

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 340**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2013 PCT/GB2013/050212**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13114113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2013 E 13703121 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2809670**

54 Título: **Derivados de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina y su uso como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

30.01.2012 GB 201201566

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

11.10.2017

73 Titular/es:

**VERNALIS (R&D) LIMITED (100.0%)
100 Berkshire Place Wharfedale Road, Winnersh
Berkshire RG41 5RD, GB**

72 Inventor/es:

**STOKES, STEPHEN;
GRAHAM, CHRISTOPER JOHN;
RAY, STUART CHRISTOPHER y
STEFANIAK, EMMA JAYNE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 637 340 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 1H-pirrolo[2,3-b]piridina y su uso como inhibidores de quinasa

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina que tienen actividad inhibitoria de la quinasa de puntos de control 1 (CHK1), al uso de dichos compuestos en medicina, en relación con el tratamiento del cáncer, por la inhibición de la proliferación celular aberrante, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos que dañan el ADN y la radiación ionizante son la piedra angular de los regímenes de tratamiento del cáncer actuales. Estas terapias son eficaces, en especial cuando se administran en combinaciones, contra una amplia variedad de neoplasmas y es probable que sigan siendo el tratamiento de referencia para el tratamiento del cáncer para el futuro cercano. Estos agentes, debido a su mecanismo de acción, tienen limitaciones que restringen su eficacia general. Puesto que estos agentes se dirigen al ADN, son eficaces contra cualquier célula, en especial las que se multiplican activamente y por lo tanto carecen de especificidad de células tumorales. La administración normalmente es con la dosis máxima tolerada (DMT) que da como resultado un índice terapéutico estrecho y toxicidad en el tejido normal, en especial los que tienen un componente de células que se dividen activamente, tal como el tracto gastrointestinal, sistema hematológico y otros órganos. La resistencia adquirida o intrínseca puede limitar además la utilidad de estos agentes, haciendo que muchos tumores de pacientes sean refractarios al fármaco. Múltiples mecanismos pueden contribuir a la resistencia adquirida, incluyendo niveles celulares reducidos del fármaco activo (a través de un metabolismo mayor, detoxificación o flujo de salida activo), mayor reparación de ADN, pérdida de p53 o atenuación de la señalización apoptótica.

25 A pesar de inducir daño al ADN a través de mecanismo múltiples (p. ej., inhibición de la topoisomerasa, alquilación directa de ADN o reducción de desoxirribonucleótidos), los agentes quimioterapéuticos citotóxicos que dañan al ADN tales como el cisplatino, irinotecán o gemcitabina, activan los puntos de control del ciclo celular. Los puntos de control del ciclo celular existen para proteger la fidelidad de la multiplicación y división del ADN, y asegurar el tiempo correcto de los sucesos del ciclo celular. Puesto que el ADN no se puede sustituir, estas rutas son críticas en la protección de la integridad genómica y prevención del inicio del cáncer. Los puntos de control existen como fases múltiples del ciclo celular y se pueden activar durante la fase G1-, S o G2 del ciclo celular en respuesta al daño al ADN. Alternativamente, el punto de control mitótico es activado por unión inadecuada del cromosoma a un huso bipolar y existe para asegurar la segregación precisa de cromosomas y proteger contra la aneuploidía. En células de mamíferos, las proteínas efectoras clave son p53 y las quinasas de puntos de control Chk1 y Chk2. Una gran proporción de cánceres humanos son defectuosos para la ruta de p53 en alguna forma, careciendo así de un punto de control funcional G1. Por lo tanto, estos tumores humanos son muy dependientes de las quinasas Chk para protegerlos en respuesta a agresiones que dañan el ADN.

35 Los agentes que dañan el ADN, junto con la radiación ionizante, activan los puntos de control de daño del ADN e inducen la detención del ciclo celular en G1, S o en la transición G2-M. Los sensores de daños, tales como el complejo Mre11 (Mre11, Rad50 y Nbs1) que reconocen las roturas de doble cadena, o el complejo Rad17 y Rad9-Hus1-Rad1 que reconocen el estrés de replicación, activan las quinasas de transducción central ATM y ATR. A su vez, estas quinasas activan directamente las quinasas efectoras Chk1 y Chk2. Chk1 y Chk2 regulan negativamente la familia Cdc25 de fosfatasa previniendo el avance del ciclo celular así como modulando directamente las proteínas de reparación que dan como resultado la mayor reparación de la lesión. Esto permite que la célula detenga la replicación, repare el ADN dañado, y después reanude la replicación. Estudios bioquímicos y genéticos han demostrado que Chk1 es esencial e indispensable para los puntos de control de S y G2-M.

45 Por lo tanto, la inhibición de Chk1 representa una nueva estrategia terapéutica para aumentar la letalidad de los fármacos quimioterapéuticos que dañan el ADN en los cánceres con la ruta de p53 defectuosa. La anulación del punto de control que queda intacto daría como resultado una mayor muerte de células tumorales. Los inhibidores de Chk1 han demostrado potenciación de una variedad de fármacos quimioterapéuticos citotóxicos tanto in vitro como en una variedad de modelos preclínicos de cánceres humanos, que incluyen gemcitabina, irinotecán y paclitaxel. Este procedimiento de "letalidad sintética" debería aumentar la actividad terapéutica del fármaco quimioterapéutico sin aumentar la toxicidad sistémica ya que las células normales deberían permanecer protegidas por su ruta p53 funcional. Los inhibidores de Chk1 tienen, por lo tanto, el potencial de combinarse con una amplia variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el tratamiento de una selección diversa de cánceres humanos. Este procedimiento se ha empezado a probar en clínica con varios inhibidores de Chk1 moléculas pequeñas (GDC0425, GDC0575, LY2603618 y LY2606368) actualmente en evaluación clínica en fase I/II en combinación con gemcitabina, irinotecán y citarabina. Agentes adicionales, que incluyen AZD7762, PF00477736, SCH900776 y XL844, se han sometido a ensayos de fase I, pero el desarrollo de estos agentes posteriormente se ha detenido.

Los documentos WO2009140320 y WO2009089352 describen pirrolopiridinas como inhibidores de CHK1 y/o CHK2.

Ahora se ha encontrado que algunos derivados de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina muestran eficacia como inhibidores de

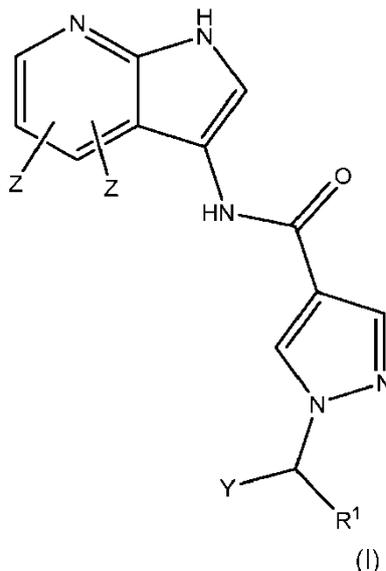
CHK1.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una clase de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina sustituida útiles como inhibidores de CHK1, por ejemplo, para usar en el tratamiento del cáncer.

- 5 Un patrón de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina central, con sustitución opcional en la posición 4 y 5 y en las posición 3 con un grupo unido a pirazolil-amido sustituido son las principales propiedades que caracterizan los compuestos a los que se refiere la invención.

La presente invención es un compuesto de fórmula I:



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada Z es independientemente $(Alk)_n-R_n$ -(Alk)_n-X,

en donde cada Alk es independientemente alquileo (C_1 a C_{12}) o alquenileno (C_2 a C_{12}), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0 o 1;

- 15 cada R es independientemente arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido, o cicloalquileo o heterociclo opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -SO₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -C(=S)NR^A-, -SO₂NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^ASO₂- o -NR^A- en donde R^A es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

cada X es independientemente halógeno, -H, -OR^A, NR^AR^A, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, CN o C(halogeno)_aH_b, donde a es 1, 2, o 3, y b es (3-a);

- 20 Y es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido; y

R¹ es H o alquilo C_1 - C_6 , con la condición de que el compuesto no es N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida o (R)-1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo.

Descripción de realizaciones preferidas

- 25 Terminología

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo (C_a - C_b)" en donde a y b son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de a a b átomos de carbono. Por lo tanto, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "alquileo (C_a - C_b)" en donde a y b son números enteros, se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias no satisfechas, tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- y -CH₂C(CH₃)₂CH₂-. Para evitar dudas, debe entenderse

que una cadena ramificada divalente del radical alquileo (C_a-C_b) incluye aquellos en donde uno de los carbonos de la cadena hidrocarbonada es un carbono de anillo de un anillo de cicloalquilo (es decir, un centro espiránico).

Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico saturado que tiene 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "carbocíclico" se refiere a un radical mono o bicíclico, cuyos átomos del anillo son todos carbono, e incluye radicales arilo, cicloalquilo y cicloalqueno monocíclicos, con la condición de que ningún anillo individual presente tenga más de 8 miembros en el anillo. Un grupo carbocíclico incluye un grupo alquilo cíclico con un solo puente o con múltiples puentes.

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un radical aromático carbocíclico mono, bi o tricíclico. Son ilustrativos de dichos radicales fenilo, bifenilo y naftilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" radical aromático mono, bi o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O. Son ilustrativos de dichos radicales benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

Como se usa en la presente memoria, el término no calificado "heterocíclico" o "heterocíclico" incluye "heteroarilo" como se ha definido antes, y en particular se refiere a un radical no aromático, mono, bi o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de dichos heteroátomos, que está covalentemente unido a otro de dichos radicales o a un radical carbocíclico monocíclico, y a un radical no aromático mono, bi o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O que tiene un puente o múltiples puentes. Son ilustrativos de dichos radicales grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido. Salvo que se especifique de otra forma en el contexto en el que aparece, el término "sustituido" como se aplica a cualquier resto en la presente memoria significa sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), mercapto, mercaptoalquilo (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), halógeno (que incluye fluoro y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo ($-CN$), oxo, fenilo, $-COOH$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$, $-SO_2NHR^A$, $-CONR^A R^B$, $-SO_2NR^A R^B$, $-NH_2$, $-NHR^A$, $-NR^A R^B$, $-OCONH_2$, $-OCONHR^A$, $-OCONR^A R^B$, $-NHCOR^A$, $-NH^B COOR^A$, $-NR^B COOR^A$, $-NH SO_2 OR^A$, $-NR^B SO_2 OR^A$, $-NH CONH_2$, $-NR^A CONH_2$, $-NH CONHR^B$, $-NR^A CONHR^B$, $-NH CONR^A R^B$ o $-NR^A CONR^A R^B$, en donde R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), o R^A y R^B cuando están unidos al mismo nitrógeno pueden formar un anillo amino cíclico tal como un anillo de morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo. Un "sustituyente opcional" o "sustituyente" puede ser uno de los grupos sustituyentes anteriores.

Como se usa en la presente memoria, el término "sal" incluye sales de adición de base, adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales veterinaria o farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, p. ej., hidróxidos de sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinotérreos, p. ej., hidróxidos de calcio, bario y magnesio, con base orgánicas, p. ej., N-etil-piperidina, dibencilamina y similares. Aquellos compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales veterinaria o farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos, p. ej., con ácidos hidrohálidos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, p. ej., ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico y p-toluenosulfónico, y similares.

Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Se espera que los compuestos de la invención sean aislables como hidratos y solvatos. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es H_2O . Cualquier referencia en la presente memoria a un compuesto de fórmula (I) debe entenderse que incluye dichos hidratos y solvatos.

Los compuestos a los que se refiere la invención que pueden existir en una o más formas estereoisómeras, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, pueden existir como una serie de estereoisómeros con estereoquímica R o S, en cada centro quiral o como atropoisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos dichos enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Realizaciones preferidas

Los sustituyentes variables presentes en los compuestos (I) ahora se describirán con más detalle. Debe entenderse

en la siguiente descripción que cualquier sustituyente descrito o clase de sustituyente puede estar presente en cualquier combinación con cualquiera de las otras clases de sustituyentes descritas. Los ejemplos específicos de los sustituyentes variables incluyen los presentes en los compuestos de los ejemplos de la presente invención.

Preferiblemente, el grupo "alk" es alquileo (C_1 a C_6) o alquenileno (C_2 a C_6).

- 5 Preferiblemente, al menos uno de los grupos "Z" está situado en la posición 4 o 5 del anillo de piridina. Más preferiblemente, al menos un grupo Z está situado en la posición 5 del anillo. Lo más preferiblemente, los grupos Z están situados en las posiciones 4 y 5 del anillo.

- 10 Preferiblemente X y/o Z es un grupo solubilizante. Muchos de dichos grupos solubilizantes son conocidos en química médica. Los ejemplos de grupos solubilizantes son morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, etilamino, isopropilamino, dietilamino, ciclohexilamino, ciclopentilamino, metoxietilamino, piperidin-4-ilo, N-acetipiperazinilo, metilsulfonilamino, tiomorfolinilo, dióxido de tiomorfolinilo, 4-hidroxiethylpiperidinilo, y 4-hidroxi-piperidinilo.

En una realización preferida, Y es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1 a C_6 , OR^A , halógeno o alcoxi C_1 a C_6 . Más preferiblemente Y es piridilo, pirrolilo, fenilo, o fenilo sustituido con metilo, O-metilo, bromo o cloro.

- 15 En una realización preferida más, Y es arilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente Y es fenilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, Y es fenilo no sustituido.

Preferiblemente, un compuesto de la invención es según uno de los ejemplos específicos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

R^1 es preferiblemente H o Me. Más preferiblemente, R^1 es H.

- 20 R^A es preferiblemente H o alquilo C_1 - C_6 . En una realización, R^A es (alquil C_1 - C_6)-(cicloalquilo) tal como $-CH_2$ -ciclopropilo, $-CH_2$ -ciclopentilo o $-CH_2$ -ciclohexilo.

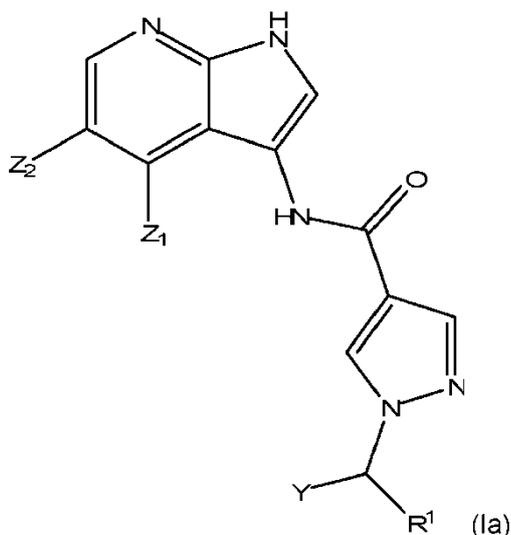
En una realización, al menos un Z es H, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, alquilo de C_1 a C_6 o OR^A . En una realización particularmente preferida el sustituyente opcional en el heterociclo que contiene nitrógeno es $NR^A R^A$.

- 25 En una realización preferida, un grupo Z es H, halógeno, OR^A o alquilo de C_1 a C_6 , y el otro grupo Z es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. En una realización particularmente preferida, el sustituyente opcional en el heterociclo que contiene nitrógeno es $NR^A R^A$.

En una realización preferida Z es $(Alk)_n$ -arileno opcionalmente sustituido- $(Alk)_n$ -heterociclo opcionalmente sustituido.

- 30 En una realización alternativa preferida Z es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

En una realización preferida, los compuestos de la invención son de acuerdo con la fórmula (Ia):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z_1 y Z_2 son independientemente $(Alk)_n$ - R_n - $(Alk)_n$ -X; y

Alk, n, R, X, Y, R^A y R¹ son como se definen en la reivindicación 1.

Preferiblemente en el compuesto de fórmula (Ia) Z₁ es halógeno, fenilo, OR^A o alquilo de C₁ a C₆, y Z₂ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

5 Preferiblemente en el compuesto de fórmula (Ia) Z₂ es halógeno, CF₃, ciclopropilo, fenilo, OR^A o alquilo C₁ a C₆, y Z₁ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente los términos "heterociclo" o "heterociclo que contiene nitrógeno" cuando se usan en el contexto de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) representan un anillo de piperidina, piperazina o morfolina opcionalmente sustituido.

En una realización Z₁ es R-X, y Z₂ es X.

10 En una realización alternativa Z₂ es R-X, y Z₁ es X.

En una realización adicional Z₁ es R-Alk-X, y Z₂ es X.

En una realización adicional más Z₂ es R-Alk-X, y Z₁ es X.

Utilidad

15 La presente invención se puede usar en relación con un sujeto humano o animal, más preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un sujeto humano.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" como se usa en la presente memoria incluye el tratamiento profiláctico.

20 Los compuestos de la invención pueden ser para usar solos en el tratamiento de cánceres y trastornos autoinmunitarios tales como rechazo de trasplante de órgano, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y osteoartritis. Los inhibidores de CHK1 han demostrado su utilidad en la mejora de la eficacia de los regímenes de radioterapia o quimioterapéuticos que inducen daño en el ADN actuales, para el tratamiento del cáncer. El compuesto de fórmula (I) puede ser para usar en combinación para el tratamiento del cáncer con tratamiento de radiación o uno o más fármacos citotóxicos o citostáticos, o fármacos que inducen citotoxicidad o citostasia. El compuesto de la invención y otro componente pueden estar en la misma formulación farmacéutica o en formulaciones separadas para la administración simultánea o secuencial.

25 Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos y otros agentes activos y adicionales, se exponen a continuación.

(i) Agentes alquilantes

(ii) Mostazas nitrogenadas tales como

clorambucilo
ciclofosfamida
ifosfamida
mecloretamina
melfalán

30 (iii) Nitrosoureas tales como

carmustina (BCNU)
lomustina (CCNU)
semustina (metil-CCNU)

(iv) Etilenimina/Metil-melamina tales como

hexametilmelamina (HMM / altetamina)
trietilenomelamina (TEM)
tretileno tiofosforamida (tiotepa)

35 (v) Alquilsulfonatos tales como busulfán.

(vi) Triazinas tales como dacarbazina (DTIC).

(vii) Antimetabolitos tales como análogos del ácido fólico, tales como

metotrexato
pemetrexed (antifolato multidiana)
trimetrexato

(viii) Análogos de pirimidina tales como

2,2'-difluorodeoxi-citidina
5-azacitidina
5-fluorouracilo
arabinósido de citosina (araC / citarabina)
fluorodesoxiuridina
gemcitabina

(ix) Análogos de purina tales como

2-clorodesoxiadenosina (cladribina / 2-CdA)
2'-desoxicofurmidina (pentostatina)
6-mercaptapurina
6-tioguanina
azatioprina
eritrohidroxinonil-adenina (EHNA)
fosfato de fludarabina

5

(x) Inhibidores de topoisomerasa de tipo I tales como

camptotecina
irinotecán
topotecán

(xi) Modificadores de la respuesta biológica tales como G-CSF y GM-CSF.

(xii) Agentes de diferenciación tales como derivados del ácido retinoico.

10 (xiii) Hormonas y antagonistas.

(xiv) Adrenocorticosteroides/antagonistas tales como

aminoglutetimida
dexametasona
prednisona y equivalentes

(xv) Progestinas tales como

caproato de hidroxiprogesterona
acetato de medroxiprogesterona
acetato de megestrol

15 (xvi) Estrógenos tales como

dietilstilbestrol
etinilestradiol / equivalentes

(xvii) Antiestrógenos tales como tamoxifeno.

(xviii) Andrógenos tales como

propionato de testosterona
fluoximesterona / equivalentes

20 (xix) Antiandrógenos tales como

Flutimida
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
Leuprolida

(xx) Antiandrógenos no esteroideos.

(xxi) Productos naturales.

(xxii) Fármacos antimitóticos.

(xxiii) Taxanos tales como

docetaxel (taxotere)
estramustina / fosfato de estramustina
paclitaxel
vinblastina (VLB)
alcaloides de la vinca
vincristina
vinorelbina

5 (xxiv) Etipodofilotoxinas tales como etopósido o tenipósido.

(xxv) Antibióticos tales como

actinomicina D
afidicolina
bleomicina
dactinomicina
daunomicina (rubidomicina)
doxorubicina (adriamicina)
mitomicina C
mitoxantrona-idarubicina
esplicamicina (mitramicina)

(xxvi) Enzimas tales como L-asparaginasa y L-arginasa.

(xxvii) Radiosensibilizadores tales como

5-bromodesoxiuridina
5-yodesoxiuridina
bromodesoxicidina
desmetilmisonidazol
EO9
etanidazol
metronidazol
misonidazol
nicotinamida
nimorazol
pimonidazol
RB 6145
RSU1069
SR4233

10

(xxviii) Complejos de coordinación del platino tales como

antracenediona
carboplatino
cisplatino
mitoxantrona
oxaliplatino

(xxix) Ureas sustituidas tales como hidroxiaurea.

(xxx) Derivados de metilhidrazina tales como N-metilhidrazina (MIH) y procarbazona.

15 (xxxi) Supresor suprarrenal mitocano (o,p'-DDD) aminoglutetimida.

(xxxii) Citoquinas tales como interferón (α , β , γ) e interleuquina-2.

(xxxiii) Fotosensibilizadores tales como

bacterioclorofila-a
derivados de benzoporfirina
derivados de hematoporfirina
naptalocianinas
Npe6
feborida-a
fotofrina
ftalocianinas
etioporfirina de estaño (SnET2)
ftalocianinas de cinc

(xxxiv) Radiación tal como

radiación gamma
radiación infrarroja
radiación de microondas
luz ultravioleta
luz visible
rayos X

(xxxv) Productos terapéuticos moleculares dirigidos

inhibidores de mTOR
inhibidores de PI3 quinasa
inhibidores de MEK
inhibidores de Wee1

5

Los inhibidores de CHK1 han mostrado recientemente actividad preclínica como agentes individuales en una variedad diversa de cánceres humanos, que incluyen, pero no se limitan a cáncer de ovario, cáncer de mama triple negativo, neuroblastoma, melanoma, cáncer pancreático, cánceres hematológicos y cánceres con defectos en la ruta de reparación del ADN tales como anemia de Fanconi.

- 10 Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el mecanismo causante y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia. En general, una dosis adecuada para formulaciones administrables por vía oral, normalmente estará en el intervalo de 0,1 a 3000 mg, una, dos o tres veces al día, o la cantidad diaria equivalente administrada por infusión u otras rutas. Sin embargo, los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán por ensayos clínicos como es convencional en la técnica.

- 15 Los compuestos a los que se refiere la invención se pueden preparar para administrar por cualquier vía de acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones orales, tópicas o parenterales estériles. Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona, cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina, lubricantes de formación de comprimidos, por ejemplo, estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice, disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con H₂O u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, grasas comestibles hidrogenadas de gelatina, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos tales como de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico, conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico, y si se desea agentes de sabor o colorantes convencionales.

- 20 Para la aplicación tópica sobre la piel, el fármaco se puede hacer en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que se pueden usar para el fármaco, son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en libros de texto convencionales farmacéuticos tales como la Farmacopea Británica.

