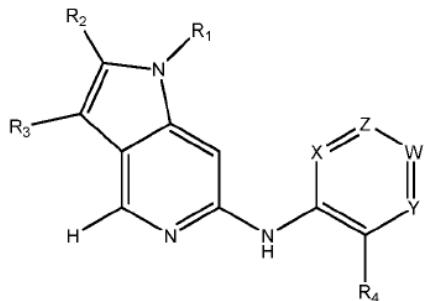
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC ₅₀ (μ M)
191	3-Cloro-4-(3-cloro-1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida 	1 H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): δ 1.08–1.18 (m, 2H), 1.45–1.63 (m, 6H), 2.18–2.28 (m, 1H), 3.11 (s, 6H), 4.04 (d, J = 7.6Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.92 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.62 (d, J = 0.9Hz, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 511.1770, calculado para C ₂₆ H ₂₉ Cl ₂ N ₆ O (M+H) ⁺ : 511.1774. Usando el Ejemplo 64.	0.097

192	3-Cloro-4-(3-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	<p>¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.18–0.22 (m, 2H), 0.52–0.56 (m, 2H), 1.03–1.11 (m, 1H), 3.11 (s, 6H), 4.01 (d, J = 6.3Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 483.1459, calculado para C₂₄H₂₅Cl₂N₆O (M+H⁺): 483.1461.</p> <p>Usando el Ejemplo 66.</p>	0.053
193	3-Cloro-N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	<p>¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 4.01 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.95–7.00 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 358.0615, calculado para C₁₇H₁₄Cl₂N₅ (M+H⁺): 358.0621.</p> <p>Usando el Ejemplo 122.</p>	0.421
194	3-Cloro-N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	<p>¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.1Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); ESI-HRMS (Método B) Encontrado 438.0986, calculado para C₂₁H₁₈Cl₂N₇ (M+H⁺): 438.0995.</p> <p>Usando el Ejemplo 123.</p>	0.128
195	(3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	<p>¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3.32 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 7.2(s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H); ESI-HRMS (Método D) Encontrado 471.1092, calculado para C₂₂H₂₀Cl₂N₆O₂ (M+H⁺): 471.1098</p> <p>Usando el Ejemplo 142 y el método de purificación A.</p>	0.021

196	(3-Cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD): δ 3.24 (s, br, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.1 (s, br, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.41(dd, J = 2.1Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H); ESI-HRMS Encontrado 519.0761, calculado para C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₃ S (M+H ⁺): 519.0767 Usando el Ejemplo 143 y el método de purificación A.	0.009
197	3-Cloro-N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.20 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). ESI-HRMS: Encontrado 436.0395; calculado para C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₅ O ₂ S (M+H ⁺): 436.0396. Usando el Ejemplo 131 y el método de purificación B.	0.069

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en donde:

- 5 R₁ es hidrógeno, (1–5C)alquilo, (1–5C)fluoroalquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaryl–(1–4C)alquilo, –S(O)₂–R^a, –C(O)–R^a, o –C(O)–O–R^a, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, heteroarilo o heteroaryl–(1–4C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaryl–(1–4C)alquilo presente en un grupo sustituyente R₁ es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, o sulfamoilo;
- 10 R₂ es un arilo, aril(1–2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heteroaril(1–2C)alquilo de 5 o 6 miembros, en donde R₂ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o un grupo de la fórmula:

15 L–L⁰–R^b

en donde

L está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-\text{[C}^{\text{R}}\text{R}^{\text{h}}\text{]}_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^g y R^h son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo;

20 L⁰ está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^c), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR^c), C(O)N(R^c), N(R^c)C(O), N(R^c)C(O)N(R^d), SO₂N(R^c), o N(R^c)SO₂, en donde R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

R^b es (1–4C)alquilo, arilo, aril–(1–4C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–4C)alquilo, heteroarilo, heteroaryl–(1–4C)alquilo, heterociclico, o heterociclico–(1–4C)alquilo;