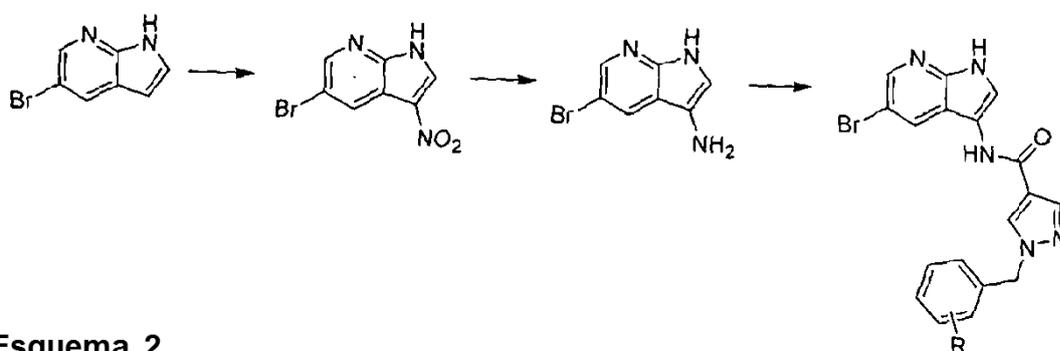
- 40 El principio activo también se puede administrar por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y

la concentración usada, el fármaco puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como un anestésico local, conservante y agentes de tamponamiento, se pueden disolver en el vehículo.

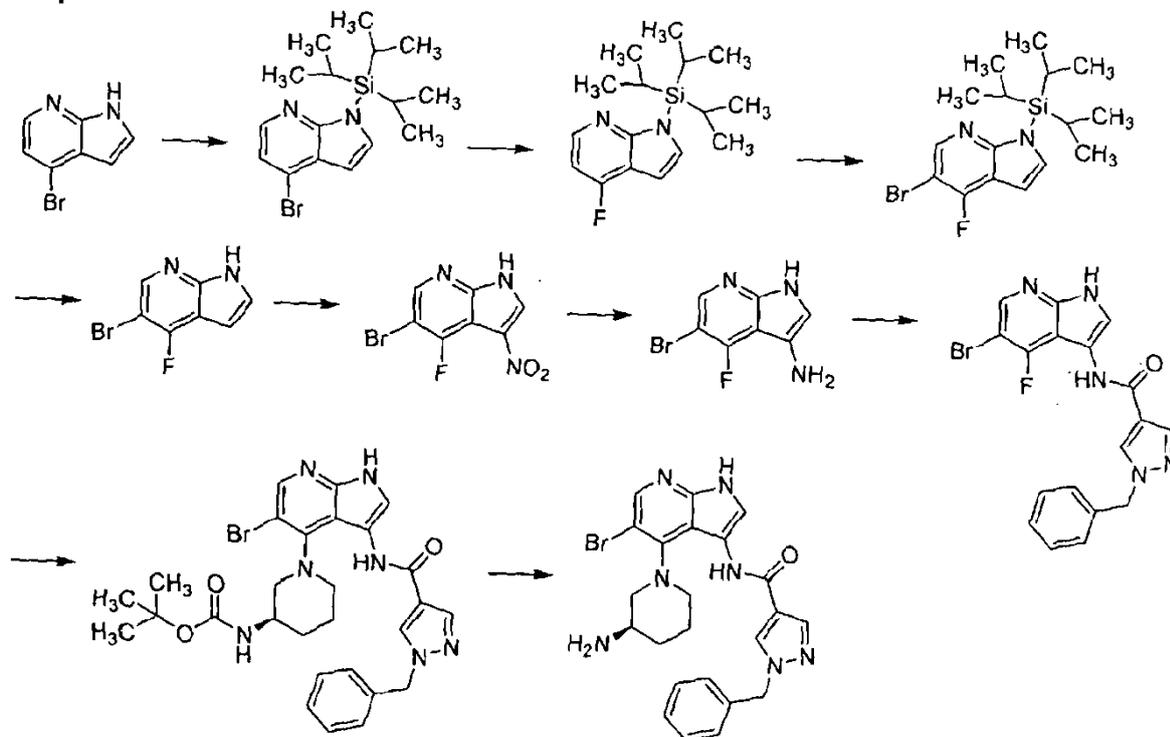
5 Hay múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I), con los que está relacionada la presente invención, pero se basan todos en química conocida, conocida para el químico orgánico sintético. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía estándar y son bien conocidos para el experto en la técnica. Las fuentes de bibliografía típicas son "Advanced organic chemistry", 4ª Edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª Edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª Edición (Pergamon), A.R. Katritzky), artículos de revisión, tales como los que se encuentran en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas principales identificadas por búsquedas de bibliografía en internet o a partir de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein". Dichos métodos de la bibliografía incluyen los de los ejemplos preparativos de la presente memoria, y métodos análogos a los mismos.

15 Los ejemplos de métodos conocidos en la técnica de la química orgánica en general, mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención, están incluidos en los siguientes esquemas y procedimientos.

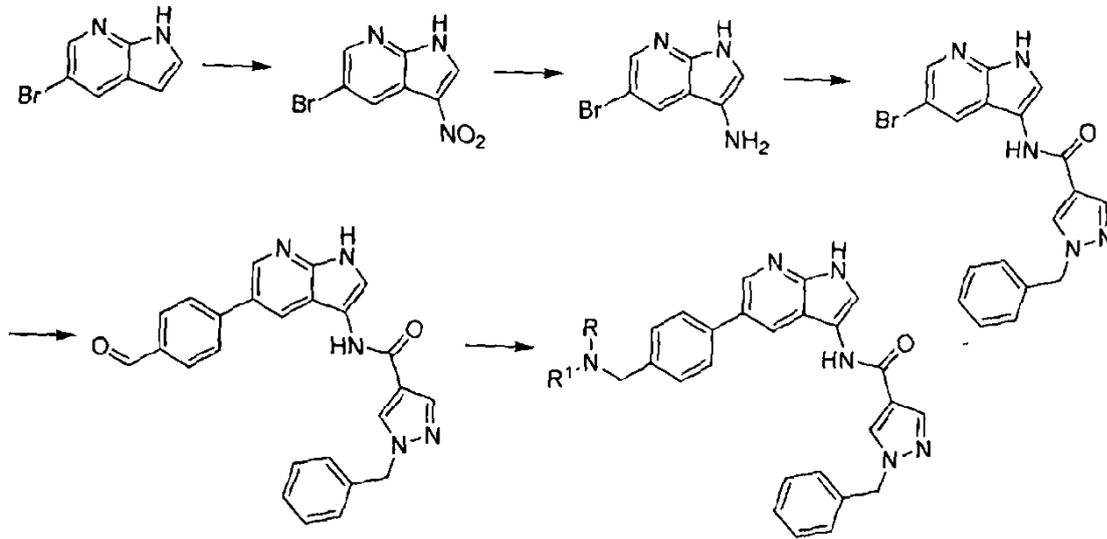
Esquema 1



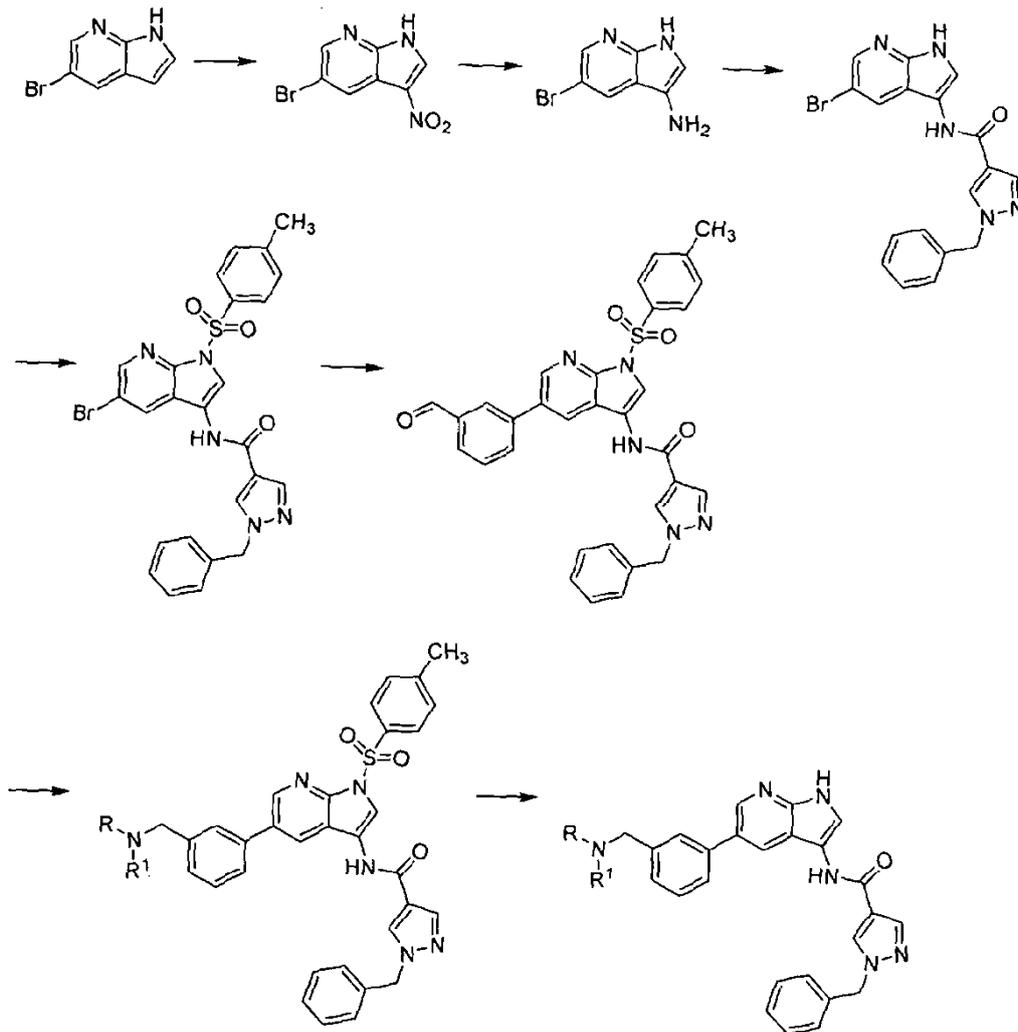
Esquema 2



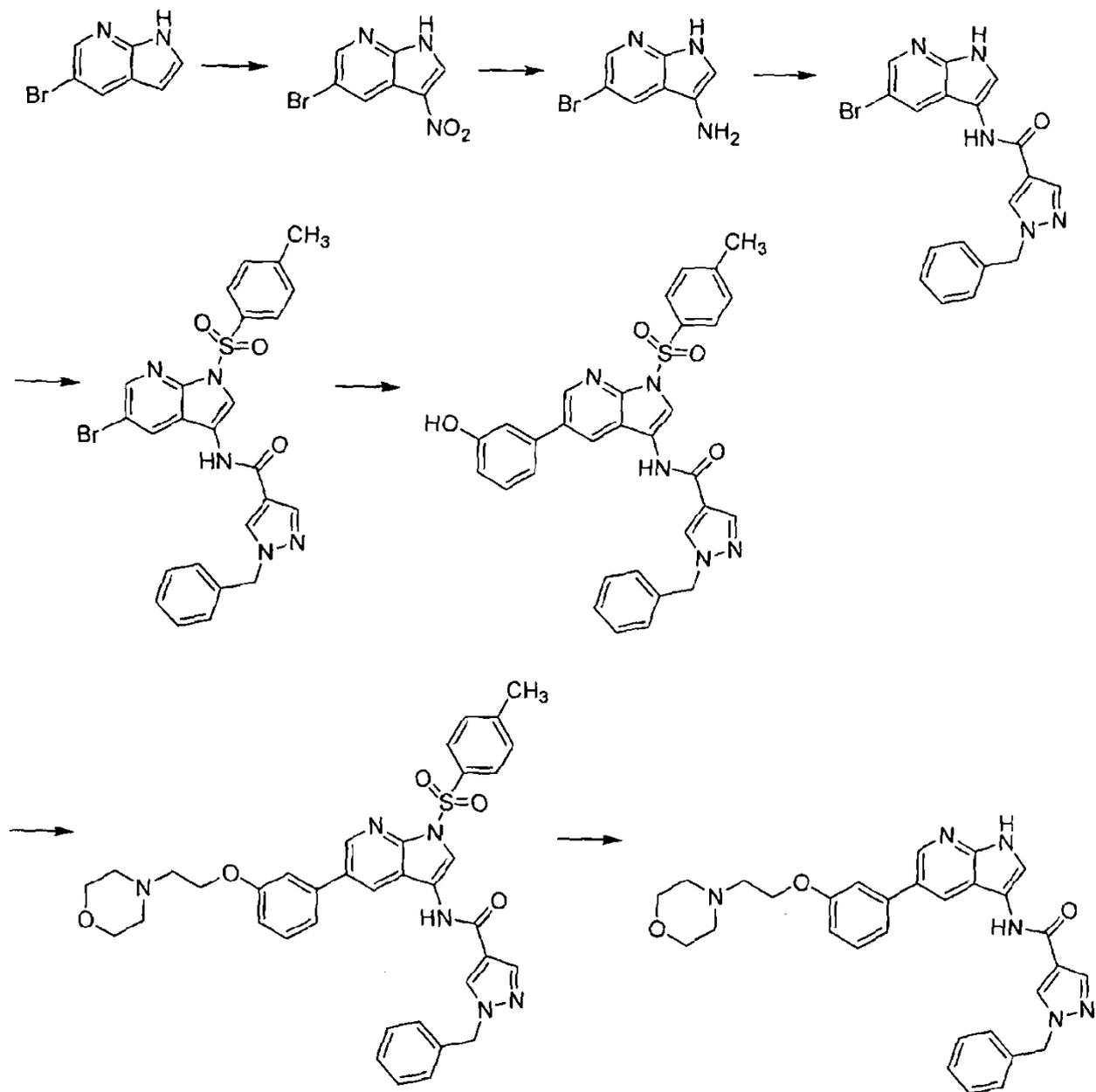
Esquema 3



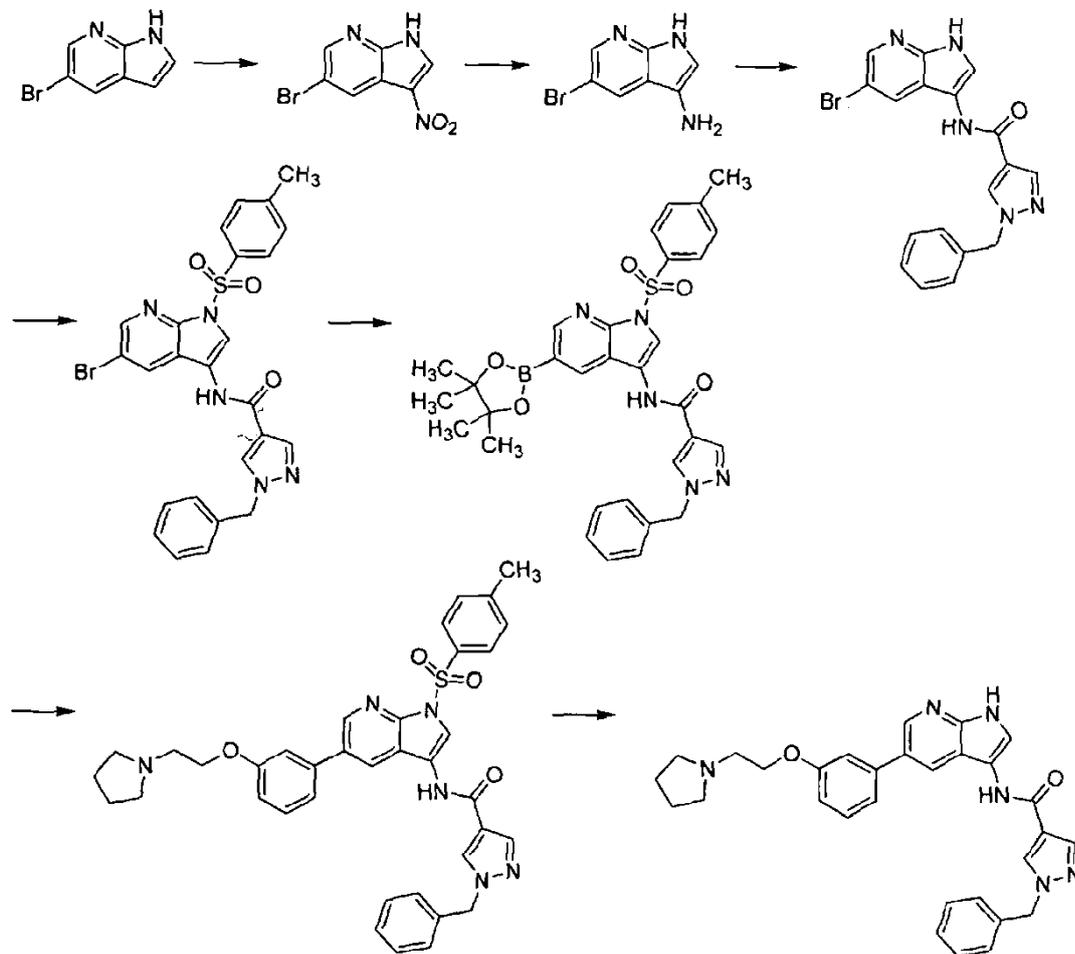
Esquema 4



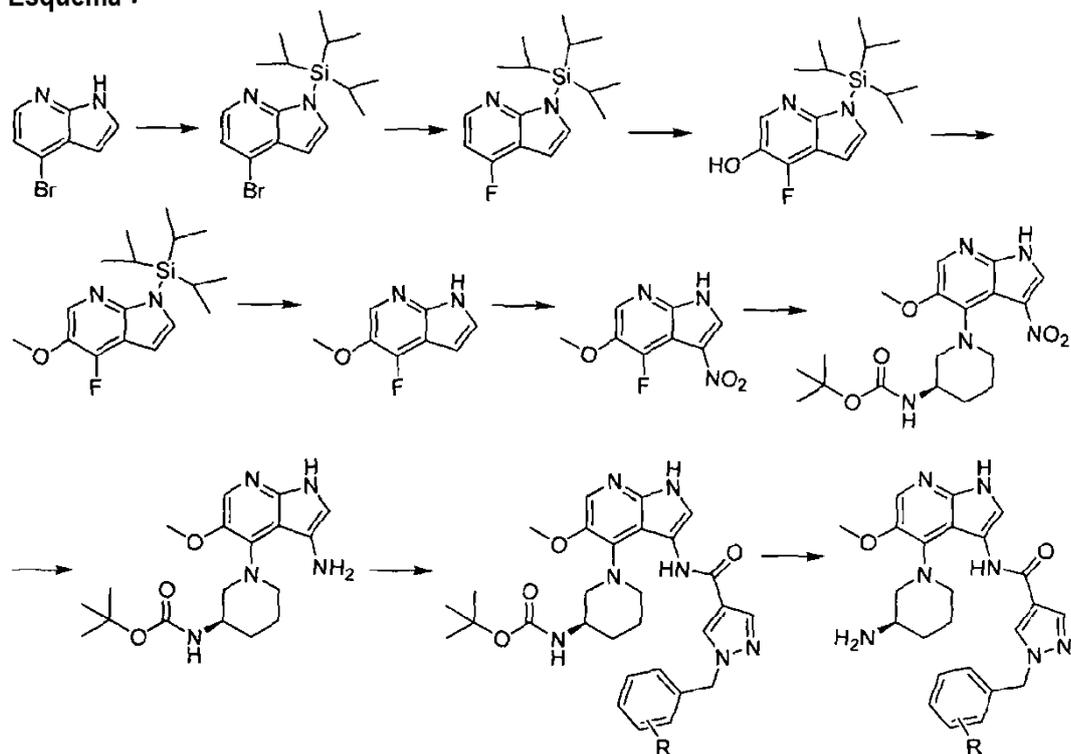
Esquema 5



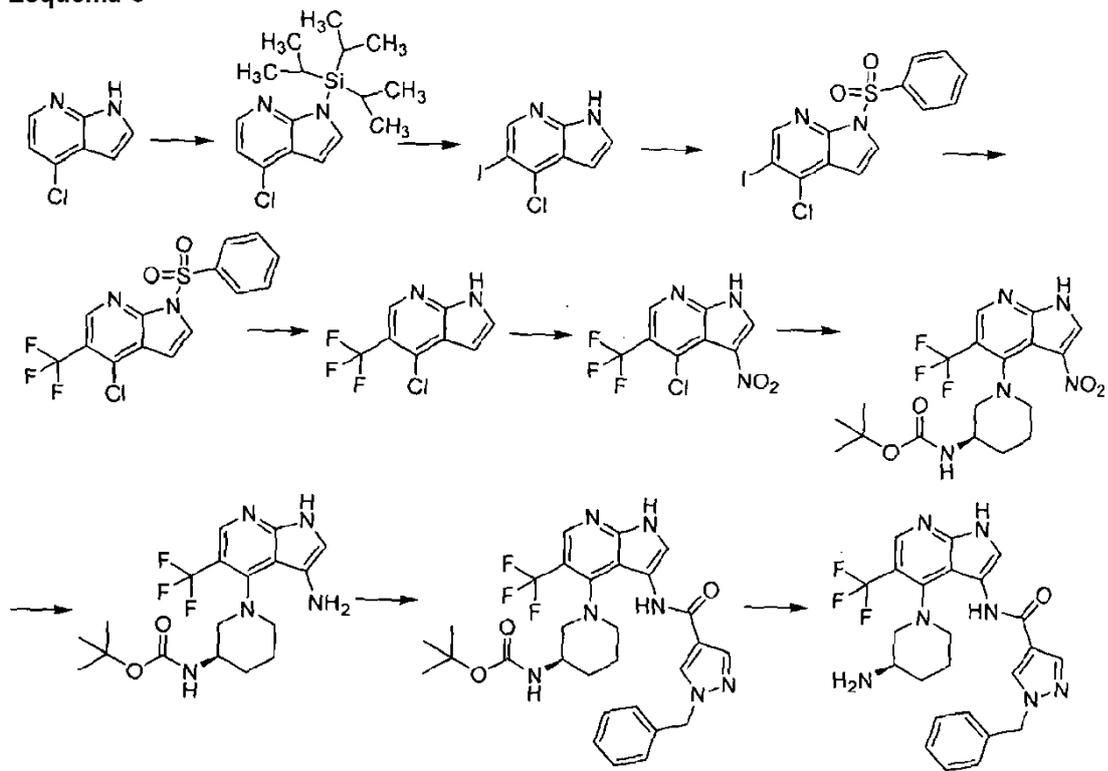
Esquema 6



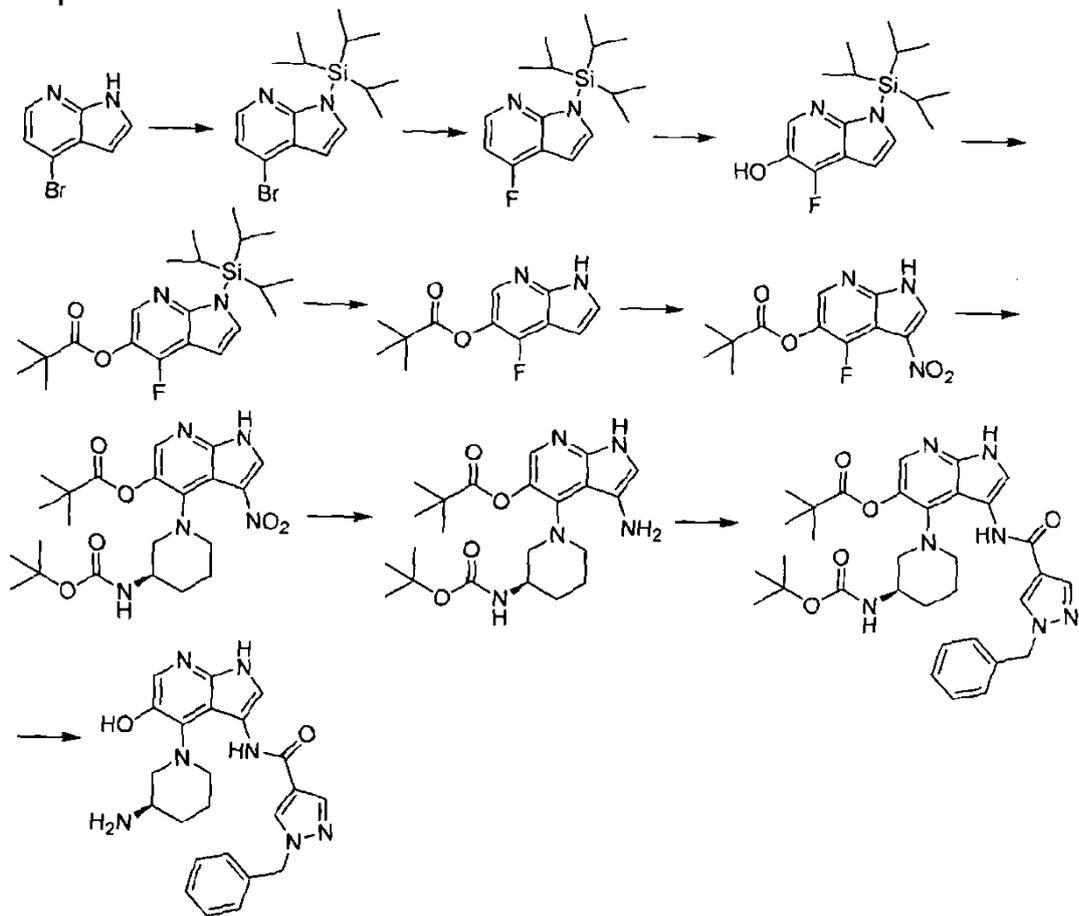
Esquema 7



Esquema 8



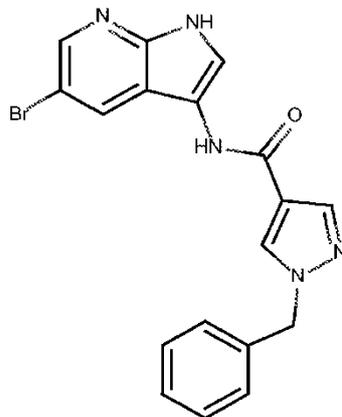
Esquema 9



Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos específicos de la invención y no se pretende que limiten el alcance completo de la invención. Los expertos en la técnica reconocen que las síntesis químicas descritas aquí se pueden adaptar para preparar otros compuestos de la invención.