25 y en donde R^b es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, NR^eR^f, (1–5C)alquilo, (1–5C)alcoxi, (1–5C)alcanoilo, (1–5C)sulfonilo o arilo; y en donde R^e y R^f son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–4C)alquilo o (3–6C)cicloalquil–(1–4C)alquilo; o R^e y R^f puede estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, heteroarilo o carbocíclico de 4–7 miembros;

R₃ es H, (1–3C)alquilo, halógeno o CF₃;

30 R₄ es ciano, (1–3C)alquilo, (1–3C)fluoroalquilo, (1–3C)alcoxi, (1–3C)perfluoroalcoxi, halo, (1–3C)alcanoilo, C(O)NRⁱR^j, o S(O)₂NRⁱR^j; en donde Rⁱ y R^j son cada uno seleccionados independientemente de H o (1–3C)alquilo;

X es CH o CR₅;

W, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de N, CH, o CR₅;

35 R₅ es Halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1–6C)alquilo, (2–6C)alquenilo, (2–6C)alquinilo,

o R_5 es un grupo de la fórmula:

$-L^1-L^2-R_7$

en donde

L^1 está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[CR_8R_9]_n-$ en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R_{10}), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₁₀), C(O)N(R_{10}), N(R_{10})C(O), N(R_{10})C(O)N(R_{11}), S(O)₂N(R_{10}), o N(R_{13})SO₂, en donde R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

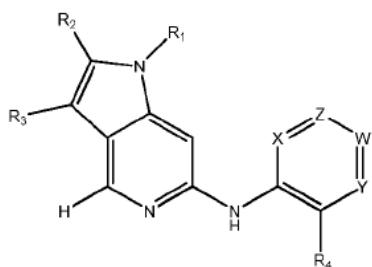
R_7 es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-6C)alquilo, y en donde R_7 es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, oxo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, NR₁₂R₁₃, (1-4C)alcoxi, (1-5C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-5C)alquilo, arilo, aril-(1-5C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico, heterociclico-(1-5C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-5C)alquilo, CONR₁₂R₁₃ y SO₂NR₁₂R₁₃;

R_{12} y R_{13} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o R_{12} y R_{13} pueden estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 4-7 miembros;

o bien W y Z , W e Y o Z y X son ambos CR₅ y los grupos R₅ en los átomos de carbono adyacentes están enlazados de tal manera que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fusionado heterocíclico, heteroarilo o carbocíclico de 4-7 miembros;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en donde:

R_1 , R_2 , R_3 , W , X , Y , y Z son como se definen en la reivindicación 1 y

R_4 es H, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)perfluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo,

C(O)NRⁱR^j, o S(O)₂NRⁱR^j, en donde Rⁱ y R^j son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-3C)alquilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

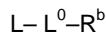
para uso en el tratamiento de una condición proliferativa (tal como cáncer)..

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R_1 es hidrógeno, (1-5C)alquilo, (1-5C)fluoroalquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, arilo, aril-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, -S(O)₂-R^a, -C(O)-R^a, o -C(O)-O-R^a, en donde R^a es (1-5C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heteroarilo o heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1-5C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo presente en un grupo sustituyente R₁ es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, hidroxi o amino; o

en donde R_1 es hidrógeno o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo, y en donde cualquier grupo (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–2C)alquilo es opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, halo, ciano, hidroxi o amino; o

5 en donde R_1 es hidrógeno o $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1–5C)alquilo, (3–6C)cicloalquilo, (3–6C)cicloalquil–(1–2C)alquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_2 es un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, ciano, amino, o un grupo de la fórmula:



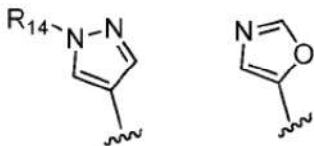
10 en donde

L está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[C(R^gR^h)]_n-$ en la que n es 1 o 2, y R^g y R^h son hidrógeno;

L^0 está ausente o se selecciona de O, SO_2 , $N(R^c)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^c)$, o $SO_2N(R^c)$, en donde R^c se selecciona de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

R^b es (1–4C)alquilo, heteroarilo, o heterociclico–(1–4C)alquilo;

15 y en donde R^b es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, y NR^eR^f ; y en donde R^e y R^f puede estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4–7 miembros; o en donde R_2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene una de las siguientes estructuras:



20 en donde R_{14} es H, metilo o trifluorometilo.