- 5 Ejemplo 1: (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1.

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 10 Se añadió 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (470 mg, 2,39 mmol) en porciones a una disolución con agitación de ácido nítrico fumante (2,5 ml) a 0°C. Después de la adición, la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se añadió con cuidado a una mezcla de hielo/H₂O (25 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se separaron por filtración y la torta de filtración se lavó con cantidades copiosas de H₂O y después iso-hexano antes de secar a vacío para dar el compuesto del título deseado, 484 mg, 84%.

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina

- 15 La 5-bromo-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se agitó en ácido acético glacial (6 ml) a 85°C y a esta se le añadió una disolución de cloruro de estaño(II) dihidrato (936 mg, 4,15 mmol) en HCl conc. (1 ml), gota a gota. Después de la adición la reacción se calentó a 85°C durante 2 horas adicionales y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/H₂O (30 ml) con agitación rápida y el pH se ajustó a 9 por la adición cuidadosa de una disolución acuosa al 50% de hidróxido sódico. Esta mezcla acuosa se extrajo con DCM
20 DCM (3x25 ml) y los extractos combinados se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto deseado, 115 mg, 66%.

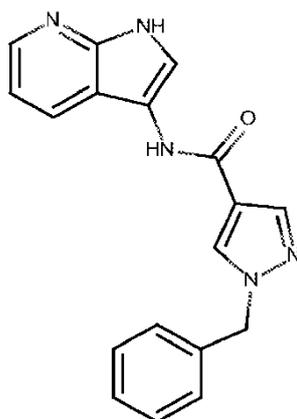
Etapa 3: Preparación del compuesto del título: (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 25 La 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (60 mg, 0,28 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (62 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (57 mg, 80 μ l, 0,56 mmol) se agitaron en dimetilformamida (1 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (106 mg, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y disolución saturada de hidrogenosulfato sódico y los extractos orgánicos se separaron y lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x4), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar un sólido marrón. El
30 residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ eluyendo primero con EtOAc/DCM al 50% y después MeOH/DCM al 5%. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 35 mg, 31%.

LC/MS: RT = 2,22 min (270 nm), m/z = 396 [M+H], 394 [M-H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

- 35 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,84 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,69 (s ancho, 1H)

Ejemplo 2: (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

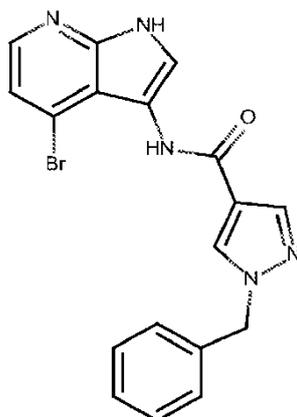


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, etapas 1, 2 y 3, sustituyendo la 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina por la 1H-pirrol[2,3-b]piridina (150 mg, 1,27 mmol) en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color crema, 60,3 mg, 35,8%.

LC/MS: RT = 1,95 min (270 nm), m/z = 318 [M+H], 316 [M-H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,74 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,41 (d ancho, 1H)

10 Ejemplo 3: (4-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por una ruta similar a la mostrada en el esquema 1.

Etapas 1: Preparación de 4-bromo-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

15 Se añadió gota a gota c.HNO₃ (0,93 ml) a una disolución de c.H₂SO₄ (0,64 ml) a 0°C. Se añadió lentamente 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2 g, 10,15 mmol) en c.H₂SO₄ (9 ml), manteniendo la temperatura a 0°C. Después de la adición, la reacción se agitó durante una hora más a 0°C antes de verterla con cuidado sobre hielo/H₂O agitado rápidamente (100 ml). La suspensión se agitó durante 30 min y después los sólidos se separaron por filtración. La torta de filtración se lavó con cantidades copiosas de H₂O antes de secar a vacío a 40°C, para dar el compuesto deseado, 1,9 g, 77,3%

20 Etapas 2: Preparación de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilamina

25 La 4-bromo-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (500 mg, 2,07 mmol) se calentó en ácido bromhídrico acuoso al 48% (4 ml) a 70°C y después se añadió en porciones cloruro de estaño (II) dihidrato (2,26 g, 10 mmol). Después de la adición, la reacción se calentó a 70°C durante 1 hora más y después se enfrió antes de añadirla cuidadosamente a hielo/H₂O con agitación (15 ml). Esta disolución se hizo básica a pH 12 usando disolución de hidróxido sódico y el material insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se extrajo con DCM (3x100 ml) y los extractos combinados se lavaron con H₂O y disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Esto dio el compuesto deseado, 230 mg, 52,5%, que se usó sin más purificación.

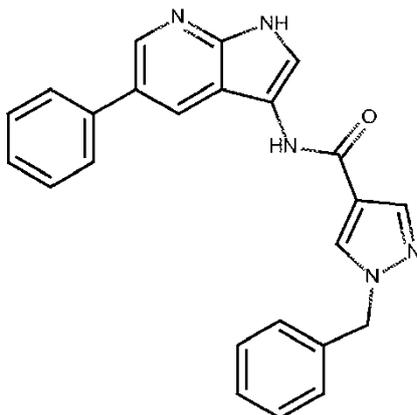
Etapas 3: Preparación del compuesto del título: (4-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título (sólido de color crema, 145 mg, 66,5%) se preparó como se describe en el ejemplo 1, etapa 3, sustituyendo la 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina por la 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (117 mg, 0,55 mmol).

5 LC/MS: RT = 2,12 min (270 nm), m/z = 396 [M+H], 394 [M-H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d_s DMSO): δ 5,39 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,61 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 11,99 (s ancho, 1H)

Ejemplo 4: (5-Fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



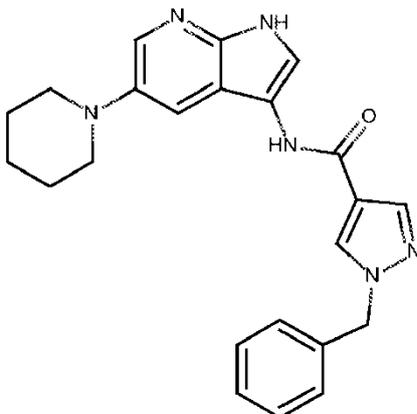
10 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 1.

Se combinaron (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol), ácido fenilborónico (16,9 mg, 0,14 mmol), K₂CO₃ (53,9 mg, 0,39 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (9,5 mg, 0,01 mmol) en THF/H₂O (1,1 ml : 0,12 ml) y se desgasificaron completamente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora con irradiación con microondas y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 5%. Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido marrón pálido, 27 mg, 54%.

20 LC/MS: RT = 1,23 min (270 nm), m/z = 394 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,51 (d ancho, 1H).

Ejemplo 5: (5-Piperidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 1.

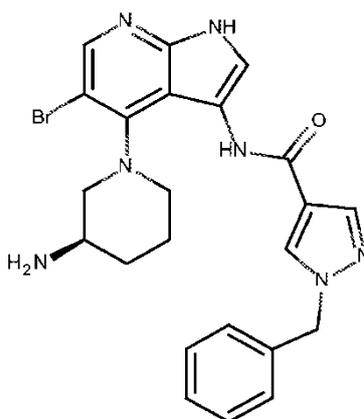
La (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,19 mmol), piperidina (0,03 ml, 0,28 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (8,83 mg, 0,02 mmol), aducto de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-éter de metilo y *t*-butilo (15,5 mg,

0,02 mmol) se añadieron a un vial de microondas de 0,5 - 2,0 ml. El vial se cerró, se extrajo el aire y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio, 1,0 M en THF, (0,45 ml, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar y la mezcla se inactivó con HCl 1 N, se diluyó con DCM, se lavó con H₂O, se secó (separador de fases) y el disolvente se separó a vacío para dar un sólido marrón. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM - MeOH/DCM al 10% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar un sólido marrón, 11 mg, 14%.

LC/MS: RT = 1,02 min (270 nm), m/z = 401 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,49-1,51 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 4H), 3,01-3,07 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,11 (d ancho, 1H)

Ejemplo 6: N-{4-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 2.

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se añadió hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (0,49 g, 12,18 mmol) en porciones a 4-bromo-1H-pirrolopiridina (2 g, 10,15 mmol) en THF (45 ml) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Después se añadió gota a gota cloruro de triisopropilsililo (2,31 g, 2,57 ml, 12 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. Después de la adición se retiró en enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara t.a., donde se agitó durante 1 hora más. La suspensión después se enfrió a aproximadamente 0-5°C y se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar un aceite amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con iso-hexano. Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite, 3,5 g, 97,6%.

Etapa 2: Preparación de 4-fluoro-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio, 2,5 M en hexanos (2,52 ml, 11,3 mmol) a una disolución de 4-bromo-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,0 g, 5,66 mmol) en Et₂O (60 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y durante 45 min a -5°C para dar una disolución amarillo pálido. La disolución resultante se enfrió a -78°C, y se añadió gota a gota una disolución de N-fluorobis(fenilsulfonil)amina (2,05 g, 6,51 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas más a -78°C, y después se inactivó por la adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2x50 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta una goma amarilla. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con iso-hexano. Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro, 1,3 g, 78,5%.

Etapa 3: Preparación de 5-bromo-4-fluoro-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 4-fluoro-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (833,0 mg, 2,85 mmol) en THF (34 ml) a -78 °C se trató gota a gota con disolución de sec-butillitio, 1,4 M en ciclohexano (4,48 ml, 6,27 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de tetrabromuro de carbono (2,36 g, 7,12 mmol) en THF (6,3 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora más. La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo con iso-hexano (x2) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta un

aceite marrón. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con iso-hexano. Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto deseado en forma de una goma amarilla que solidificó al reposar, 0,97 g, 91,7%.

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- 5 Se añadió disolución de fluoruro de tetrabutamonio, 1,0 M en THF (2,61 ml, 2,61 mmol) a una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (970 mg, 2,61 mmol) en THF (16,5 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos y después se repartió entre H₂O y Et₂O. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con más Et₂O (2x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar una goma marrón.
- 10 El material bruto se purificó por cromatografía automática, eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 40% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino, 0,323 g, 57,5%.

Etapa 5: Preparación de 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- 15 Se añadió 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,323 g, 1,50 mmol) a ácido nítrico fumante (1,6 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó 0°C durante 30 minutos y después se añadió con cuidado a hielo/H₂O con agitación rápida (25 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos más y después los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con cantidades copiosas de H₂O y después iso-hexano, antes de secar a vacío a 60°C. Esto dio el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino, 0,335 g, 85,8%.

Etapa 6: Preparación de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilamina

- 20 Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,62 g, 13,8 mmol) en porciones a la 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,717 g, 2,76 mmol) en HCl 6 N (21 ml) a 0°C y después se retiró el enfriamiento y la reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre una mezcla de hielo/H₂O (50 ml) y se hizo básica a pH 8 por adición cuidadosa de una disolución de hidróxido sódico al 50%. Esta se extrajo con DCM/alcohol isopropílico (3:1; v:v) (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar un sólido marrón. Esto dio el compuesto deseado en forma de un sólido marrón, 0,613 g, 96,5%.
- 25

Etapa 7: Preparación de (5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Esta se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 1, etapa 3, 0,85 g, 77,0%.

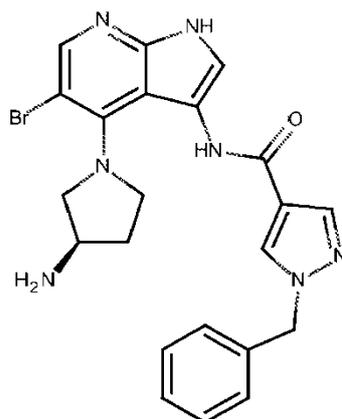
- 30 Etapa 8: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- Se combinaron (5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (40 mg, 0,10 mmol), éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (97 mg, 0,48 mmol) y n-butanol (2 ml) en un vial de microondas de 2-5 ml. El contenido se calentó a 160°C durante 8 horas con irradiación de microondas y después la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en DCM (3 ml) y después se añadió TFA (3 ml) a t.a. y se continuó agitando durante 3 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en EtOAc (20 ml), que se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 20 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar una goma amarillo oscuro. Este material bruto se purificó por cromatografía automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 10,2 mg, 21,4%.
- 35
- 40

LC/MS: RT = 1,77 min (270 nm), m/z = 494,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,13-1,20 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,26-7,40 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,77 (s ancho, 1H), 11,71 (s, 1H)

45 No se ven 3 protones.

Ejemplo 7: [4-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

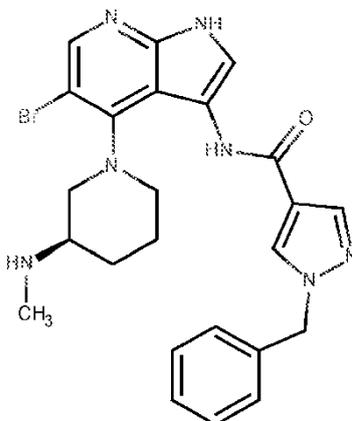


El compuesto del título (sólido de color crema, 50,6 mg, 54,5%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por el éster de terc-butilo del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (180 mg, 0,97 mmol) en la etapa 8.

5 LC/MS: RT = 1,73 min (254 nm), m/z = 480,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,68-1,75 (m, 1H), 1,78-1,87 (s ancho, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 3,00-3,03 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,66-3,70 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,81 (s ancho, 1H), 11,63 (s, 1H)

10 Ejemplo 8: [5-Bromo-4-((R)-3-metilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

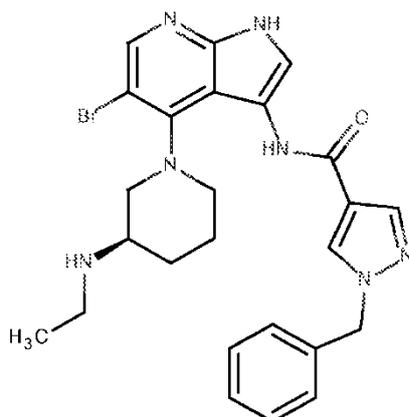


El compuesto del título (sólido de color crema, 63,4 mg, 51,7%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por el éster de 1,1-dimetiletilo del ácido N-metil-N-(3R)-3-piperidinil-carbámico (259 mg, 1,21 mmol) en la etapa 8.

15 LC/MS: RT = 1,78 min (270 nm), m/z = 510,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,28-1,35 (m, 1H), 1,47-1,52 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,79 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,82 (s ancho, 1H), 11,70 (s, 1H). No se ve 1 protón.

20 Ejemplo 9: [5-Bromo-4-((R)-3-etilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

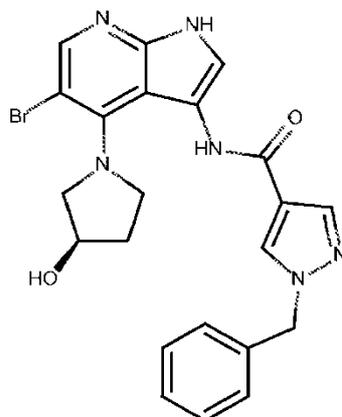


El compuesto del título (sólido de color crema, 34,8 mg, 39,4%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por el éster de 1,1-dimetiletilo del ácido N-etil-N-(3R)-3-piperidinil-carbámico (116 mg, 0,51 mmol) en la etapa 8.

5 LC/MS: RT = 1,81 min (270 nm), m/z = 524,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,87 (t, 3H), 1,23-1,28 (m, 1H), 1,50-1,56 (m, 1H), 1,71-1,73 (m, 2H), 2,45 (q, 2H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,70 (s ancho, 1H), 11,73 (s, 1H). No se ven 2 protones.

10 Ejemplo 10: [5-Bromo-4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

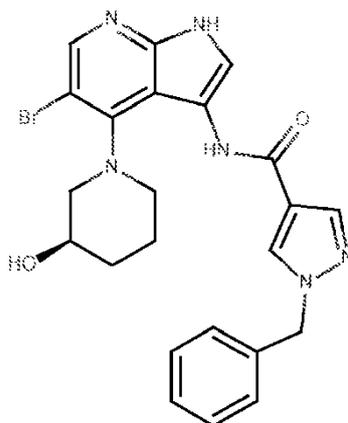


El compuesto del título (sólido naranja pálido, 47 mg, 51,0%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por el (R)-pirrolidin-3-ol (84 mg, 0,97 mmol) en la etapa 8.

15 LC/MS: RT = 2,30 min (270 nm), m/z = 483,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,94-1,99 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 4,54 (s ancho, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,50 (d, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 11,63 (s, 1H)

20 Ejemplo 11: [5-Bromo-4-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

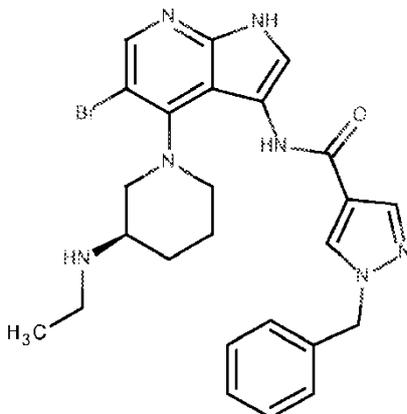


El compuesto del título (sólido amarillo pálido, 3,6 mg, 6,0%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por el hidrocloreto de la (R)-3-hidroxipiperidina (83 mg, 0,6 mmol) y usando carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol) como base en la etapa 8.

5 LC/MS: RT = 2,35 min (270 nm), m/z = 495,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,48-1,54 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,97-3,07 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,91 (s ancho, 1H), 11,69 (s, 1H). No se ve 1 protón.

10 Ejemplo 12: [5-Bromo-4-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

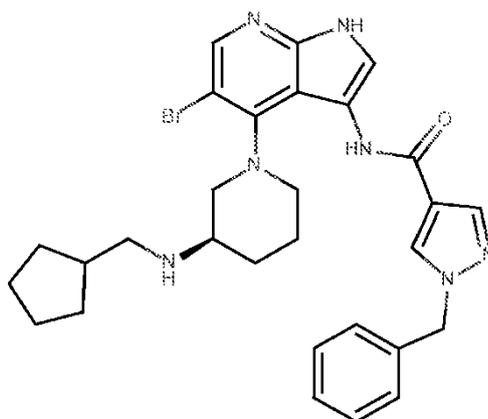


El compuesto del título (sólido amarillo pálido, 51,9 mg, 54,9%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por la dimetil-piperidin-3-il-amina (116 mg, 0,91 mmol) en la etapa 8.

15 LC/MS: RT = 1,78 min (270 nm), m/z = 524,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,31-1,37 (m, 1H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 2,21-2,25 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 3H), 4,26-4,46 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,61 (s ancho, 1H), 11,73 (s, 1H)

20 Ejemplo 13: {5-Bromo-4-[(R)-3-(ciclopentilmetil-amino)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



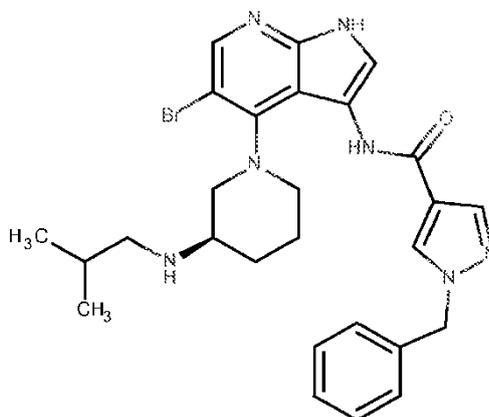
El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 6

Se agitaron la (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (40,0 mg, 0,08 mmol), ácido acético (0,01 ml, 0,17 mmol) y ciclopentanocarbaldehído (10,8 mg, 0,11 mmol) en MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 minutos antes de añadir NaBH(OAc)₃ (42,4 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. 18 horas. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 5% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 5,6 mg, 12,1%.

LC/MS: RT = 2,00 min (230 nm), m/z = 576,6 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ0,94-1,80 (m, 14H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,93-3,68 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,25-7,26 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,66 (s ancho, 1H), 11,72 (d, 1H)

Ejemplo 14: [5-Bromo-4-((R)-3-isobutilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

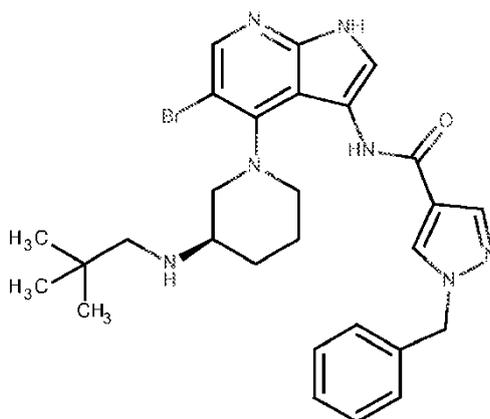


El compuesto del título (sólido de color crema, 38,1 mg, 68,4%) se preparó como se describe en el ejemplo 13, sustituyendo el ciclopentanocarbaldehído por el isobutiraldehído (9,9 mg, 0,14 mmol).

LC/MS: RT = 1,91 min (254 nm), m/z = 552,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ0,74 (d, 6H), 1,14-1,20 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,69-1,71 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,62 (s ancho, 1H), 11,73 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 15: {5-Bromo-4-[(R)-3-(2,2-dimetil-propilamino)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

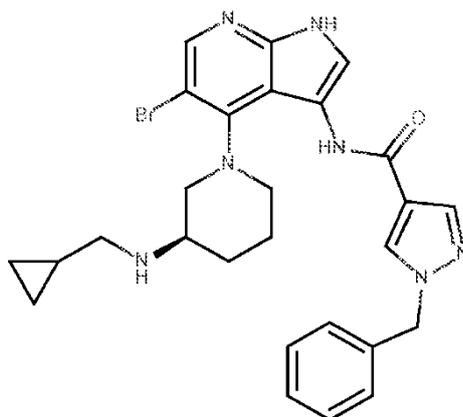


El compuesto del título (sólido de color crema, 38,1 mg, 68,4%) se preparó como se describe en el ejemplo 13, sustituyendo el ciclopentanocarbaldehído por el isobutiraldehído (9,9 mg, 0,14 mmol).