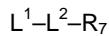
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es H o cloro.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_4 es ciano, (1–3C)alquilo, (1–3C)perfluoroalquilo, (1–3C)alcoxi, (1–3C)perfluoroalcoxi o halo; o

R_4 es cloro de metoxi.

25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X es CH, y W, Y o Z se seleccionan de N, CH o CR_5 , con la condición de que uno de W, Y o Z es CR_5 .

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_5 es Halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, o R_5 es un grupo de fórmula:



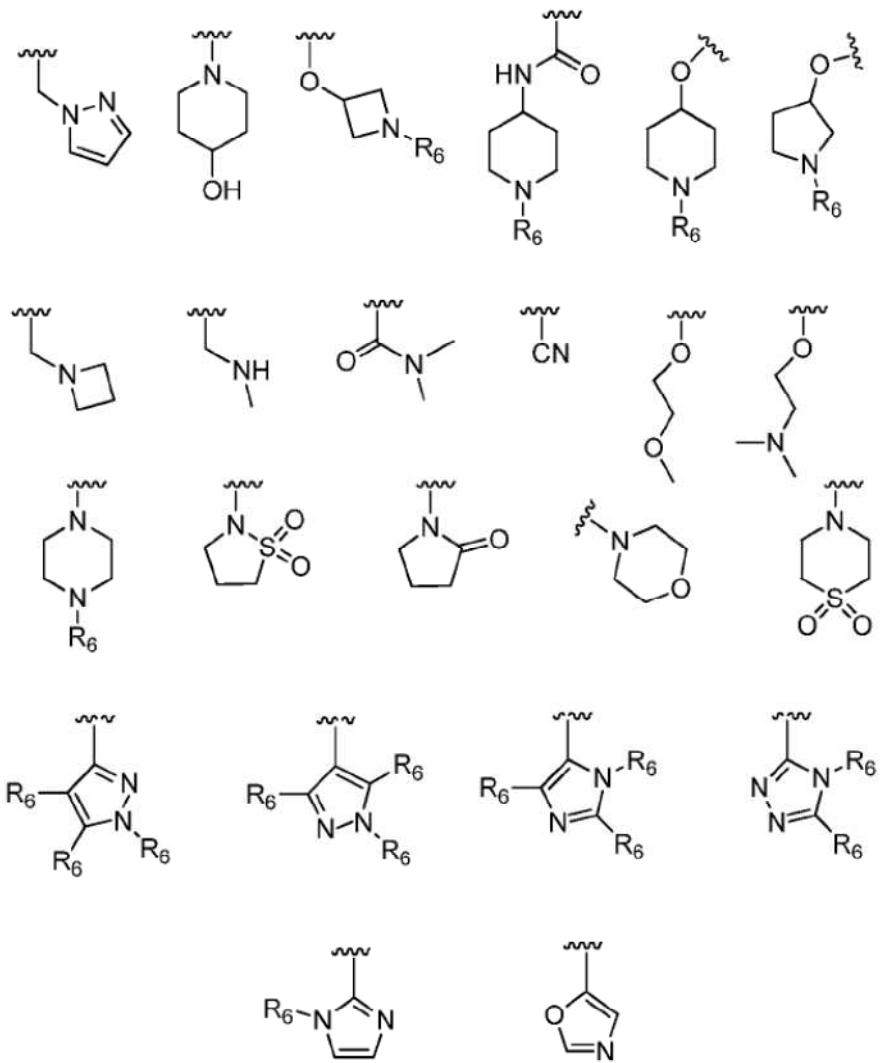
30 en donde

L^1 está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula $-[CR_8R_9]_n-$ en la que n es 1, y R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo;