LC/MS: RT = 1,96 min (270 nm), m/z = 566,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

- 5 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ0,75 (s, 9H), 1,08-1,13 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,52 (s ancho, 1H), 11,74 (s, 1H). No se ven 3 protones.

Ejemplo 16: {5-Bromo-4-[(R)-3-(ciclopropilmetil-amino)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

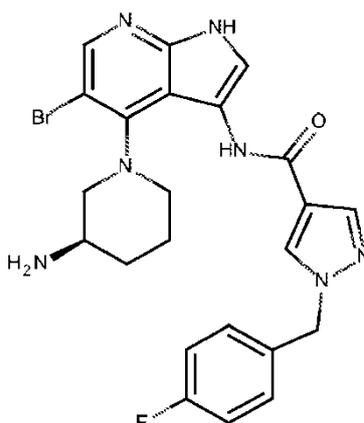


- 10 El compuesto del título (sólido de color crema, 18,4 mg, 41,9%) se preparó como se describe en el ejemplo 13, sustituyendo el ciclopentanocarbaldehído por el ciclopropilcarboxaldehído (7,7 mg, 0,14 mmol).

LC/MS: RT = 1,88 min (254 nm), m/z = 550,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

- 15 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ0,09- 0,02 (m, 2H), 0,23-0,26 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 1H), 1,25-1,30 (m, 1H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,74 (s ancho, 1H), 11,71 (s, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 17: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (157 mg, 0,715 mmol), en la etapa 7.

Preparación de ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

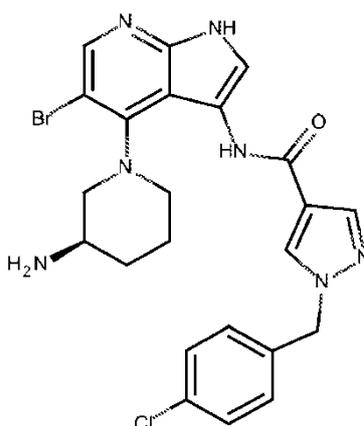
- 5 Se agitaron 4-pirazolcarboxilato de etilo (1,5 g, 10,7 mmol) y K_2CO_3 (4,44 g, 32,1 mmol) en acetona (45 ml). A esto se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (1,38 ml, 11,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $50^\circ C$ durante 18 horas. La reacción se enfrió a t.a. y los sólidos se separaron por filtración. La torta de filtración se lavó bien con EtOAc y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se recogió en MeOH (36 ml) y se añadió una disolución de KOH (1,20 g, 21,4 mmol) en agua (7,2 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se diluyó con un poco de H_2O , se enfrió a $5^\circ C$, y se acidificó por la adición con cuidado de disolución de HCl 1 M para precipitar el producto. Después de agitar durante 10 minutos, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron bien con agua, isohexano y se secaron a vacío a $40^\circ C$ durante 18 horas para dar el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco, 2,35 g, 99,6%.

El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo pálido, 20,5 mg, 17,3%.

- 15 LC/MS: RT = 1,80 min (254 nm), m/z = 514,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN 1H (d_6 DMSO): δ 1,12-1,25 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,95-2,30 (s ancho, 2H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,01-3,20 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,51 (s ancho, 1H), 9,75 (s ancho, 1H), 11,70 (s ancho, 1H). No se ve 1 protón.

- 20 Ejemplo 18: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



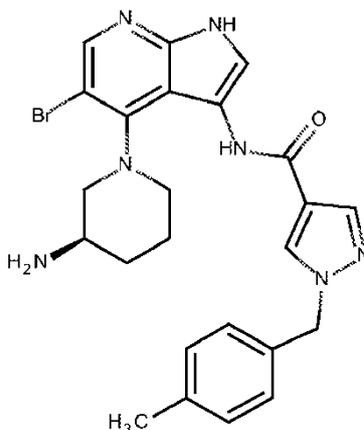
El compuesto del título (sólido amarillo pálido, 19,6 mg, 17,3%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (163 mg, 0,715 mmol), preparado de una forma similar a la descrita para el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico, en la etapa 7.

25

LC/MS: RT = 1,87 min (254 nm), m/z = 530,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,11-1,20 (m, 1H), 1,43-1,79 (m, 5H), 2,86-2,98 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 9,77 (s ancho, 1H), 11,72 (s ancho, 1H). No se ve 1 protón.

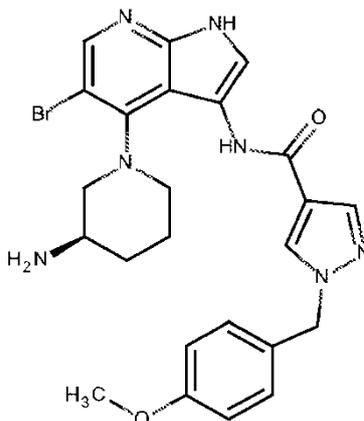
5 Ejemplo 19: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



10 El compuesto del título (sólido marrón claro, 22 mg, 18,5%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (155 mg, 0,715 mmol), preparado de una forma similar a la descrita para el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1 H-pirazol-4-carboxílico, en la etapa 7. LC/MS: RT = 1,85 min (254 nm), m/z = 508,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,11-1,25 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,65-1,77 (m, 2H), 2,13-2,70 (s ancho, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,47 (s ancho, 1H), 9,74 (s ancho, 1H), 11,70 (s ancho, 1H). No se ve 1 protón.

15 Ejemplo 20: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

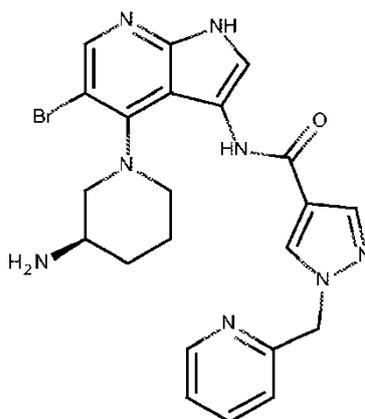


20 El compuesto del título (sólido marrón claro, 16,2 mg, 13,7%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (166 mg, 0,715 mmol), preparado de una forma similar a la descrita para el 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido, en la etapa 7.

LC/MS: RT = 1,79 min (254 nm), m/z = 524,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

25 RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,10-1,27 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,64-1,95 (m, 4H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,09-3,21 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,44 (s ancho, 1H), 9,73 (s ancho, 1H), 11,69 (s ancho, 1H). No se ve 1 protón.

Ejemplo 21: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

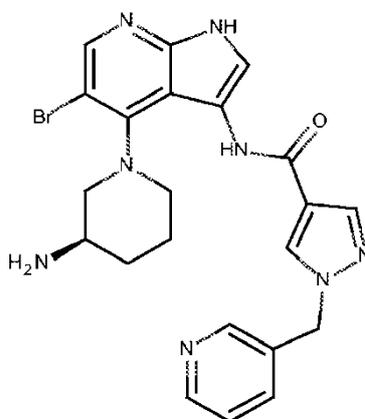


5 El compuesto del título (sólido amarillo, 40 mg, 68,7%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo en la etapa 7 el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol), preparado de una forma similar a la descrita para el ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 81, etapa 1. Se aisló como una sal de formiato después de purificación por HPLC preparativa a pH 4.

LC/MS: RT = 0,87 min (270 nm), m/z = 497 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,21-1,34 (m ancho, 1H), 1,40-1,53 (m ancho, 1H), 1,59-1,68 (m ancho, 1H), 1,78-1,86 (m ancho, 1H), 2,98-3,08 (m ancho, 1H), 3,13-3,29 (m ancho, 3H), 3,33-3,44 (m ancho, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,49-8,56 (m, 2H), 9,77 (s ancho, 1H). No se ven 3 protones.

Ejemplo 22: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

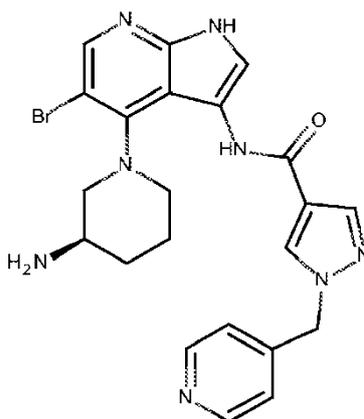


15 El compuesto del título (sólido marrón claro, 9,5 mg, 38%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo en la etapa 7 el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) preparado de una forma similar a la descrita para el ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 81, etapa 1.

LC/MS: RT = 0,83 min (270 nm), m/z = 497 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

20 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,43-1,55 (m ancho, 1H), 1,61-1,69 (m ancho, 1H), 1,72-1,79 (m ancho, 1H), 3,03-3,22 (m ancho, 4H), 5,48 (s, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,50-8,55 (m, 3H), 9,61 (s ancho, 1H), 11,81 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

Ejemplo 23: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

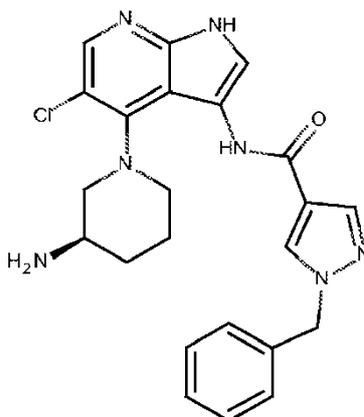


El compuesto del título (sólido marrón claro, 25 mg, 24%) se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo en la etapa 7 el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (225 mg, 1,1 mmol), descrito en el ejemplo 81, etapa 1.

- 5 LC/MS: RT = 0,74 min (254 nm), m/z = no mass [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,10-1,20 (m ancho, 1H), 1,44-1,54 (m ancho, 1H), 1,61-1,80 (m ancho, 2H), 2,87-2,99 (m ancho, 2H), 3,09-3,23 (m ancho, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,72 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

- 10 Ejemplo 24: N-{4-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2.

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, etapas 1 y 2.

Etapas 3: 5-Cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 15 La 4-fluoro-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2 g, 6,84 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C se trató gota a gota con disolución de sec-butil-litio, 1,4 M en ciclohexano (4,48 ml, 6,27 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota una disolución de hexacloroetano (4,05 g, 17,1 mmol) en THF (20 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 0,5 horas más. La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo con iso-hexano (x2) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta una goma amarilla.

- 25 El material bruto se agitó en THF (50 ml) y se añadió gota a gota disolución de fluoruro de tetrabutilamonio, 1,0 M en THF (6,84 ml, 6,84 mmol) a t.a. La reacción se agitó a t.a. durante 1 hora más antes de añadir H₂O y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar un sólido naranja claro. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 40%. Las fracciones que contenían material bruto se purificaron y el disolvente se separó a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco 1,0 g, 85,7%.

Etapas 4: Preparación de 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Esta se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 6, etapa 5, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por la 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 5,86 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 1,15 g, 91,1%.

Etapa 5: Preparación de 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina

- 5 Esta se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 6, etapa 6, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por la 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (202,9 mg, 0,94 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido, 167,4 mg, 95,8%.

Etapa 6: Preparación de (5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 10 La 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (167,4 mg, 0,90 mmol) se agitó en DMF (9,0 ml) con Et₃N (0,25 ml, 1,80 mmol) y ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (200,6 mg, 0,99 mmol). Se añadió HATU (342,2 mg, 0,90 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa saturada de cloruro sódico (4 x 60 ml), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. Esta se trituró con Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O antes de secar a vacío a 40°C. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 240,5 mg, 72,1%.

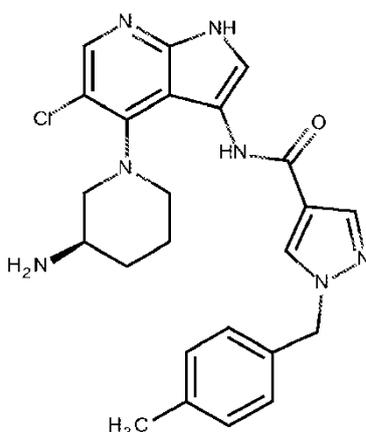
Etapa 7: Preparación del compuesto del título: N-{4-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida

- 20 Una disolución de la (5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (100,0 mg, 0,27 mmol) en n-BuOH (5,4 ml) se trató con éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (270,8 mg, 1,35 mmol) y se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 6 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en DCM (5 ml). Se añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en EtOAc (40 ml), se lavó con disolución acuosa de amoníaco (2 x 50 ml), disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 53,6 mg, 44,1%.

LC/MS: RT = 1,77 min (270 nm), m/z = 450,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

- 30 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,16-1,21 (m, 1H), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 4H), 2,90-2,94 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,73 (s ancho, 1H), 11,68 (s, 1H). No se ve 1 protón.

Ejemplo 25: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

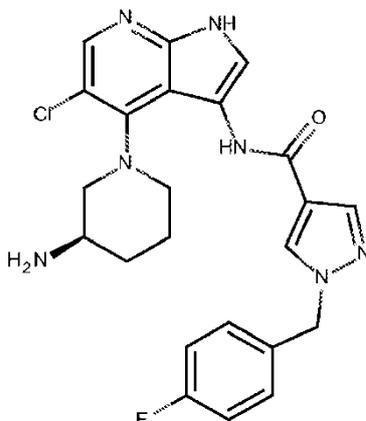


- 35 El compuesto del título (sólido de color crema, 24 mg, 28,4%) se preparó como se describe en el ejemplo 24, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (256,3 mg, 1,19 mmol), en la etapa 6.

LC/MS: RT = 1,82 min (254 nm), m/z = 464 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (pos corto), HP1100.

- 40 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,18 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (2, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

Ejemplo 26: [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

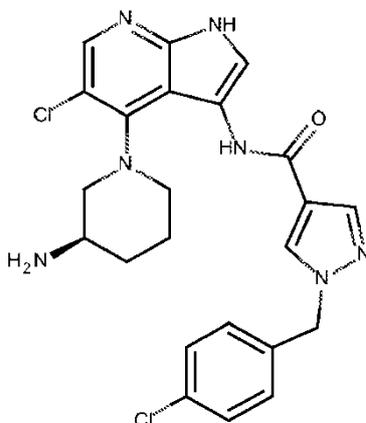


5 El compuesto del título (sólido de color crema, 24,2 mg, 20,1%) se preparó como se describe en el ejemplo 24, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (261 mg, 1,19 mmol), en la etapa 6.

LC/MS: RT = 1,77 min (270 nm), m/z = 468,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,18-1,23 (m, 1H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,68-1,70 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 3,11-3,13 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,69 (s ancho, 1H), 11,71 (s ancho, 1H). No se ven 3 protones.

Ejemplo 27: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

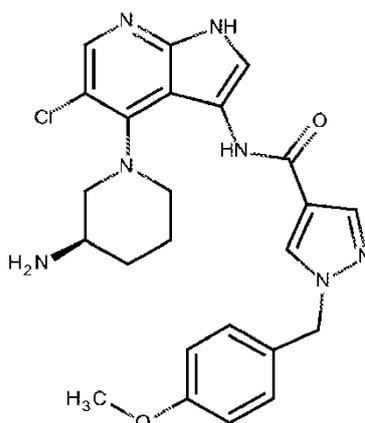


15 El compuesto del título (sólido de color crema, 22,1 mg, 18,4%) se preparó como se describe en el ejemplo 24, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (280,5 mg, 1,19 mmol), en la etapa 6.

LC/MS: RT = 1,84 min (270 nm), m/z = 484,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

20 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,15-1,20 (m, 1H), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,92-2,96 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 11,70 (s ancho, 1H). No se ven 3 protones.

Ejemplo 28: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

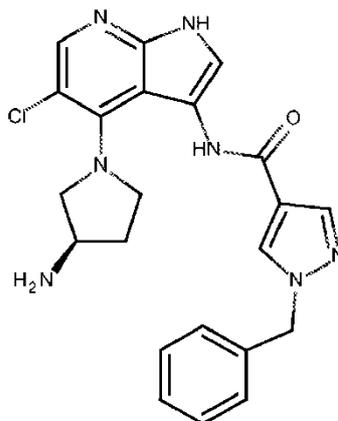


El compuesto del título (sólido blanco, 24 mg, 19,8%) se preparó como se describe en el ejemplo 24, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (275,3 mg, 1,19 mmol), en la etapa 6.

5 LC/MS: RT = 1,77 min (254 nm), m/z = 480 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,17 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,94 (d, J 8,68, 2H), 7,27(d, J 8,65, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 11,65 (s, 1H)

10 Ejemplo 29: [4-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

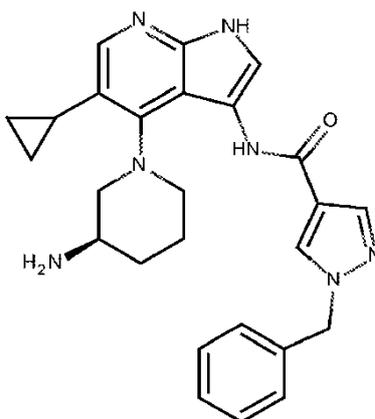


El compuesto del título (sólido blanco, 42,5 mg, 60,1%) se preparó como se describe en el ejemplo 24, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico por el éster de terc-butilo del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (151,1 mg, 0,81 mmol), en la etapa 7.

15 LC/MS: RT = 1,71 min (254 nm), m/z = 436,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,66-1,72 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 3,02-3,05 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,63-3,68 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,60 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

20 Ejemplo 30: N-{4-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico, el producto de la etapa 1, ejemplo 53.

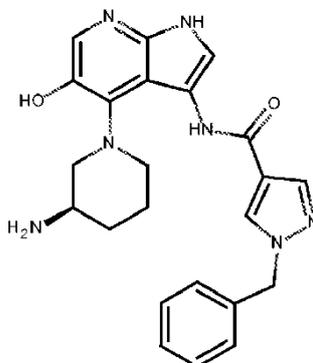
5 Se cargaron el éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico (29 mg, 0,05 mmol), ácido ciclopropilborónico (8,4 mg, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,1 mg, 0,01 mol) y K₂CO₃ (27,6 mg, 0,20 mmol) y THF (4,5 ml)/H₂O (0,5 ml) en un vial de microondas y se desgasificó. El contenido se calentó con irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, después se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar el éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico bruto en forma de un aceite amarillo.

15 Este material se recogió en disolución de ácido clorhídrico, 1,25 M en MeOH (5 ml) y se irradió en un microondas durante 1 hora a 80°C. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en el volumen mínimo de MeOH y se cargó en una columna de intercambio iónico SCX2 que se había cebado con MeOH. La columna se lavó con DCM, MeOH y el compuesto del título se eluyó usando disolución de amoníaco, 3,5 M en MeOH. Esta disolución se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa a pH 4 y después a pH 9. Este material se recogió en acetona y se filtró a través de un tapón de carbonato potásico. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido, 1,5 mg, 6,8%.

20 LC/MS: RT = 1,56 min (270 nm), m/z = 456 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₄ MeOH): δ 0,72-1,07 (m, 4H), 1,20-2,18 (m, 5H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,37-3,52 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). No se ven 5 protones.

Ejemplo 31: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 9.

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6. En la etapa 3, se usó (2*R*,8*aS*)-(+)-(camforilsulfonyl)oxaziridina (2,55 g, 11,1 mmol) como el electrófilo en lugar del tetrabromuro de carbono. Después del tratamiento habitual, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con iso-hexano y después EtOAc/iso-hexano al 5%, el producto intermedio deseado, 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-ol, se aisló en forma de un aceite amarillo pálido, 0,91 g, 66,5%.

Etapa 4: Preparación del éster de 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

5 A una disolución de 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-ol (1 g, 3,24 mmol) y Et₃N (0,45 ml, 3,24 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (0,8 ml, 6,5 mmol) y se agitó a t.a. durante 3 horas. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente, 0,55 g, 43,2%.

Etapa 5: Preparación del éster de 4-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

10 Se añadió gota a gota una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio, 1,0 M en THF (2,8 ml, 2,8 mmol) a una disolución de éster 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (550 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de la adición, se continuó agitando durante 1,5 horas más a t.a. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con H₂O y disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se concentraron a vacío y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 33%. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 270 mg, 81,6%.

Etapa 6: Preparación del éster de 4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Este se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 6, etapa 5, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina por el éster de 4-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (270 mg, 1,14 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo pálido, 321 mg, 99,9%.

20 Etapa 7: Preparación de éster de 4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

25 Se combinaron el éster de 4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (95 mg, 0,34 mmol), éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (81 mg, 0,4 mmol), DIPEA (89 µl, 0,51 mmol) y 1-butanol (2 ml) en un vial de microondas y después se calentaron a 120°C durante 2 horas con irradiación de microondas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 25%. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo 73 mg, 46,5%.

Etapa 8: Preparación de éster de 3-amino-4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

30 A una mezcla de éster de 4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (73 mg, 0,158 mmol) y Et₃N (0,2 ml) en MeOH (20 ml) se añadió níquel Raney, suspensión al 50% en H₂O (10 mg). La reacción se agitó a t.a. en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 68 mg, 100%.

35 Etapa 9: Preparación de éster de 3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

40 El éster de 3-amino-4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (68 mg, 0,158 mmol) y ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (32 mg, 0,158 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) a t.a. A estos se les añadió trietilamina (0,04 ml, 5,74 mmol) seguido de HATU (60 mg, 0,158 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La disolución resultante se concentró a vacío y la goma marrón resultante se recogió en EtOAc (100 ml). Se lavó con H₂O (2x60 ml), disolución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 63 mg, 64,8%.

45 Etapa 10: Preparación de éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-hidroxi-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico

50 A una disolución del éster de 3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (382 mg, 0,62 mmol, en etanol (15 ml) se añadió disolución acuosa de NaOH, 4 N (1,5 ml, 6 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se neutralizó con cuidado a pH 7 con HCl 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x40 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH/DCM al 6% y las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido 115 mg, 34,9%.

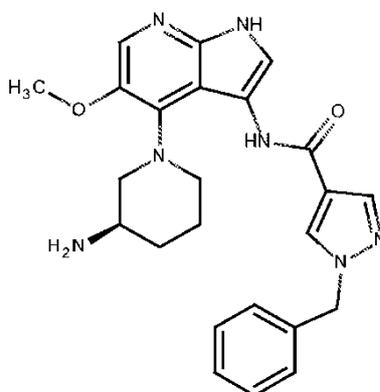
Etapa 11: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

5 El éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico (115 mg, 0,216 mmol) se agitó en MeOH (4 ml) y se añadió disolución de ácido clorhídrico 4 N en MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 horas y después se neutralizó (pH 7) por la adición con cuidado de disolución de hidróxido amónico. Se añadió DCM (70 ml) y la mezcla se lavó con H₂O (2x20 ml), disolución acuosa saturada de cloruro sódico (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloreuro, 75 mg, 80,5%.

LC/MS: RT = 2,02 min (270 nm), m/z = 432 [M+H]. Tiempo de ejecución total 7,5min (pos largo), HP1100.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): □ 1,35-1,48 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,99-3,11 (m, 2H), 3,17-3,38 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,31 (s ancho, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,39 (s, 1H). No se ve 1 protón.

Ejemplo 32: [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir del 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-ol, el producto de la etapa 3, en el ejemplo 31.

Etapa 1: Preparación de 4-fluoro-5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

20 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (688 mg, 3,4 mmol) a una disolución de 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-ol (805 mg, 2,61 mmol) y trietilfosfina (892 mg, 3,44 mmol) en THF (25 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió MeOH (1 ml, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora más a 0°C y después a t.a. durante 1 hora. La disolución se concentró a vacío para dar una goma amarillo oscuro. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 3%. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 680 mg, 80,8%.