L^2 está ausente o se selecciona de O, SO_2 , $N(R_{10})$, $C(O)$, $C(O)N(R_{10})$, $N(R_{10})C(O)$, o $S(O)_2N(R_{10})$, o $N(R_{13})SO_2$, en donde R_{10} se selecciona de hidrógeno o (1–2C)alquilo; y

35 R_7 es (1–6C)alquilo, arilo, heteroarilo, heteroaril–(1–6C)alquilo, heterociclico, o heterociclico–(1–6C)alquilo, en donde R_7 es opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, $NR_{12}R_{13}$, (1–4C)alcoxi, (1–5C)alquilo, o (1–5C)alcanoilo; y en donde R_{12} , y R_{13} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1–2C)alquilo; o R_{12} y R_{13} pueden estar enlazados de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4–7 miembros; o

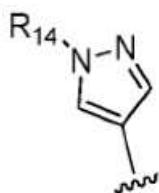
40 R_5 se selecciona de una de las siguientes estructuras:



en donde R_6 se selecciona independientemente del grupo que incluye hidrógeno, (1–5C)alquilo, (3–8C)cicloalquilo, (3–8C)cicloalquil–(1–5C)alquilo, arilo, aril–(1–5C)alquilo, (1–5C)alcanoilo, (1–5C)sulfonilo.

- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R_1 es $-C(O)-O-R^a$, en donde R^a es (1-5C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R_2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura:



en donde R_{14} es metilo.

- 10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R₄ es H, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)perfluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)perfluoroalcoxi o halo.

12. Un compuesto seleccionado de uno cualquiera de los siguientes:

- 6-((4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo ;
- 6-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 5 6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina;
- 6-((2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina;
- 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 15 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 6-((2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 20 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina;
- 25 N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina;
- 6-((2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- (3-cloro-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;
- 30 propil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- etil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 35 metil-6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 6-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- 6-(2-cloro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 40 6-(2-cloro-4-(tiazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(5-metilisoxazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]pyridin-1-carboxilato de tert-butilo;

- 6-((2-cloro-4-(pirazin-2-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de ciclobutilo;
- 5 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de cilcopentilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de isopropilo;
- 10 6-(2-cloro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin- 1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 15 6-(2-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(piridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato;
- 6-(2-cloro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 20 6-((2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin- 1-carboxilato de tert-butilo;
- tert-butil-6-(2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato;
- 25 ciclobutil-6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- ciclobutil-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin- 1-carboxilato;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 30 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de isopropilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 35 6-((2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de cilcopentilo;
- 6-((4-(azetidin-1-carbonil)-2-clorofenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina;
- 40 6-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1- carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino) etanona;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino) etanona;

- N-(2-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 6-(2-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 5 6-(2-cloro-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;
- N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 15 15 N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona;
- tert-butil-6-(2-cloro-4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 20 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de cilcopentilo;
 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona;
 6-(2-cloro-4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 25 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(4-metipiperazin-1-il)metanona;
- 30 30 6-(2-cloro-4-(4-metipiperazin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 (3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona;
- 35 35 (3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 6-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N-etyl-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 40 40 6-(2-cloro-4-(etyl(metil)carbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(S,S-dioxo-tiomorfolino)metanona;