Etapa 2: Preparación de 4-fluoro-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina

30 Esta se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 31, etapa 5, sustituyendo el éster de 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico por la 4-fluoro-5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (630 mg, 1,95 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo pálido, 285 mg, 87,8%.

Etapa 3: Preparación de 4-fluoro-5-metoxi-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Esta se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 6, etapa 5, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina por la 4-fluoro-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (280 mg, 1,69 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo pálido, 325 mg, 91,3%.

35 Etapa 4: Preparación de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(5-metoxi-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

Este se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 31, etapa 7, sustituyendo el éster de 4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico por la 4-fluoro-5-metoxi-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (270 mg, 1,28 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo, 385 mg, 76,9%.

Etapa 5: Preparación de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

5 Este se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 31, etapa 8, sustituyendo el éster de 4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico por el éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(5-metoxi-3-nitro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (130 mg, 0,332 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un aceite marrón, 120 mg, 100%.

Etapa 6: Preparación de éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il)-carbámico

10 Este se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 31, etapa 9, sustituyendo el éster de 3-amino-4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico por el éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (120 mg, 0,332 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido marrón pálido, 68 mg, 37,5%.

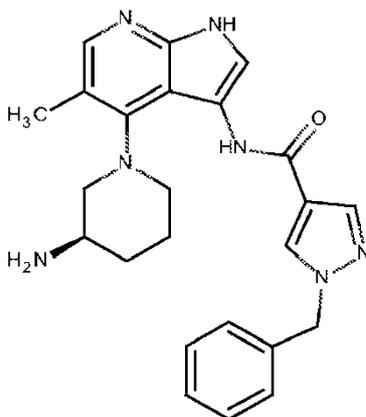
Etapa 7: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

15 A una disolución del éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il)-carbámico (320 mg, 0,58 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió disolución de ácido clorhídrico, 3,0 M en MeOH (2 ml) a 0°C. Después de la adición la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de carbonato sódico (15 ml) y MeOH en DCM al 20% (100 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se separó a vacío y el material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 105 mg, 73%.

LC/MS: RT = 2,14 min (270 nm), m/z = 446 [M+H]. Tiempo de ejecución total 7,5 min (pos largo), HP1100.

25 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,15-1,25 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H), 2,25 (s ancho, 2H), 2,82-2,94 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,71 (s ancho, 1H), 11,22 (s ancho, 1H).

Ejemplo 33: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó a partir del éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il)-carbámico, el producto de la etapa 1, ejemplo 53.

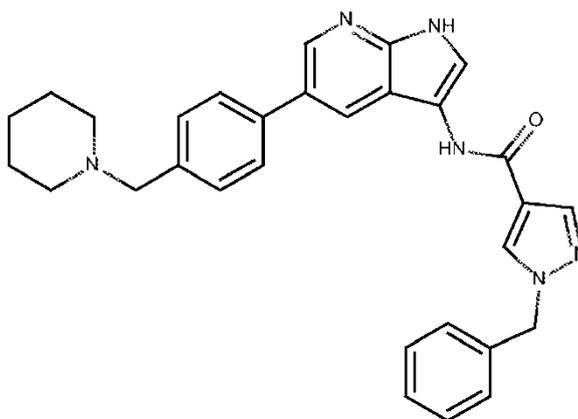
35 Se cargaron éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il)-carbámico (48,0 mg, 0,08 mmol), ácido metilborónico (8,70 mg, 0,15 mMol), Pd(dppf)Cl₂ (7,0 mg, 0,01 mMol) y K₂CO₃ (22,1 mg, 0,16 mMol) y THF (4,5 ml)/H₂O (0,5 ml) en un vial de microondas y se desgasificaron. El contenido se calentó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, después se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 15 % (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-piperidin-3-il)-carbámico.

Este se recogió en DCM (5 ml) y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,6 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 horas a t.a. Se añadió ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,6 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora más a t.a. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. La capa orgánica se separó y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa a pH 9, se recogió en acetona y se filtró a través de un tapón de carbonato potásico. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido, 4 mg, 11,5%.

LC/MS: RT = 1,61 min (270 nm), m/z = 430 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₄ MeOH) δ 1,11-1,23 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,83-2,97 (m, 2H), 3,08-3,23 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,24 (s, 1H). No se ven 5 protones.

Ejemplo 34: [5-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se hizo de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 3. El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 1.

Etapa 1: Preparación de [5-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (41,6 mg, 0,28 mmol), K₂CO₃ (103,7 mg, 0,75 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (18,3 mg, 0,025 mmol) en THF/H₂O (2,1 ml: 0,23 ml) y se desgasificaron completamente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 7% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido, 76,5 mg, 71,9%.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título: [5-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

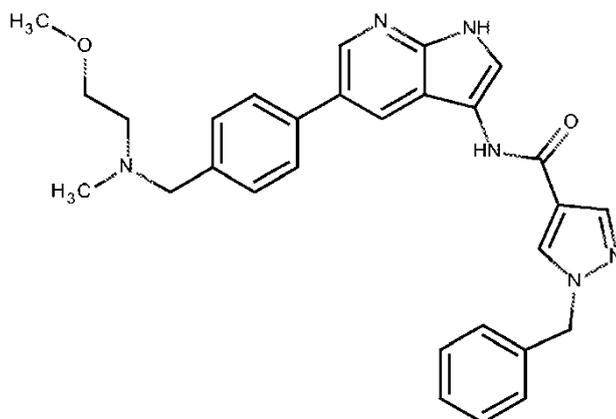
La [5-(4-formil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (76,5 mg, 0,18 mmol) y piperidina (0,05 ml, 0,54 mmol) se agitaron en THF (6 ml) a t.a. durante 10 minutos. Se añadió NaBH(OAc)₃ (190,8 mg, 0,90 mmol) y la reacción se agitó a t.a. 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar una goma amarilla.

El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 16% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 35,2 mg, 39,5%.

LC/MS: RT = 1,90 min (270 nm), m/z = 491,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,39-1,41 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 4H), 2,32-2,35 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 4H), 7,64 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 11,49 (d, 1H)

Ejemplo 35: [5-(4-[(2-Metoxietil)-metil-amino]-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 34, etapa 1 y el siguiente cambio del protocolo descrito para la etapa 2.

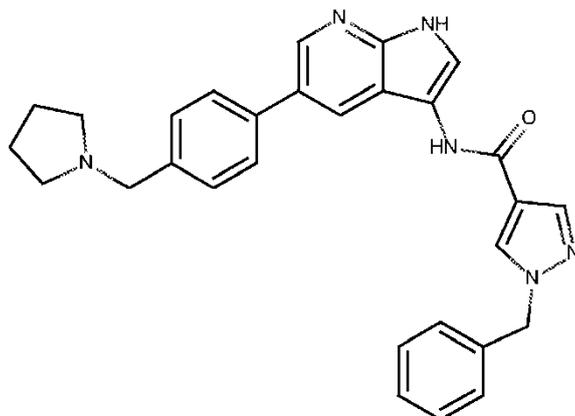
Etapa 2: [5-(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

10 La [5-(4-formil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) a t.a. A esta se añadió (2-metoxi-etil)-metil-amina (158,6 mg, 1,78 mmol) y AcOH (0,050 ml). Después se extrajo el aire de la disolución y se volvió a llenar con N₂. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (25,3 mg) y después se extrajo el aire de la reacción y se volvió a llenar con N₂ una vez más, después se extrajo el aire y se volvió a llenar con H₂. Después la reacción se agitó en atmósfera de H₂ a 45°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 15 eq. adicionales de amina y 50 ul de AcOH y la reacción se calentó a 45°C en atmósfera de H₂ durante 24 horas más. El catalizador se separó por filtración y la torta de filtración se lavó con una porción adicional de DMF (1 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa primero a pH 4 y después a pH 9 para dar el compuesto del título, 7,9 mg, 13,5% como un sólido marrón.

LC/MS: RT = 1,91 min (254 nm), m/z = 495 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

20 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 2,19 (s, 3H), 2,54 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,27-7,35 (m, 7H), 7,66 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,49 (d ancho, 1H)

Ejemplo 36: [5-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

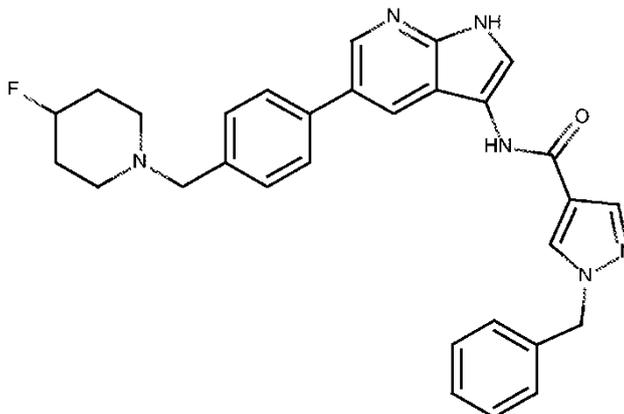


25 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 34, sustituyendo la piperidina por pirrolidina (25,6 mg, 0,36 mmol) en la etapa 2. Se aisló como una sal de formiato, 21 mg, 37,1%, después de purificación por HPLC a pH 4.

LC/MS: RT = 1,87 min (270 nm), m/z = 477 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,69-1,76 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,53-8,55 (m, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,49 (d ancho, 1H). No se ven 6 protones.

5 Ejemplo 37: {5-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

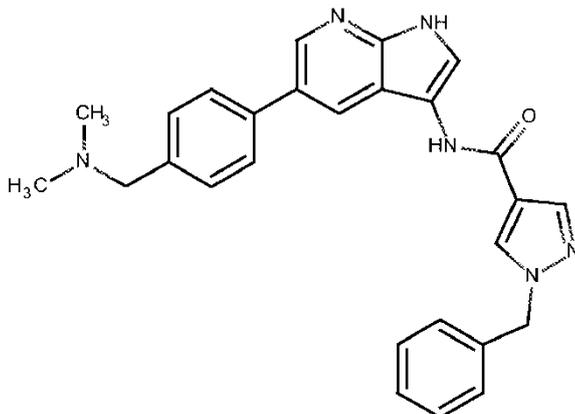


10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 34, sustituyendo la piperidina por el hidrocloreuro de la 4-fluoro-piperidina (99,4 mg, 0,71 mmol) en la etapa 2. Se aisló en forma de un sólido blanco, 21 mg, 34%, después de purificación por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 8% (gradiente) y trituración con acetonitrilo.

LC/MS: RT = 1,93 min (270 nm), m/z = 509 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (pos corta), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,67-1,92 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,61-4,76 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,29-7,42 (m, 7H), 7,66 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47-8,53 (m, 3H), 9,90 (s, 1H), 11,49 (s ancho, 1H)

15 Ejemplo 38: [5-(4-Dimetilaminometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

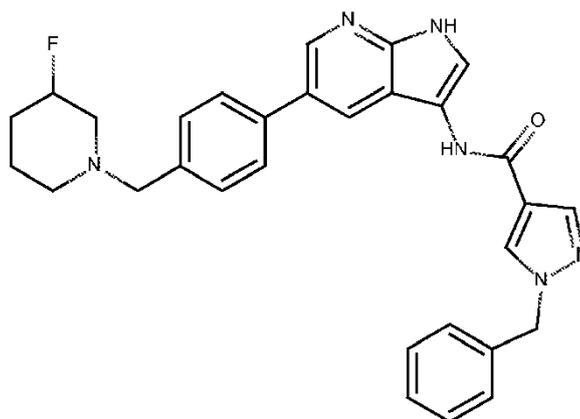


20 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 35, sustituyendo la (2-metoxi-etil)-metil-amina por disolución de dimetilamina 2,0 M en THF (1,07 ml, 2,14 mmol) en la etapa 2. Se aisló en forma de un sólido amarillo, que contenía 0,5 equivalentes de sal de formiato, 4,4 mg, 13,7%, después de purificación por HPLC preparativa a pH 9.

LC/MS: RT = 1,84 min (254 nm), m/z = 451 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 2,18 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,42 (m, 7H), 7,67 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,22 (s, 0,5H - formiato), 8,47 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,49 (d ancho, 1H)

25 Ejemplo 39: {5-[4-(3-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

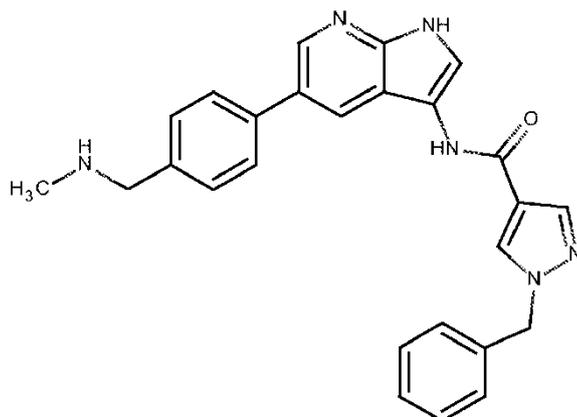


5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 34, sustituyendo la piperidina por el hidrocloreto de la 3-fluoro-piperidina (99,4 mg, 0,71 mmol) en la etapa 2. Se aisló en forma de un sólido blanco, 17 mg, 28%, después de purificación por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente) y trituración con acetonitrilo.

LC/MS: RT = 1,91 min (270 nm), m/z = 509 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (pos corto), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,44-1,56 (m, 2H), 1,68-1,87 (m, 2H), 2,24-2,44 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,55-4,71 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,29-7,42 (m, 7H), 7,66 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47-8,53 (m, 3H), 9,90 (s, 1H), 11,49 (s ancho, 1H)

10 Ejemplo 40: [5-(4-Metilaminometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

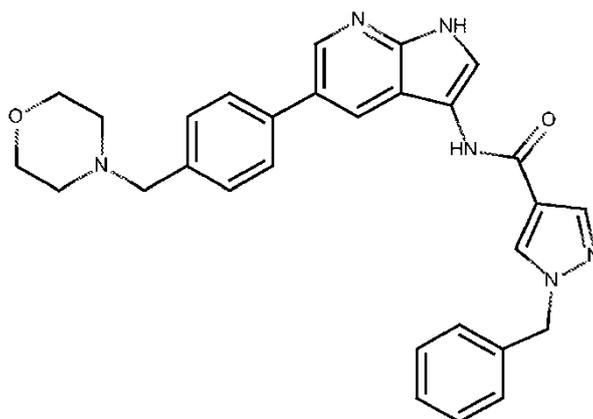


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 35, sustituyendo la (2-metoxi-etil)-metil-amina por disolución de metilamina, 2,0 M en THF (1,07 ml, 2,14 mmol) en la etapa 2. Se aisló en forma de un sólido rosa, 4 mg, 12,9%, después de purificación por HPLC preparativa a pH 4.

15 LC/MS: RT = 1,83 min (254 nm), m/z = 437 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 2,37 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,48 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,96 (s, 1H), 11,52 (d ancho, 1H)

Ejemplo 41: [5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

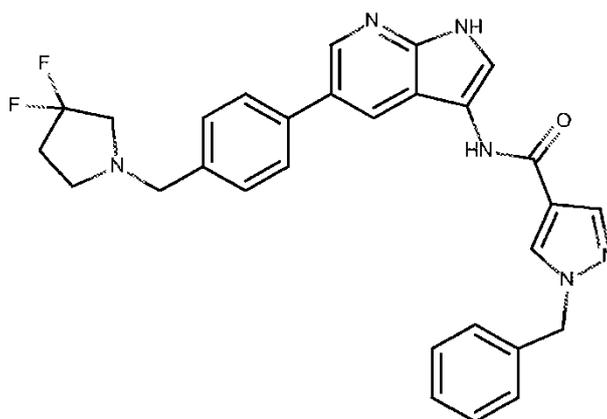


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 34, sustituyendo la piperidina por morfolina (51,7 mg, 0,59 mmol) en la etapa 2. Se aisló en forma de un sólido blanquecino, 28,4 mg, 48,6%, después de purificación por cromatografía en columna eluyendo con DCM - MeOH/DCM al 5% (gradiente) y HPLC preparativa a pH 4.

- 5 LC/MS: RT = 1,86 min (254 nm), m/z = 493 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 2,38 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,67 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,49 (d ancho, 1H)

Ejemplo 42: {5-[4-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

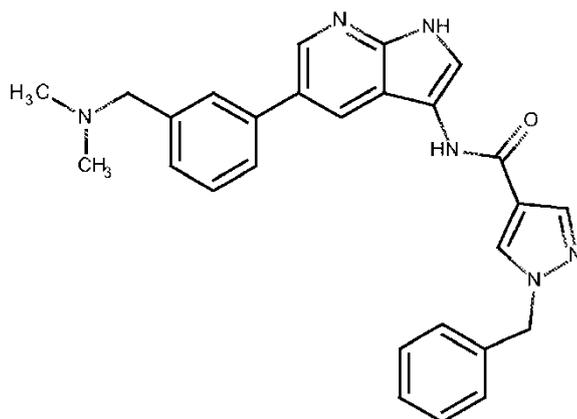


- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 34, sustituyendo la piperidina por el hidrocloreuro de la 3,3-difluoropirrolidina (102,2 mg, 0,71 mmol) en la etapa 2. Se aisló en forma de un sólido blanco, 22 mg, 36,2%, después de purificación por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente) y trituración con acetonitrilo.

- 15 LC/MS: RT = 2,17 min (270 nm), m/z = 513 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (pos corto), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 2,26 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,29-7,44 (m, 7H), 7,69 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47-8,53 (m, 3H), 9,90 (s, 1H), 11,50 (s ancho, 1H)

Ejemplo 43: [5-(3-Dimetilaminometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 4. El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 1.

5 Etapa 1: Preparación de [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una disolución de la (5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico 93,5 g, 8,83 mmol) en DCM (75 ml) se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio 0,45 g, 1,32 mmol), disolución acuosa de hidróxido sódico (50% p/v, 7 ml) y cloruro de tosilato (2,02 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 horas y después se diluyó con DCM. Se lavó con disolución acuosa de HCl 1 M, disolución acuosa saturada de bicarbonato, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 75% (gradiente). Esto proporcionó el compuesto deseado en forma de una espuma marrón, 3,51 g, 61,4%.

15 Etapa 2: Preparación de [5-(3-formilfenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (595 mg, 1,08 mmol), ácido 3-formilfenilborónico (195 mg, 1,3 mmol), K₂CO₃ (448 mg, 3,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (39,6 mg, 0,05 mmol) en THF/H₂O (10 ml/1 ml) y se desgasificó completamente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 50% a EtOAc (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo, 420 mg, 67,5%.

25 Etapa 3: Preparación de [5-(3-dimetilaminometil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una disolución de la [5-(3-formil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en MeOH (1 ml) se añadieron tamices moleculares 4A seguido de dimetilamina, disolución 2,0 M en THF (4 ml, 8 mmol), y la reacción se agitó durante 3 horas a t.a. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (72,1 mg, 0,34 mmol) y la reacción se agitó 18 horas a t.a. El material inorgánico se separó por filtración y el filtrado se diluyó con DCM. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10%. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un vidrio incoloro, 61 mg, 58,0%.

35 Etapa 4: Preparación del compuesto del título: [5-(3-Dimetilaminometil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

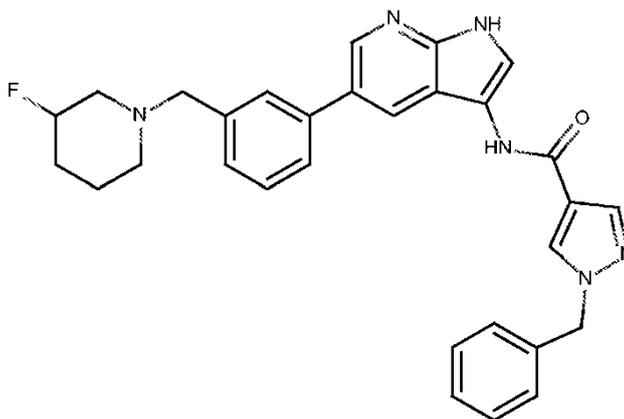
La [5-(3-dimetilaminometil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (61 mg, 0,10 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (2 ml) y MeOH (1 ml) y se añadió hidróxido potásico (26,6 mg, 0,474 mmol) en el mínimo volumen de H₂O. Después de agitar a t.a. durante 18 horas la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se continuó agitando. Después de 1 hora, los sólidos se separaron por filtración y la torta de filtración se lavó con H₂O antes de secado a vacío a 40°C. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 15 mg, 33,2%.

LC/MS: RT = 0,99 min (230 nm), m/z = 451 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 2,18(s, 6H), 3,47 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,25-7,46 (m, 7H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,50-8,53 (m, 2H), 9,95 (s ancho, 1H), 11,50 (s ancho, 1H)

Ejemplo 44: {5-[3-(3-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

5

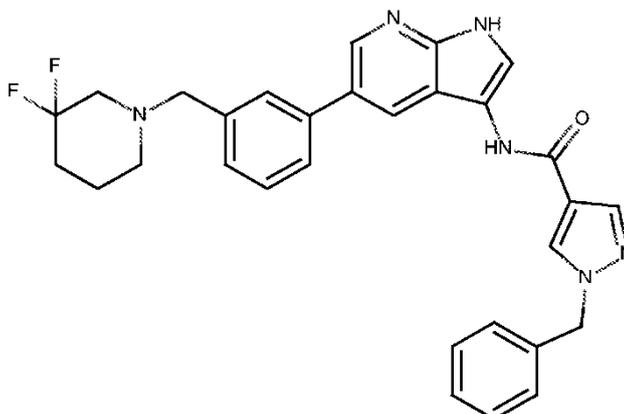


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 43, sustituyendo la piperidina por el hidrocloreto de la 3-fluoropiperidina (47,5 mg, 0,34 mmol) en la etapa 3. Se aisló en forma de un polvo amarillo, 11,7 mg, 18,1%, después de purificación por HPLC preparativa a pH 9.

10 LC/MS: RT = 1,04 min (230 nm), m/z = 509 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,40-1,60 (m, 2H), 1,67-1,90 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,54-4,74 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,45(dd, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), , 9,96 (s, 1H), 11,51 (d ancho, 1H)

15 Ejemplo 45: {5-[3-(3,3-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 43, sustituyendo la piperidina por el hidrocloreto de la 3,3-difluoropiperidina (124 mg, 0,79 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico por cianoborohidruro sódico (13,1 mg, 0,21 mmol) en la etapa 3.

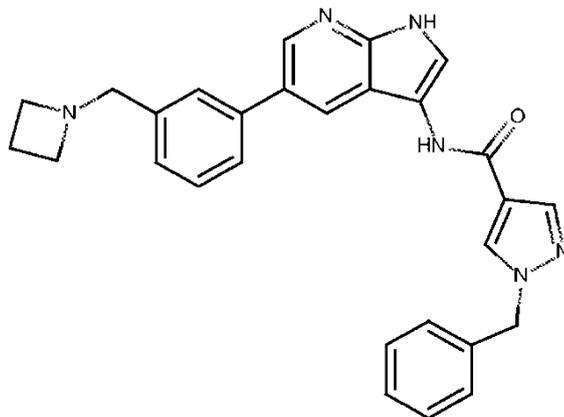
20 Etapa 4: Preparación del compuesto del título: {5-[3-(3,3-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

25 Se combinaron [5-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,147 mmol), carbonato potásico (138 mg, 1 mmol) y MeOH (4 ml) en un vial de microondas y se calentaron con irradiación de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con una mezcla de DCM/IPA (3:1). Los extractos orgánicos se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en la cantidad mínima de MeOH y se añadió después Et₂O hasta que la disolución empezó a volverse turbia. Esta se dejó reposar durante 1 hora, después los cristales se filtraron y se secaron a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales amarillos, 30,3 mg, 38,6%.

LC/MS: RT = 1,17 min (230 nm), m/z = 527 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,62-1,71 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,47 (dd, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,94 (s, 1H), 11,52 (d ancho, 1H)

5 Ejemplo 46: [5-(3-Azetidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

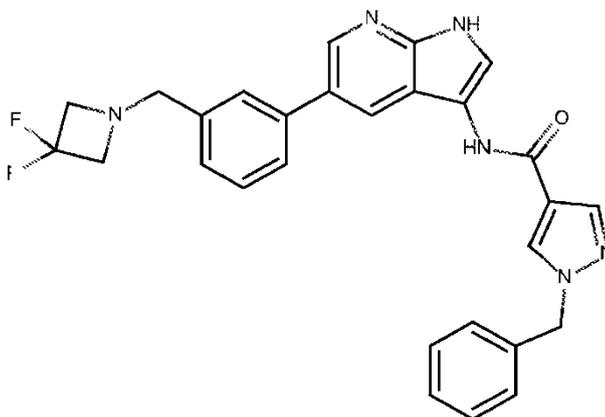


10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 45, sustituyendo la piperidina por azetidina (38,7 mg, 0,68 mmol) en la etapa 3. En la etapa 4 el producto precipitó después de dilución con H₂O y se recogió por filtración, se lavó con H₂O, Et₂O y se secó a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 26,7 mg, 25,6%.

LC/MS: RT = 1,00 min (230 nm), m/z = 463,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,94-2,02 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,22-7,46 (m, 7H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,46-8,53 (m, 3H), 9,8-10,2 (s ancho, 1H), 11-12 (s ancho, 1H)

15 Ejemplo 47: {5-[3-(3,3-Difluoro-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

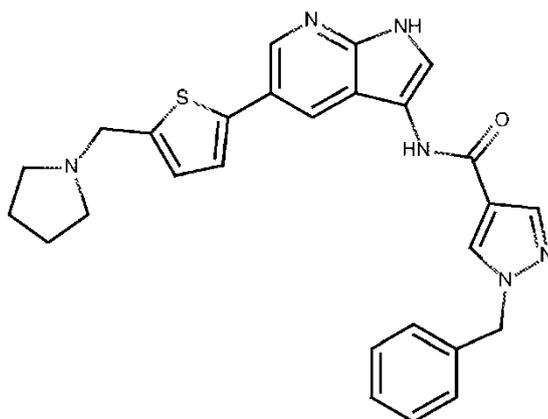


20 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 45, sustituyendo la piperidina por el hidrocloreto de la 3,3-difluoroazetidina (114 mg, 0,88 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico por cianoborohidruro sódico (13,1 mg, 0,21 mmol) en la etapa 3. En la etapa 4 el producto precipitó después de diluir con H₂O y se recogió por filtración, se lavó con H₂O, Et₂O y se secó a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema, 23,4 mg, 38,8%.

LC/MS: RT = 1,15 min (230 nm), m/z = 499,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 3,64 (t, 4H), 3,81 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,45 (dd, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,95 (s ancho, 1H), 11,51 (s ancho, 1H)

25 Ejemplo 48: [5-(5-Pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

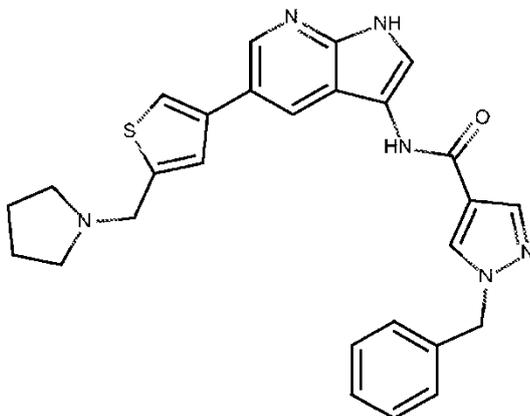


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 43, sustituyendo el ácido 3-formilfenilborónico por el ácido 5-formil-2-tiofenoborónico (67,1 mg, 0,43 mmol), K_2CO_3 por disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (76,3 mg, 0,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ por tetrakis (19,6 mg, 0,017 mmol) y THF/ H_2O (10:1) por 1,4-dioxano/THF (4 ml:2 ml) en la etapa 2. La mezcla de reacción se calentó a $150^\circ C$ durante 2 horas con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con DCM/IPA 3:1, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de DCM y se añadió Et_2O para precipitar el producto de Suzuki desprotegido deseado, [5-(5-formil-tiofen-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, 68 mg, 43,8%. En la etapa 3 la piperidina se sustituyó por pirrolidina (45,3 mg, 0,64 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico por cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 5 mg, 6,5%, después de purificación por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 20% (gradiente), HPLC preparativa a pH 4 y finalmente trituración con Et_2O .

LC/MS: RT = 0,94 min (230 nm), m/z = 483 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN 1H (d_6 DMSO): δ 1,68-1,76 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,27-7,41 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,94 (s ancho, 1H), 11,53 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

Ejemplo 49: [5-(5-Pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

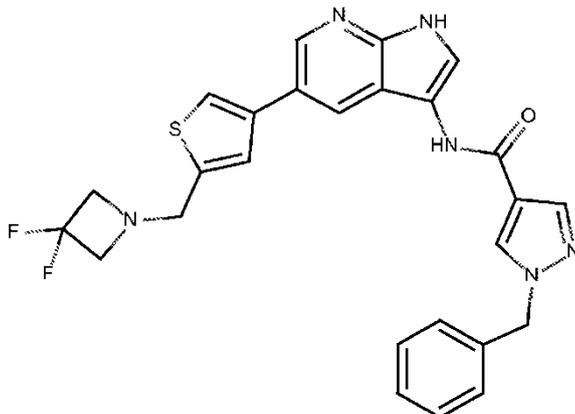


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 43, sustituyendo el ácido 3-formilfenilborónico por el ácido 5-formil-3-tiofenoborónico (67,1 mg, 0,43 mmol), K_2CO_3 por disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (76,3 mg, 0,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ por tetrakis (19,6 mg, 0,017 mmol) y THF/ H_2O (10:1) por 1,4-dioxano (4 ml) en la etapa 2. La mezcla de reacción se calentó a $150^\circ C$ durante 20 minutos con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con DCM se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de DCM y se añadió Et_2O para precipitar el producto de Suzuki deseado, 142 mg, 64,9% en forma de un polvo marrón. En la etapa 3 la piperidina se sustituyó por pirrolidina (34,2 mg, 0,48 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico por cianoborohidruro sódico (11,3 mg, 0,18 mmol). En la etapa 4 se combinaron carbonato potásico (83,2 mg, 0,6 mmol) y MeOH (4 ml) en un vial de microondas y se calentó con irradiación de microondas a $100^\circ C$ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con H_2O , Et_2O y se secó a vacío a $40^\circ C$ para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema, 12,8 mg, 22%.

LC/MS: RT = 0,94 min (230 nm), m/z = 483 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,68-1,76 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,83 (s ancho, 1H), 11-12 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

Ejemplo 50: {5-[5-(3,3-Difluoro-azetidina-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



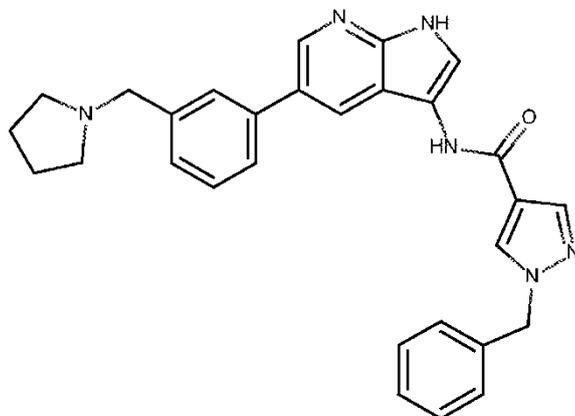
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 49, sustituyendo la pirrolidina por el hidrocloreto de la 3,3-difluoro-azetidina (94,5 mg, 0,73 mmol) en la etapa 3. Se aisló en forma de un polvo de color crema, 27,5 mg, 53,4%, siguiendo el mismo procedimiento descrito en la etapa 4.

LC/MS: RT = 1,19 min (230 nm), m/z = 505 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

10 RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 3,67 (t, 4H), 3,96 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,88 (s ancho, 1H), 11,47 (d ancho, 1H)

Ejemplo 51: [5-(3-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 43, sustituyendo la dimetilamina, disolución 2,0 M en THF, por pirrolidina (30 mg, 0,45 mmol) en la etapa 3. En la etapa 4, se combinaron carbonato potásico (71,9 mg, 0,52 mmol) y MeOH (3 ml) en un vial de microondas y se calentó con irradiación de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a la mitad de volumen a vacío. Se añadió H₂O al residuo y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O, Et₂O y se secó a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema, 38 mg, 76,8%.

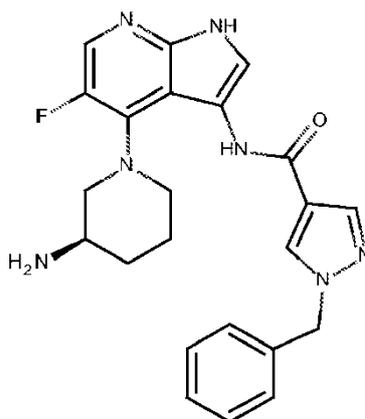
20

LC/MS: RT = 1,04 min (230 nm), m/z = 477 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,66-1,74 (m, 4H), 2,42-2,50 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49-8,52 (m, 2H), 9,8-10,12 (s ancho, 1H), 11,12 (s ancho, 1H)

25 Ejemplo 52: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

25



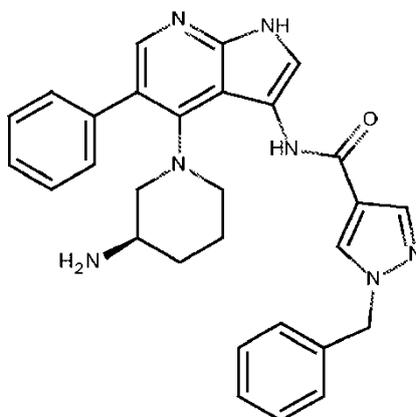
El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2.

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, sustituyendo el tetrabromuro de carbono por N-fluorobis(fenilsulfonyl)amina (1,08 g, 3,42 mmol) en la etapa 3, y el compuesto intermedio deseado se aisló en forma de un sólido blanco, 134 mg, 63,4%. El material bruto de la etapa 8 se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM - MeOH/DCM al 16% (gradiente) y después HPLC preparativa a pH 4. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 34,3 mg, 46,6%.

LC/MS: RT = 1,70 min (270 nm), m/z = 434,5 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,33-1,38 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 1H), 1,74-1,76 (m, 1H), 2,98-3,14 (m, 4H), 3,46-3,48 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,70 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 53: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 3. El compuesto del título se preparó a partir de la (5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, el producto de la etapa 7 en el ejemplo 6.

Etapa 1: Preparación de éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico

20 Se combinaron (5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,445 g, 1,07 mmol), éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (1,08 g, 5,37 mmol) y n-butanol (15 ml) en un vial de microondas. El contenido se calentó a 160°C durante 6 horas con irradiación de microondas y después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La disolución se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar una goma marrón. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con iso-hexano - EtOAc/iso-hexano al 50% - EtOAc (gradiente).
25 Las fracciones que se encontró que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un polvo amarillo, 443,2 mg, 69,4%.

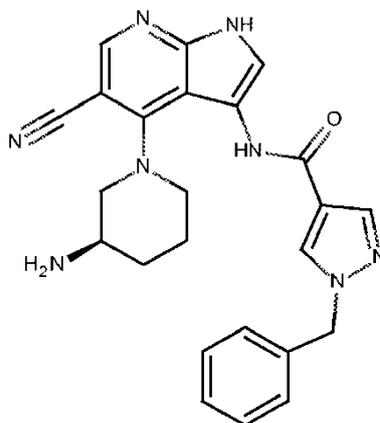
Etapa 2: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Se combinaron ácido fenilborónico (17,9 mg, 0,15 mmol), éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico (48,4 mg, 0,08 mmol), K₂CO₃ (34,6 mg, 0,25 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8,0 mg, 0,01 mmol) y THF/ H₂O (4,5 ml; 0,5 ml) en un vial de microondas y se desgasificó completamente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora con irradiación de microondas y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. Este material se recogió en DCM (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo seguido de la adición gota a gota de TFA (0,03 ml, 0,4 mmol). Se continuó agitando durante 4 horas a t.a. y los disolventes se separaron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM - MeOH/DCM al 15%. Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido, 22 mg, 55%.

LC/MS: RT = 1,82 min (270 nm), m/z = 492 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ □ 1,35-1,45 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 1H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,76-3,04 (m, 3H), 3,13-3,22 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,18-7,82 (m, 11 H), 7,89 (s ancho, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)

Ejemplo 54: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir del éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico, el producto de la etapa 1, Ejemplo 53.

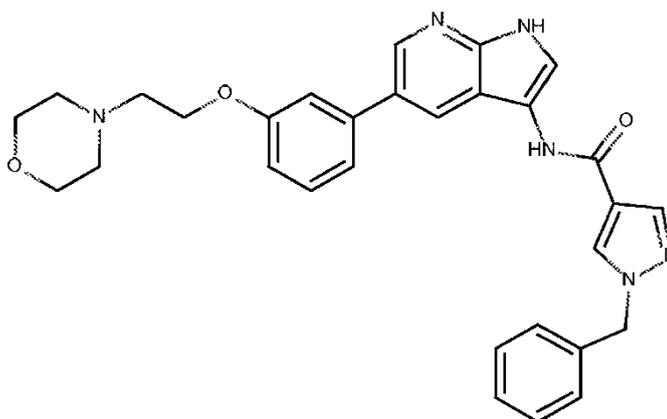
Se combinaron el éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico (21 mg, 0,04 mmol), dicianozinc (7,5 mg, 0,06 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6,1 mg, 0,01 mmol) y DMF (5 ml) en un vial de microondas y se desgasificó. El contenido se calentó con irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora. Se añadieron una porción adicional de dicianozinc (2,1 mg, 0,018 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,0 mg) y se desgasificaron. El contenido se calentó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, después la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano - EtOAc/iso-hexano al 50% - EtOAc (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico.

Este material se recogió en disolución de ácido clorhídrico, 1,25 M en MeOH (5 ml) y se irradió en un aparato de microondas 1 hora a 80°C. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en el volumen mínimo de MeOH y se cargó en una columna de intercambio iónico SCX2 que se había cebado con MeOH. La columna se lavó con DCM, MeOH y el compuesto del título eluyó usando disolución de amoniaco, 3,5 M en MeOH. Esta disolución se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 3 mg, 19,3%.

LC/MS: RT = 1,67 min (270 nm), m/z = 441 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₄ MeOH): δ 1,35-1,98 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,24-7,40 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H) 6 protons not seen

Ejemplo 55: {5-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 5. El compuesto del título se preparó a partir de la [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, el producto de la etapa 1, ejemplo 43.

5 Etapa 1: Preparación de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (408 mg, 1,85 mmol), [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (850 mg, 1,54 mmol), K_2CO_3 (640 mg, 4,63 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (56,5 mg, 0,077 mmol) y THF/ H_2O (12 ml: 1,2 ml) en un vial de microondas y se desgasificó completamente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora con irradiación de microondas y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 50% a EtOAc (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un vidrio amarillo, 518 mg, 59,5%.

Etapa 2: Preparación de [5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la [5-(3-hidroxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) e hidrocloreuro de la 4-(2-cloroetil)morfolina (37,0 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidra (3 ml) y a esto se le añadió Cs_2CO_3 (138,7 mg, 0,43 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 3 horas y después se dejó enfriar a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x4), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un vidrio amarillo, 50 mg, 52,1%.

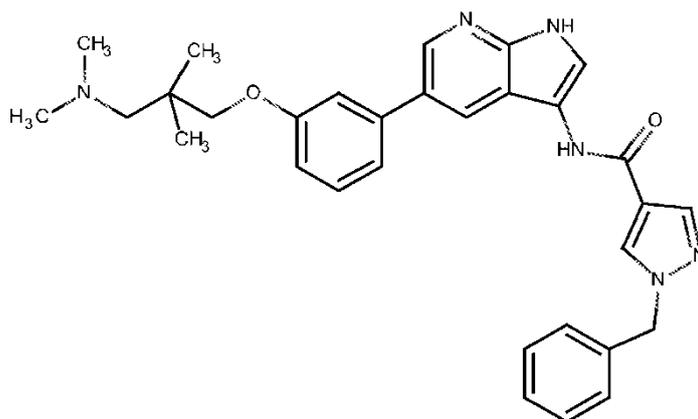
Etapa 3: Preparación del compuesto del título: {5-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la [5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,07 mmol), carbonato potásico (51,1 mg, 0,37 mmol) y MeOH (4 ml) en un vial de microondas y se calentaron con irradiación de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se redujo a la mitad de volumen y se secó a vacío y se diluyó con H_2O . La mezcla se agitó durante 1 hora a t.a. y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con H_2O , Et_2O y se secó a vacío a 40°C. Esto dio el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido, 20 mg, 51,8%.

35 LC/MS: RT = 1,02 min (230 nm), m/z = 523 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN 1H (d_6 DMSO): δ 2,72 (t, 2H), 3,56-3,61 (m, 4H), 4,18 (t, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,24-7,42 (m, 8H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,90 (s ancho, 1H), 11,3-11,7 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

40 Ejemplo 56: {5-[3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparación del hidrocloreto de la (3-cloro-2,2-dimetil-propil)-dimetil-amina

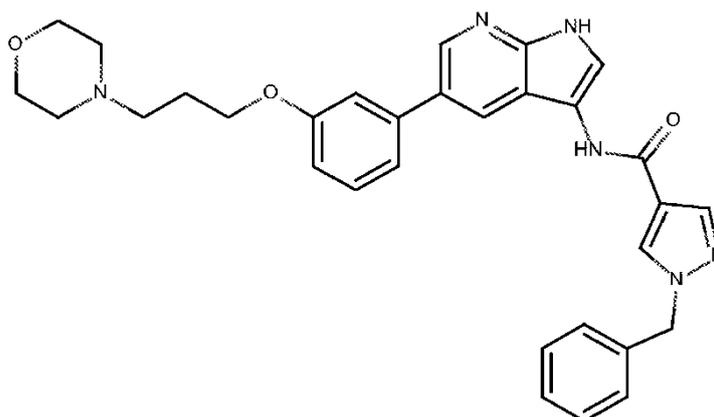
5 A una disolución de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propan-1-ol (5 g, 38,1 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió DMF (1 gota) seguido de cloruro de tionilo (5 g, 41,9 mmol) gota a gota a t.a. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar a t.a. El disolvente se separó a vacío y se añadió tolueno (50 ml) y se separó a vacío. Este proceso se repitió tres veces más. Se añadió tolueno (50 ml) y los sólidos se rompieron por tratamiento con ultrasonidos durante 10 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con tolueno, iso-hexano y se secó a vacío. Esto proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido marrón claro, 6,68 g, 94%.

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 55, sustituyendo el hidrocloreto de la 4-(2-cloroetil)morfolina por el hidrocloreto de la (3-cloro-2,2-dimetil-propil)-dimetil-amina (30,1 mg, 0,16 mmol) en la etapa 2, excepto que el calentamiento se llevó a cabo durante 18 horas a 60°C. Se aisló en forma de un polvo amarillo claro, 6,5 mg, 33,7%, siguiendo el mismo procedimiento descrito en la etapa 3.

LC/MS: RT = 1,10 min (230 nm), m/z = 523,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

15 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,26 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 7,85 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,51-8,56 (m, 2H), 9,92 (s ancho, 1H), 11,50 (s ancho, 1H)

Ejemplo 57: {5-[3-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

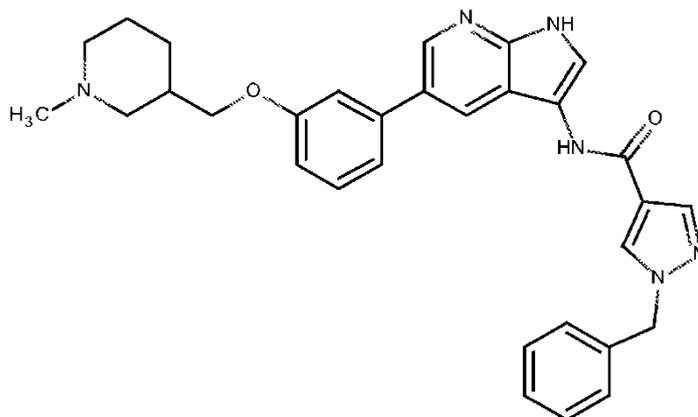


20 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 55, sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina por la 4-(3-cloropropil)morfolina (31,9 mg, 0,195 mmol) en la etapa 2, excepto que el calentamiento se llevó a cabo durante 18 horas a 60°C. Se aisló en forma de un polvo, 8 mg, 20,2%, siguiendo el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 y purificación extra por HPLC preparativa a pH 4.

LC/MS: RT = 1,06 min (230 nm), m/z = 537,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

25 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,91 (quintete, 2H), 2,33-2,40 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 3,53-3,60 (m, 4H), 4,10 (t, 2H), 5,42 (s, 2H) 6,90-6,96 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 8H), 7,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,51-8,56 (m, 2H), 9,92 (s ancho, 1H), 11,51 (s ancho, 1H)

Ejemplo 58: {5-[3-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

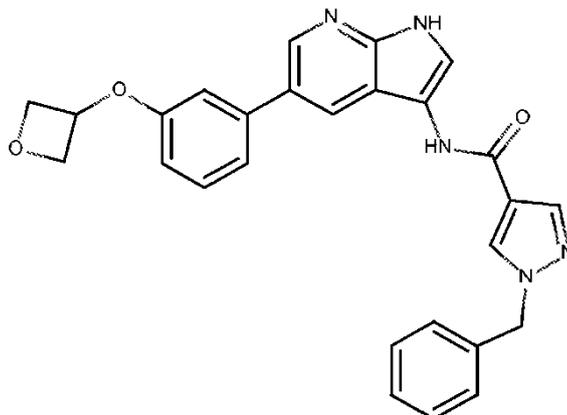


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 55, sustituyendo el hidrocloreto de la 4-(2-cloroetil)morfolina por la 3-bromometil-1-metil-piperidina (40,7 mg, 0,21 mmol) en la etapa 2, excepto que el calentamiento se llevó a cabo durante 18 horas a 70°C. Se aisló en forma de un polvo blanco, 8,8 mg, 38%, siguiendo el mismo procedimiento descrito en la etapa 3.

LC/MS: RT = 1,01 min (230 nm), m/z = 521 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,03-1,14 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (s, H), 8,53(dd, 2H), 9,91 (s ancho, 1H), 11,5 (s ancho, 1H)

10 Ejemplo 59: {5-[3-(Oxetan-3-iloxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

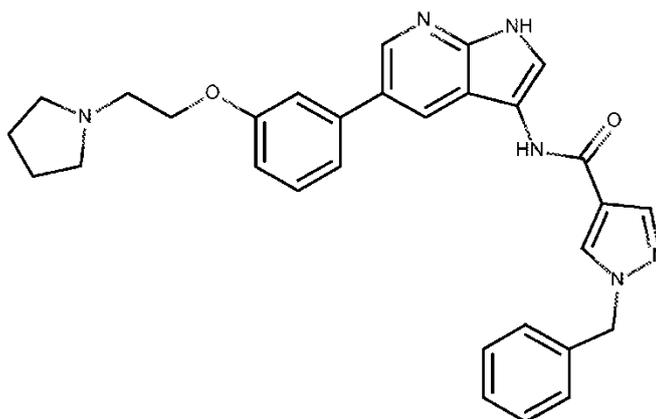


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 55, sustituyendo el hidrocloreto de la 4-(2-cloroetil)morfolina por el 3-yodo-oxetano (35,9 mg, 0,195 mmol) en la etapa 2, excepto que el calentamiento se llevó a cabo durante 18 horas a 60°C. Se aisló en forma de un polvo de color beige, 4 mg, 10,9%, siguiendo el mismo procedimiento descrito en la etapa 3, y purificación extra por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente).