- 6-(2-cloro-4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 3-cloro-N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina; 6-
- 5 amina;
- 3-cloro-N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- N-(2-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- (3-cloro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 10 6-(2-cloro-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 6-(2-clorofenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 15 3-cloro-4-(1-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 3-cloro-4-(1-ciclopentil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 3-cloro-4-(3-cloro-1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 20 3-cloro-4-(3-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 3,5-dicloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 6-(4-(dimetilcarbamoil)-2-(trifluorometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 25 6-(2,6-dicloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-4-(1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de cilcopentilo;
- 30 3-cloro-4-(1-(ciclohexilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 3-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 35 3-cloro-4-(1-(ciclopentilsulfonil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 3-cloro-4-(3-cloro-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 6-(2-metoxifenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)etanona;
- 40 (3-metoxi-4-(2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 6-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;

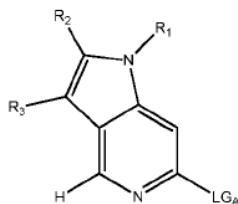
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 2-(3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenoxi)acetonitrilo;
- 5 6-(3-(cianometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-4-(1-(ciclopentilmetilo)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
- 10 N-(4-(aminometil)-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- N-(4-((dimetilamino)metil)-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(4-((dimetilamino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-metoxi-4-((metilamino)metil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 15 6-(4-((tert-butoxicarbonil)metil)amino)metil)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 6-(2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 20 6-((2-cianofenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-((2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- (3-metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 25 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- (3-metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(morpholino)metanona;
- 6-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 6-(2-metoxi-4-(2-metoxietilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-metoxi-4-(morpholina-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- N-(2-metoxifenil)-2-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 35 6-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 6-(2-acetilfenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)bencenosulfonamida;
- 6-(2-cloro-4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 40 6-(2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;

- 2-(4-(6-(2,4-dimetoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 3-cloro-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;
 N-(2-metoxi-4-(tiomorfolinometil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina-S,S-dióxido;
- 5 (3-metoxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona-S,S-dióxido;
- N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-metoxi-N,N-dimetil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 10 N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-3-(trifluorometoxi)etanona
 cloro-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
 3-metoxi-N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
 N-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 15 N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 3-metoxi-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)etanona;
- 20 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 3-metoxi-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
 3-cloro-N,N-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)etanona;
- 25 N-(2,4-dimetoxifenil)-2-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6- amina;
 1-(4-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino) fenil)piperazin-1-il)etanona;
 N-(4-(morfolinometil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 30 N-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 2-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(tiomorfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina-S,S-dióxido;
 4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino) benzonitrilo;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 35 4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibencenosulfonamida;
 N-(2-etoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 4-(2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilamino)-N,N-dimetibenzamida;

- 2-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2,4-dimetoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(2-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
- 5 N-(2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-metoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-fluorofenil)-1-(metisulfonil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 2-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-6-(p-tolilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 2-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(4-fluorofenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina;
 tert-butil-6-(2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 15 6-(2-metoxi-4-(tiomorfolinometil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato-S,S-dióxido de tert-butilo;
 6-(2-metoxi-4-(tiomorfolin-4-carbonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato-S,S-dióxido de tert-butilo;
- 20 tert-butil-6-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 tert-butil-6-(2-metoxi-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 6-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 25 6-((2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 tert-butil-6-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 6-(2-metoxipiridin-3-ilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 6-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 6-(2-metoxifenilamino)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 tert-butil-6-(2-cloro-4-(metisulfonil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 35 6-(2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 tert-butil-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
- 40 tert-butil-6-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato;
 2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 12, para uso en terapia.
14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 12, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un método de síntesis de un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, comprendiendo el método:

a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula A:

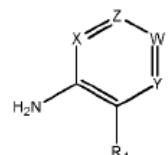


Fórmula A

10

en donde R₁, R₂, y R₃ tienen cada uno uno cualquiera de los significados como se definen en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, y LG_A es un grupo saliente adecuado;

con un intermediario de Fórmula B:



Fórmula B

- 15 en donde R₄, X, Z, W, y Y tienen una cualquiera de las definiciones establecidas en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2; y
- b) opcionalmente después de esto, y si es necesario:
- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o
- 20 iii) formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.