LC/MS: RT = 1,17 min (230 nm), m/z = 466,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 4,59 (dd, 2H), 4,97 (dd, 2H), 5,37-5,43 (m, 3H) 6,74-6,78 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,90 (s ancho, 1H), 11,52 (d ancho, 1H)

20 Ejemplo 60: {5-[3-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 6. El compuesto del título se preparó a partir de la [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, el producto de la etapa 1 en el ejemplo 43.

5 Etapa 1: Preparación de [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (215 mg, 0,39 mmol), bis(pinacolato)diboro (218,2 mg, 0,86 mmol), acetato sódico (96,1 mg, 1,17 mmol) y DMF (2 ml) en un vial de microondas. El contenido se desgasificó mediante burbujeo de N₂ y después se añadió Pd(dppf)Cl₂ (14,3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 140°C durante 1 hora. Se añadió bis(pinacolato)diboro (78,9 mg, 0,31 mmol) y el contenido se desgasificó por burbujeo con N₂. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (7,1 mg, 0,01 mmol) y la reacción se calentó con irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x4), se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 50% a EtOAc (gradiente) para dar el compuesto deseado en forma de una goma amarilla, 185 mg, 79,3%.

Etapa 2: Preparación de 1-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Se agitaron 3-bromofenol (5 g, 28,9 mmol), hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (5,9 g, 34,7 mmol) en DMF (100 ml). Se añadió carbonato de cesio (18,83 g, 57,8 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x4), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 50% y después EtOAc/iso-hexano al 67% para dar el compuesto deseado en forma de un aceite marrón, 1,24 g, 15,9%.

25 Etapa 3: Preparación de [5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 55, sustituyendo el 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por la [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (72 mg, 0,12 mmol) y la [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por 1-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-pirrolidina (65,1 mg, 0,24 mmol), en la etapa 1. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente) para dar el compuesto deseado en forma de un vidrio beige, 38 mg, 47,9%.

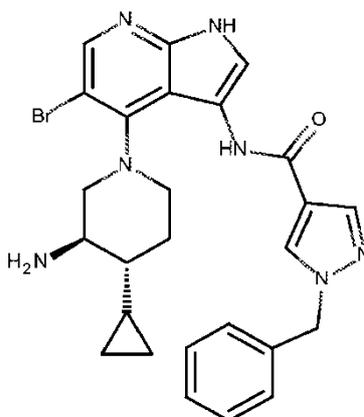
Etapa 4: Preparación del compuesto del título: {5-[3-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 55, sustituyendo la [5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por la [5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (38 mg, 0,058 mmol), en la etapa 3. Siguiendo el tratamiento habitual y trituración del sólido obtenido con acetonitrilo, el compuesto del título se aisló en forma de un polvo beige, 8,6 mg, 29,5%.

40 LC/MS: RT = 0,99 min (230 nm), m/z = 507 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,64-1,73 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,24-7,42 (m, 8H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,91 (s ancho, 1H), 11,34-11,64 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

Ejemplo 61: [4-((3R,4R)-3-Amino-4-ciclopropil-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 2. El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa 7, en el ejemplo 6, (5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico y éster dietílico del ácido ((3R,4R)-4-ciclopropil-piperidin-3-il)-fosforamídico.

Preparación del éster dietílico del ácido ((3R,4R)-4-ciclopropil-piperidin-3-il)-fosforamídico

Etapa 1: Preparación de éster de bencilo del ácido 3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

10 La 1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,24 g, 63 mmol) se agitó en DCM (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió Et₃N (9,6 g, 95 mmol) seguido de cloroforniato de bencilo (11,3 g, 66,2 mmol) gota a gota. Después de la adición la reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y después a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con iso-Hexano a EtOAc/iso-Hexano al 10% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 9,8 g, 71,6%.

Etapa 2: Preparación de éster de bencilo del ácido 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico

20 A una disolución del éster de bencilo del ácido 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (6,86 g, 31,6 mmol) en DCM (65 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (8,28g, 48 mmol) en porciones. Después de la adición la reacción se mantuvo a 5°C durante 20 minutos y después a t.a. durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (150 ml), se lavó con disolución de NaOH 1 N (2 x 50 ml), disolución saturada de tiosulfato sódico (2 x 50 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-Hexano al 10% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto deseado en forma de una goma incolora, 5,88 g, 79,8%

25 Etapa 3: Preparación de éster de bencilo del ácido 4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-azido-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico

30 El éster de bencilo del ácido 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (3,35 g, 14,3 mmol) se disolvió en MeOH/H₂O 5:1 (48 ml) y se añadió cloruro amónico (0,77 g, 14,3 mmol) seguido de azida sódica (1,87 g, 28,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. El MeOH se separó a vacío y el residuo se diluyó con H₂O (15 ml) y se extrajo con Et₂O (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar la mezcla de regioisómeros deseada, 3,84 g, 96,9%, en forma de un aceite incoloro. La mezcla contenía una relación 3:1 (3:1) del éster de bencilo del ácido 4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico al éster de bencilo del ácido 3-azido-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico.

35 Etapa 4: Preparación de éster de bencilo del ácido 4-azido-3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-azido-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidina-1-carboxílico

40 El éster de bencilo del ácido 4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico y el éster de bencilo del ácido 3-azido-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (3,84 g, 13,9 mmol) se disolvieron en DCM (18 ml) y se añadió piridina (2,97g, 37,53 mmol). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de p-toluenosulfonilo (5,56 g, 29,2 mmol) en DCM (7 ml). La reacción se dejó agitar a t.a. durante 68 horas. Se añadieron piridina (1,96g, 24,8 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1 g, 5,25 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un sólido blanco que se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna

automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 50% (gradiente) para dar la mezcla de regioisómeros deseada, 5,62 g, 94%, en forma de un aceite incoloro. La mezcla contenía una relación (77:23) del éster de bencilo del ácido 4-azido-3-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico al éster de bencilo del ácido 3-azido-4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico.

- 5 Etapa 5: Preparación de éster de bencilo del ácido 4-amino-3-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-amino-4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico

Se añadió borohidruro sódico (300 mg, 7,93 mmol) en porciones a una disolución de sulfato de cobre (II) pentahidrato (1,04 g, 4,15 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C. Después de 5 minutos se añadió gota a gota una disolución de éster de bencilo del ácido 4-azido-3-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-azido-4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico (3,57 g, 8,29 mmol) en MeOH (10 ml), seguido de borohidruro sódico (600 mg, 15,86 mmol) en porciones. Después de la adición, se continuó agitando a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró a vacío. El residuo se recogió en DCM y después se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro amónico, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La mezcla de regioisómeros deseada se obtuvo como un aceite incoloro, 2,77 g, 83,3%.

Etapa 6: Preparación de éster de bencilo del ácido 4-(dietoxi-fosforilamino)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-(dietoxi-fosforilamino)-4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico

A una disolución de éster de bencilo del ácido 4-amino-3-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-amino-4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico (2,77 g, 6,84 mmol) en DCM (22 ml) se añadió trietilamina (1,38 g, 13,68 mmol) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió clorofosfato de dietilo (1,3 g, 7,52 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la t.a. a lo largo de 30 minutos. Se añadió clorofosfato de dietilo (0,24 g, 1,38 mmol) y se agitó durante 30 minutos a t.a. La reacción se diluyó con H₂O y los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se añadió EtOAc al residuo y los cristales formados se recogieron por filtración y se secaron a vacío para dar el compuesto deseado, 0,604 g, 16,4%. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con EtOAc para dar más del compuesto deseado, 2,76 g, 74,8%, en forma de un aceite incoloro.

Etapa 7: Preparación de éster de bencilo del ácido 7-(dietoxi-fosforil)-3,7-diaza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico

A una disolución de éster de bencilo del ácido 4-(dietoxi-fosforilamino)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico y éster de bencilo del ácido 3-(dietoxi-fosforilamino)-4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico (2,6 g, 4,81 mmol) en THF (25 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral, (288,6 mg, 7,21 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (x2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con EtOAc para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro, 1,34 g, 76,5%.

Etapa 8: Preparación de éster de bencilo del ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-3-(dietoxi-fosforilamino)-piperidina-1-carboxílico

A una suspensión de yoduro de cobre (I) (38,8 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml) a -30°C se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio, 0,5 M en THF (16,3 ml, 8,15 mmol) gota a gota. Esta se agitó durante 15 minutos, después se añadió gota a gota éster de bencilo del ácido 7-(dietoxi-fosforil)-3,7-diaza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (750 mg, 2,04 mmol) en THF (5 ml) a -30°C. La reacción se calentó a t.a. a lo largo de 2 horas, y se diluyó con EtOAc y H₂O y la emulsión resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con EtOAc, para dar el compuesto deseado en forma de una goma, 321 mg, 38,4%, que solidificó al reposar.

Etapa 9: Preparación del éster dietílico del ácido ((3R,4R)-4-ciclopropil-piperidin-3-il)-fosforamídico

El éster de bencilo del ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-3-(dietoxi-fosforilamino)-piperidina-1-carboxílico (321 mg, 0,78 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió paladio sobre carbón, al 10% (20 mg), bajo una corriente de N₂. Después se extrajo el aire y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces antes de extracción del aire final y conexión con una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Se extrajo el aire de la reacción y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a vacío para dar la amina deseada, el éster dietílico del ácido ((3R,4R)-4-ciclopropil-piperidin-3-il)-fosforamídico, en forma de un aceite incoloro, 232 mg.

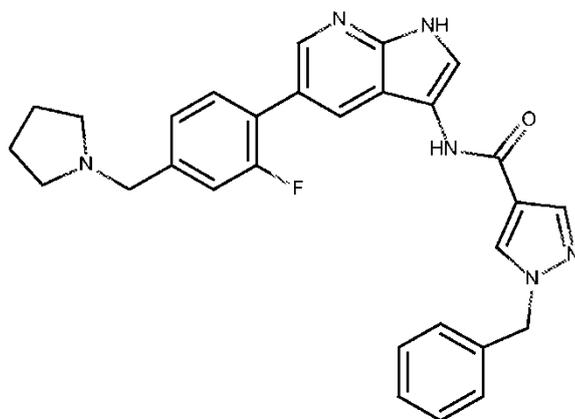
- 55 Preparación del compuesto del título: [4-((3R,4R)-3-Amino-4-ciclopropil-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piperidin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la (5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (90 mg, 0,22 mmol), éster dietílico del ácido ((3R,4R)-4-ciclopropil-piperidin-3-il)-fosforamídico (230 mg, 0,83 mmol) y 1-butanol (5 ml) en un tubo sellado y se calentó en 3140-ES-085 a 160°C durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 25% (gradiente). El material obtenido se purificó más por HPLC preparativa a pH 4. El material obtenido se recogió en DCM/IPA (3:1), se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se secó a vacío a 40°C o/n para dar el compuesto del título deseado en forma de un polvo marrón dorado, 3,3 mg, 2,84%.

LC/MS: RT = 1,03 min (230 nm), m/z = 534 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,16-0,07 (m, 1H), 0,15-0,25 (m, 2H), 0,30-0,46 (m, 3H), 1,31-1,44 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,63 (s ancho, 1H), 11,56-11,94 (s ancho, 1H). No se ven 5 protones.

Ejemplo 62: [5-(2-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó por una ruta análoga a la indicada en el esquema 4.

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 43, sustituyendo el ácido 3-formilfenilborónico por el ácido 2-fluoro-4-formil-borónico (109 mg, 0,65 mmol), K₂CO₃ por disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml) y THF/H₂O por MeCN (4 ml) en la etapa 2. La reacción se calentó a 130°C durante 2 horas con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O, la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar una goma marrón. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 90% - EtOAc (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el producto de Suzuki deseado, en forma de un vidrio amarillo, 108 mg, 50%.

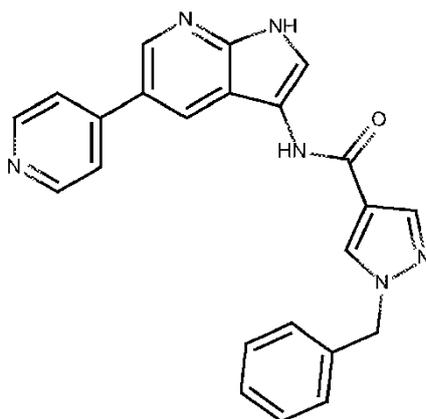
En la etapa 3, la dimetilamina, disolución 2,0 M en THF, se sustituyó por pirrolidina (925,2 mg, 0,35 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico se sustituyó por el cianoborohidruro sódico (16,7 mg, 0,27 mmol).

El compuesto del título se aisló en forma de un polvo blanco, 16,6 mg, 68,1%, siguiendo el protocolo habitual para la desprotección del grupo tosilo.

30 LC/MS: RT = 1,00 min (230 nm), m/z = 495 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,69-1,75 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,24-7,40 (m, 7H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 9,93 (s ancho, 1H), 11,56 (s ancho, 1H)

Ejemplo 63: [5-(3-Pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



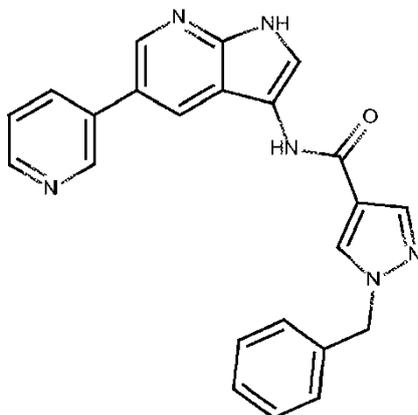
El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 1.

Se combinaron la (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,19 mmol), ácido piridina-4-borónico (34,9 mg, 0,28 mmol), K_3PO_4 , disolución acuosa 2 M (0,19 ml, 0,38 mmol), y Pd(dppf) Cl_2 (13,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se desgasificaron completamente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora con irradiación de microondas y después se repartió entre disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío. Este material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con DCM después MeOH/DCM al 4% y después MeOH/DCM al 7%. Las fracciones que se encontró que contenían material puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido beige, 30,9 mg, 41,4%.

LC/MS: RT = 1,80 min (254 nm), m/z = 395 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN 1H (d_6 DMSO): δ 5,42 (s, 2H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,78 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,63-8,80 (m, 4H), 9,96 (s, 1H), 11,67 (d ancho, 1H)

Ejemplo 66: (5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

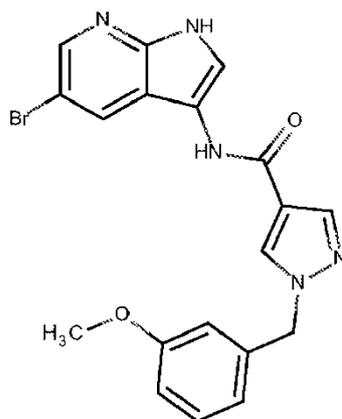


El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 1, usando exactamente el mismo protocolo que el ejemplo 65 pero sustituyendo el ácido piridina-4-borónico por el ácido piridina-3-borónico (75 mg, 0,19 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido beige, 24,8 mg, 33,2%.

LC/MS: RT = 1,93 min (254 nm), m/z = 395 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN 1H (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,55-8,60 (m, 3H), 8,94 (dd, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,59 (d ancho, 1H)

Ejemplo 67: (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

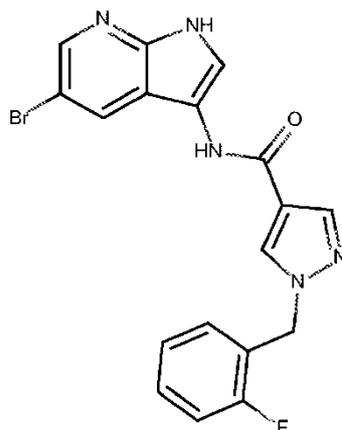


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120,8 mg, 0,52 mmol) en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido marrón pálido, 73,6 mg, 36,6%.

LC/MS: RT = 2,35 min (254 nm), m/z = 426,3 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,83-6,90 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

Ejemplo 68: (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

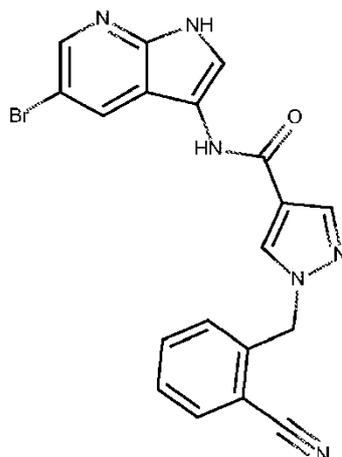


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, sustituyendo en la etapa 1 el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (114,5 mg, 0,52 mmol), preparado de la misma forma que el ácido 1-(fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico como se describe en el ejemplo 17. En la etapa 3, el producto precipitó después de dilución de la mezcla de reacción con H₂O. Se separó por filtración, se lavó bien con H₂O y Et₂O y después se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido, 93,1 mg, 47,7%.

15 LC/MS: RT = 2,27 min (254 nm), m/z = 414,3 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,47 (s, 2H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,41 (q, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

20 Ejemplo 69: (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2-ciano-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

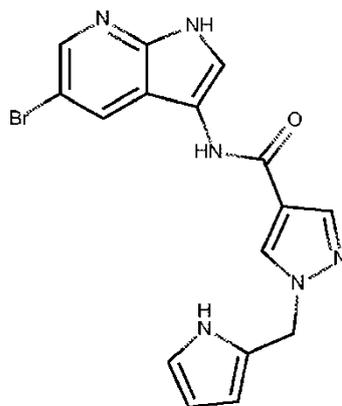


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, sustituyendo en la etapa 1 el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(2-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (118,2 mg, 0,52 mmol), preparado de una forma similar al ácido 1-(fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico como se describe en el ejemplo 17. En la etapa 3, después del tratamiento acuoso habitual, el material bruto se trituró en Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido, 54,8 mg, 27,7%.

LC/MS: RT = 2,20 min (254 nm), m/z = 423,3 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,62 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,56 (td, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 11,71 (s ancho, 1H)

Ejemplo 70: (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el 1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilato potásico (61,2 mg, 0,32 mmol) en la etapa 1. En la etapa 3, después del tratamiento acuoso habitual, el material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 20% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y el disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó más por HPLC preparativa a pH 9 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco, 15,4 mg, 12,5%.

20 Preparación de 1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilato potásico.

Etapas 1: Preparación de 1-metanosulfonil-1H-pirrol-2-carbaldehído

25 Una disolución de pirrolcarboxaldehído (1,0 g, 10,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (484 mg, 12,1 mmol) y THF (60 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a t.a. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,69 g, 14,72 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora más a t.a. La reacción se diluyó con H₂O y se concentró a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con DCM (x5) y los extractos combinados después se lavaron sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, H₂O y con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 30% (gradiente). Las fracciones que se

encontró que contenían el producto puro se combinaron y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,3 g, 71,4%.

Etapa 2: Preparación de (1-metanosulfonyl-1H-pyrrol-2-yl)-MeOH

5 El 1-metanosulfonyl-1H-pyrrol-2-carbaldehído (1,3 g, 7,51 mmol) se agitó en una mezcla de DCM (180 ml) y MeOH (63 ml) a 0°C. Se añadió borohidruro sódico (428 mg, 11,3 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml) y se añadió gota a gota ácido oxálico, disolución acuosa al 5% (200 ml) y se continuó agitando a 0°C durante 15 minutos adicionales, antes de
10 dejar que la mezcla de reacción se calentara a t.a. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (2x250 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales rosas, 0,865 g, 65,8%.

Etapa 3: Preparación de éster etílico del ácido 1-(1-metanosulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Se añadió DIPEA (1,29 ml, 7,41 mmol) a una disolución de (1-metanosulfonyl-1H-pyrrol-2-yl)-MeOH (865 mg, 4,94 mmol) en DCM (27 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,57 ml, 7,41 mmol) y la
15 reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y a t.a. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con H₂O helada, disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% fría, seguido de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida (temperatura baja) para dar el 2-clorometil-1-metanosulfonyl-1H-pyrrol en forma de un aceite naranja que se usó inmediatamente ya que el compuesto puede polimerizar al reposar. Se añadió una disolución de
20 2-clorometil-1-metanosulfonyl-1H-pyrrol (1,02g, 5,27 mmol) en acetona (11 ml) a una suspensión de éster etílico del ácido 1 H-pyrazol-4-carboxylic (703 mg, 5,02 mmol) y carbonato potásico (2,78 g, 20,1 mmol) en acetona (10 ml). Se continuó agitando durante 70 horas a t.a. y después la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó bien con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano a EtOAc (gradiente). Las fracciones que contenían producto puro se
25 combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite naranja que solidificó al reposar, 442 mg, 29,6%. Las fracciones que contenían producto y una impureza se combinaron y se concentraron a vacío y el residuo se purificó más por columna de intercambio iónico SCX-2 dando 359 mg adicionales, 24,1%, del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4: Preparación de 1-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylate potásico

30 El éster etílico del ácido 1-(1-metanosulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (801 mg, 2,69 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH:THF (1:1, 20 ml) y se añadió una disolución de hidróxido potásico (301,8 mg, 5,38 mmol) en H₂O (2 ml). La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se secó en un desecador a 60°C durante 18 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido, 860 mg, 93,5%. Se supuso por la recuperación, y la estequiometría de la reacción que era
35 predominantemente el compuesto del título deseado con 2 equivalentes de KOH presentes y se usó sin más purificación.

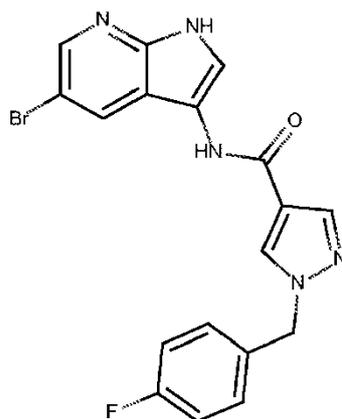
Etapa 5: Preparación del compuesto del título: (5-Bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-amide del ácido 1-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

40 La 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylamine (101,8 mg, 0,48 mmol) y 1-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylate potásico (61,2 mg, 0,179 mmol) se agitaron en DMF (4 ml) y se añadió trietilamina (97 mg, 0,13 ml, 0,96 mmol) seguido de HATU (183 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. durante 72 horas y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x3), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática eluyendo con DCM a
45 MeOH/DCM al 20% (gradiente). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío y el residuo se purificó más por HPLC preparativa a pH 9 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 15,4 mg, 22,3%.

LC/MS: RT = 1,09 min (254 nm), m/z = 386,0 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

50 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,28 (s, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

Ejemplo 71: (5-Bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-amide del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pyrazol-4-carboxylic

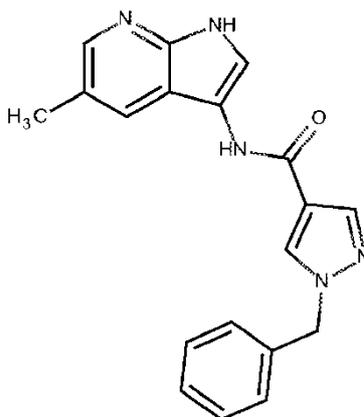


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, sustituyendo en la etapa 1 el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (45,7 mg, 0,21 mmol), como se describe en el ejemplo 17. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido marrón, 26,7 mg, 34,2%.

LC/MS: RT = 2,26 min (270 nm), m/z = 416,3 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,40 (s, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,69 (s ancho, 1H)

Ejemplo 72: (5-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

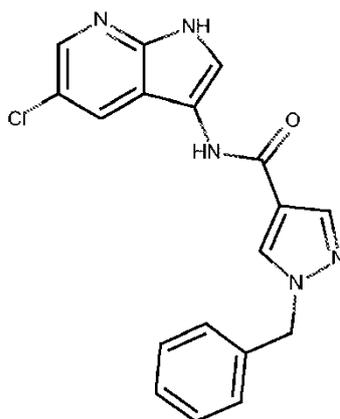


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, sustituyendo la 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por la 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,06 g, 8,02 mmol) en la etapa 1. En la etapa 2, se usó la metodología del ejemplo 6, etapa 6, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por la 5-metil-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,42 g, 8,02 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color crema, 22,7 mg, 20,2%, siguiendo el protocolo descrito para el ejemplo 1, etapa 3, sustituyendo la 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina por la 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (50 mg, 0,34 mmol).

15 LC/MS: RT = 2,04 min (270 nm), m/z = 332,4 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

20 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 2,38 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,69 (d, 1H), 7,97-7,98 (m, 1H), 8,06-8,08 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,25 (s ancho, 1H)

Ejemplo 73: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 1, en la etapas 1 y 2, sustituyendo la 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por la 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (400 mg, 2,62 mmol) en la etapa 1.

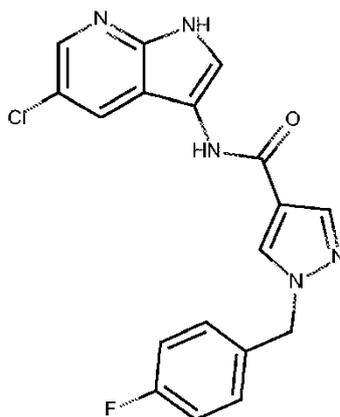
5 Etapa 3: Preparación del compuesto del título: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (37,4 mg, 0,22 mmol), HATU (95,1 mg, 0,2 mmol) y acetonitrilo (5 ml) en un vial de microondas. Se añadieron ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (49,6 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,50 mmol) y el contenido se desgasificó. La reacción después se calentó a 80°C con irradiación de microondas durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O y se separó la capa orgánica. La acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc y los extractos combinados se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 30% a 100% de EtOAc. Las fracciones que contenían material puro se combinaron, se concentraron para dar el compuesto deseado en forma de un polvo marrón, 24 mg, 30,6%.

LC/MS: RT = 2,19 min (270 nm), m/z = 352 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,42 (s, 2H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

Ejemplo 74: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 73, en la etapa 1.

Etapa 2: Preparación de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina

25 Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (8,57 g, 38 mmol) en porciones a una mezcla de 5-cloro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,5 g, 7,59 mmol) en HCl 6 N (60 ml) a 5°C y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con H₂O (300 ml) después se hizo básica a pH 8 por la adición cuidadosa de disolución acuosa de NaOH al 50%. La mezcla después se extrajo con DCM/IPA (3:1, 4 x 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido verde, 1,25 g, 98,2%.

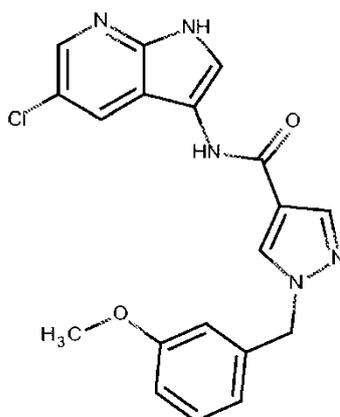
Etapa 3: Preparación del compuesto del título: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

La 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (40,0 mg, 0,24 mmol) se agitó en DMF (3,0 ml), con Et₃N (0,07 ml, 0,48 mmol) y ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (57,8 mg, 0,26 mmol), que se preparó en el ejemplo 17. Se añadió HATU (91,3 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa saturada de cloruro sódico (4 x 60 ml), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática, eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 5% (gradiente). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, 58,7 mg, 66,5%.

LC/MS: RT = 2,23 min (270 nm), m/z = 370,3 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 5,40 (s, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,69 (s ancho, 1H)

Ejemplo 75: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

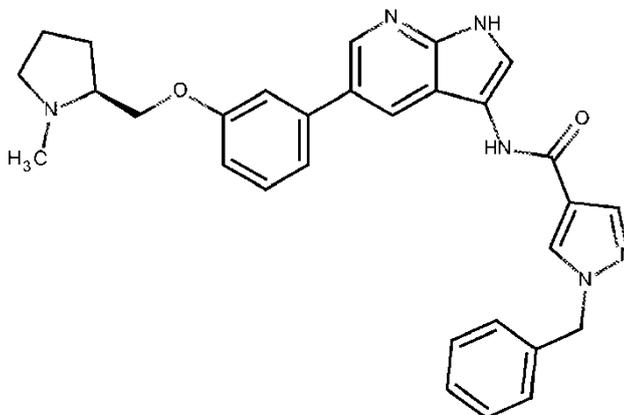


El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 1, y usando la metodología descrita para el ejemplo 74, sustituyendo el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(3-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (72,8 mg, 0,31 mmol) en la etapa 3. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 24 mg, 21,1% después de trituración con EtOAc.

LC/MS: RT = 2,42 min (254 nm), m/z = 382 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,30(t, 7,83, 1H), 7,87(s, 1H), 8,09(s, 1H), 8,23(s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44(s, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)

Ejemplo 76: {5-[3-((S)-1-Metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 6.

El compuesto del título se preparó a partir de la [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, el producto de la etapa 1 en el ejemplo 43.

Etapa 1: Preparación de (S)-1-metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-pirrolidina

A una disolución de 4-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (150 mg, 0,68 mmol), (S)-(-)-1-metil-2-pirrolidina-MeOH (117,8 mg, 1,02 mmol) y trifenilfosfina (268,2 mg, 1,02 mmol) en THF (3 ml) se añadió DIAD (206,7 mg, 2 ml, 1,02 mmol) gota a gota a 0°C. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 50% (gradiente). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 220 mg, 100%.

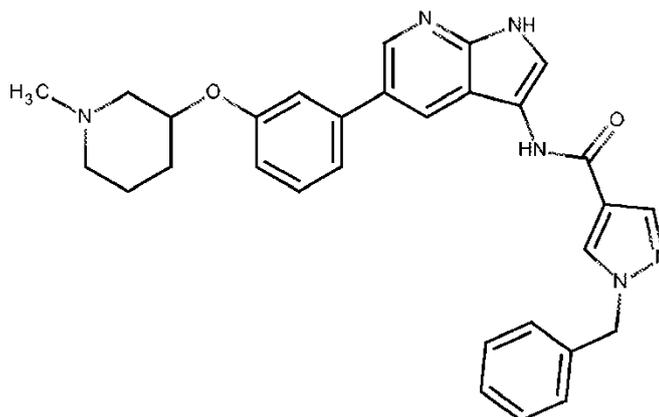
Etapa 2: Preparación del compuesto del título: {5-[3-((S)-1-Metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (115 mg, 0,21 mmol), (S)-1-metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-pirrolidina (99,4 mg, 0,31 mmol), carbonato potásico (86,6 mg, 0,63 mmol), THF (4 ml) y H₂O (0,4 ml) en un vial de microondas. La mezcla se desgasificó, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (7,64 mg, 0,01 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente). Esto dio una mezcla de dos compuestos, la [5-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico y la [5-[3-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico como un vidrio marrón. Este se recogió en MeOH (5 ml) y se transfirió a un vial de microondas. Se añadió K₂CO₃ (100,9 mg, 0,73 mmol) y el contenido se calentó a 80°C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta una cuarta parte del volumen y se diluyó con H₂O. Tras reposar se formó un precipitado, que se separó por filtración y se lavó con H₂O y después Et₂O. El polvo se secó y purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 19% (gradiente), para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 7 mg, 6,6%. El ejemplo 77 (a continuación), {5-[3-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, también se aisló de la misma columna en forma de un sólido, 8 mg, 7,6%.

LC/MS: RT = 1,00 min (230 nm), m/z = 507 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,62-1,81 (m, 3H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,96-3,12 (m, 1H), 3,9-4,15 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,51-8,57 (m, 2H), 9,92 (s ancho, 1H), 11,51 (s ancho, 1H). No se ven 5 protones.

Ejemplo 77: {5-[3-(1-Metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

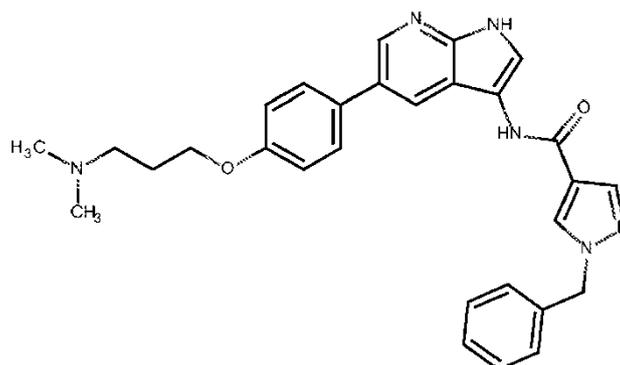


El compuesto del título se aisló a partir de la mezcla de reacción bruta como se describe en el ejemplo 76, etapa 2, en forma de un sólido, 8 mg, 7,6%.

LC/MS: RT = 1,00 min (230 nm), m/z = 507 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,31-1,42 (m, 1H), 1,50-1,62 (s, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 8H), 7,82-7,84 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,51-8,55 (m, 2H), 9,91 (s ancho, 1H), 11,50 (s ancho, 1H). No se ve 1 protón.

Ejemplo 78: {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de la [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, el producto de la etapa 1 en el ejemplo 43.

5 Etapa 1: Preparación de: [5-(4-Hidroxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 1,82 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,3 g, 2,18 mmol) y K_2CO_3 (0,75g, 5,45 mmol) en THF/ H_2O (14 ml: 1,4 ml) y se desgasificaron completamente. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,067 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo antes de calentar a $120^\circ C$ durante 1 hora con irradiación de microondas. Se añadió ácido 4-hidroxifenilborónico (0,15 g, 1,09 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo antes de calentar a $120^\circ C$ durante 2 horas y a $140^\circ C$ durante 1 hora con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con DCM a EtOAc/DCM al 50% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y el disolvente se separó a vacío. El residuo se trituró usando la cantidad mínima de etanol para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco, 0,33 g, 32,6%.

20 Etapa 2: Preparación de: [5-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

La [5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,18 mmol) se agitó en DMF (4 ml) con K_2CO_3 (73,6 mg, 0,53 mmol). A esto se añadió hidrocloreuro de (3-cloropropil)-dimetilamina (36,5 mg, 0,23 mmol) y la reacción después se calentó a $50^\circ C$ durante 16 horas. La reacción después se enfrió, se concentró a vacío y el residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM después con MeOH/DCM al 10% y finalmente disolución de amoniaco al 6%, 7 N en MeOH/EtOAc. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 67 mg, 58,2%.

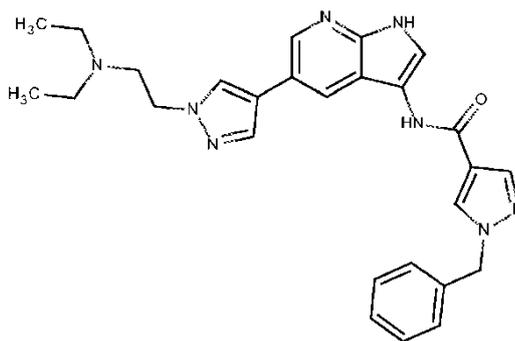
30 Etapa 3: Preparación del compuesto del título: {5-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la [5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (67 mg, 0,10 mmol), K_2CO_3 (71,4 mg, 0,52 mmol) y MeOH (2 ml) en un vial de microondas y se calentaron a $100^\circ C$ durante 30 minutos. La mezcla se concentró a vacío y el material bruto se purificó por HPLC preparativa a pH 9 y después a pH 4 para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido, 0,8 mg, 1,6%.

LC/MS: RT = 1,98 min (254 nm), m/z = 495 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos/neg), HP1100.

RMN 1H (d_6 DMSO): δ 1,87 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,37 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,62 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,43-8,50 (m, 3H), 9,92 (s, 1H), 11,45 (d, 1H)

40 Ejemplo 79: {5-[1-(2-Dietilaminoetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 6. El compuesto del título se preparó a partir de la [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico, el producto de la etapa 1 en el ejemplo 60.

5 Etapa 1: Preparación de [2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina

Se añadió Cs_2CO_3 (1,66 g, 5,1 mmol) a una disolución de 4-bromopirazol (0,25 g, 1,7 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió hidrobromuro de 2-bromo-N,N-dietiletilamina (0,577 g, 2,21 mmol) y la reacción se calentó a 70°C 18 horas. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM/IPA (4:1) (x2). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (x4), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 275 mg, 65,7%.

Etapa 2: Preparación de [5-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (90 mg, 0,15 mmol), [2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina (74,2 mg, 0,3 mmol), K_2CO_3 (62,5 mg, 0,45 mmol), THF (4 ml) y H_2O (0,4 ml) en un vial de microondas y se desgasificaron. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,5 mg, 0,01 mmol) y el contenido se desgasificó de nuevo antes de calentar a 130°C durante 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla se desgasificó y se añadió una porción adicional de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,5 mg, 0,01 mmol) y se desgasificó antes de calentar a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se separó la capa orgánica. La acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 15% (gradiente) para dar el compuesto del título, 24 mg, 25,1%.

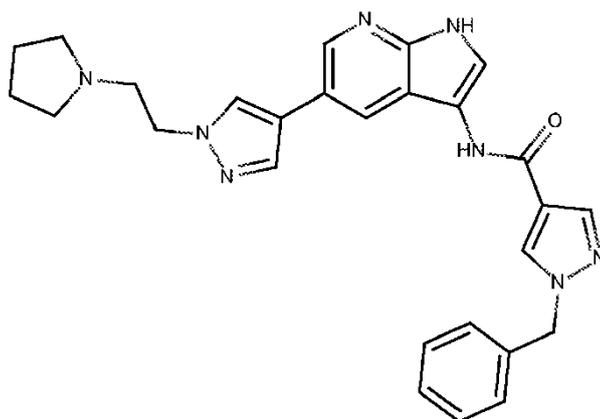
Etapa 3: Preparación del compuesto del título: {5-[1-(2-Dietilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (90 mg, 0,15 mmol), [2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina (24 mg, 0,038 mmol), K_2CO_3 (104,1 mg, 0,75 mmol) y MeOH (3 ml) en un vial de microondas y se calentaron a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un cuarto de su volumen y se diluyó con H_2O . Después de reposar durante 2 h, el sólido se separó por filtración, se lavó con H_2O después Et_2O y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo gris, 7 mg, 38,2%.

LC/MS: RT = 0,92 min (230 nm), m/z = 483 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 0,90-0,95 (t, 6H), 2,79-2,84 (t, 2H), 4,14-4,19 (t, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 9,86 (s ancho, 1H), 11,39 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

Ejemplo 80: {5-[1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

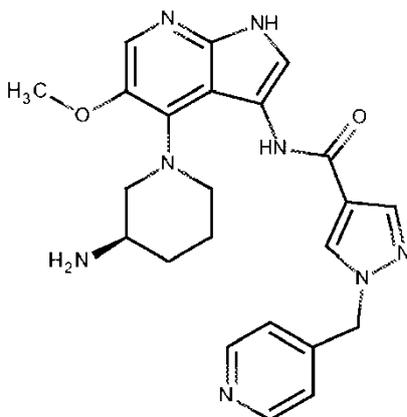


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 6, y usando la metodología descrita para el ejemplo 79, sustituyendo el hidrobromuro de la 2-bromo-N,N-dietilamina por el hidrocloreto de la 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (376,1 mg, 2,21 mmol) en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo oscuro, 10 mg, 13,8%.

LC/MS: RT = 1,15 min (230 nm), m/z = 481 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,63-1,69 (m, 4H), 2,83-2,88 (t, 2H), 4,21-4,26 (t, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 7,84-7,86 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 9,87 (s ancho, 1H), 11,40 (s ancho, 1H). No se ven 4 protones.

10 Ejemplo 81: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2.

15 Se preparó a partir de la 4-fluoro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina, el producto de la etapa 7, en el ejemplo 31.

Etapa 1: Preparación del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió hidrocloreto de la 4-bromometil-piridina (3,58 g, 14,17 mmol) a una suspensión de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,89 g, 14,17 mmol) y carbonato de cesio (10,43 g, 32 mmol) en acetona (50 ml), en atmósfera de hidrógeno, y la suspensión se agitó durante 18 horas a t.a. La reacción se diluyó con H₂O y después se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se agitó en MeOH (50 ml) y se añadió una disolución de hidróxido sódico (0,896 g, 22,4 mmol) H₂O (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a t.a. El disolvente se separó a vacío y el residuo se diluyó con un poco de H₂O. El pH de la mezcla se ajustó a 4 por adición con cuidado de disolución acuosa de ácido clorhídrico, 1,0 M. Después de agitar durante 10 min, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron bien con H₂O y se secaron a vacío para dar el compuesto del título deseado en forma de un sólido, 0,449 g. El filtrado se extrajo con EtOAc (x6) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar una cosecha adicional del compuesto del título, 0,736 g. Esto dio un total de 1,185 g, 78%.

30 Etapa 2: Preparación de (5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

La 4-fluoro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilamina (97 mg, 0,54 mmol) se agitó en DMF (5 ml). Se añadieron Et₃N (109 mg, 150 μ l, 1,08 mmol) y ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (119,7 mg, 0,59 mmol) seguido de HATU (224,3 mg, 0,54 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 h y después se diluyó con H₂O (20 ml). La disolución se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y MeOH en DCM al 10% (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido 125 mg, 63,7%.

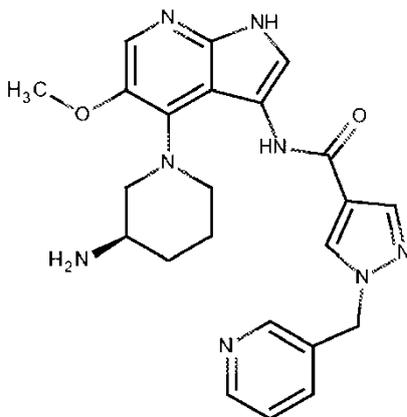
Etapa 3: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinaron la (5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (125 mg, 0,34 mmol), éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (341,7 mg, 1,71 mmol) y ⁿBuOH (5 ml) en un vial de microondas y se calentaron con irradiación de microondas a 160°C durante 6 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en DCM (5 ml). Se añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La reacción se concentró a vacío y se recogió en DCM antes de cargarla en una columna de intercambio iónico SCX-2. La columna se lavó con DCM, MeOH y el compuesto de interés eluyó con disolución de amoníaco 7 N en MeOH que se había diluido a 0,5 N usando DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El material se purificó más por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a disolución de amoníaco al 5% en MeOH 7 N / MeOH/DCM al 5%. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido 22 mg, 14%.

LC/MS: RT = 1,35 min (270 nm), m/z = 447 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,18 (m, 1H), 1,44-1,76 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,55 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,76 (s ancho, 1H), 11,22 (s ancho, 1H)

Ejemplo 82: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

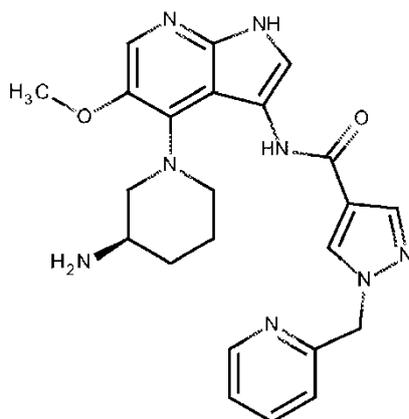


El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2, y usando la metodología descrita para el ejemplo 81, sustituyendo el ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (119,7 mg, 0,59 mmol) en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanquecino, 48 mg, 26,6%.

LC/MS: RT = 1,50 min (270 nm), m/z = 447 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,2 (m, 1H), 1,41-1,75 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,52-8,62 (m, 3H), 9,74 (s ancho, 1H), 11,20 (s ancho, 1H)

Ejemplo 83: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

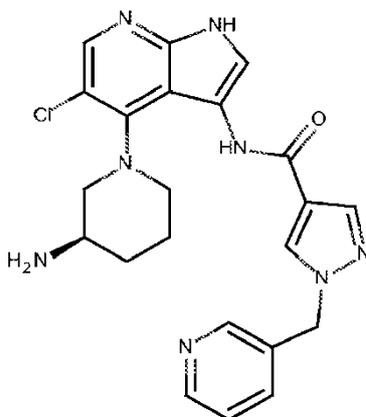


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2, y usando la metodología descrita para el ejemplo 81, sustituyendo el ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (119,7 mg, 0,59 mmol) en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanquecino, 56 mg, 34%.

LC/MS: RT = 1,60 min (270 nm), m/z = 447 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,2 (m, 1H), 1,48-1,77 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 9,78 (s ancho, 1H), 11,21 (s ancho, 1H)

10 Ejemplo 84: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

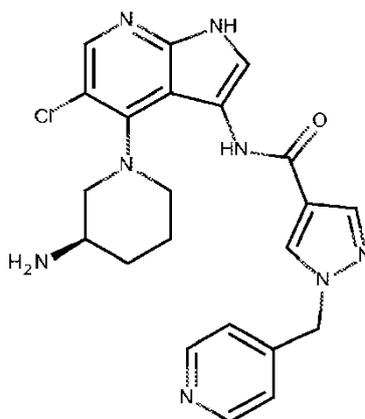


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2, usando la metodología descrita para el ejemplo 24, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (344,5 mg, 1,7 mmol) en la etapa 6. Después del tratamiento habitual como se describe en la etapa 7, el material bruto se recogió en DCM y se cargó en una columna de intercambio iónico SCX-2. La columna se lavó con DCM, MeOH y el compuesto de interés eluyó con disolución de amoniaco 7 N en MeOH que se había diluido a 0,5 N usando DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó más por cromatografía en columna automática eluyendo con Et₃N al 2% en DCM a 20% de MeOH/Et₃N al 2% en DCM (gradiente). Las fracciones que contenían material puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 52 mg, 21,4%.

LC/MS: RT = 1,59 min (270 nm), m/z = 451 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

25 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,19 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,67-(dt, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,52-8,58 (m, 3H), 9,73 (s ancho, 1H), 11,69 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 85: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

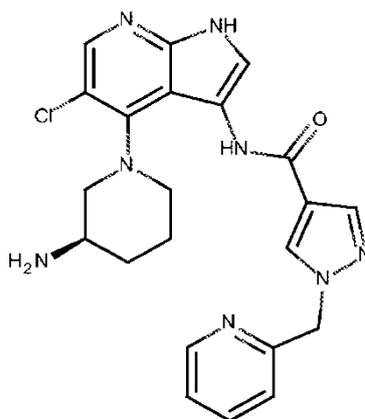


El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2, usando la metodología descrita para el ejemplo 24, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (344,5 mg, 1,7 mmol) en la etapa 6. Después del tratamiento habitual como se describe en la etapa 7, el material bruto se recogió en DCM y se cargó en una columna de intercambio iónico SCX-2. La columna se lavó con DCM, MeOH y el compuesto de interés eluyó con disolución de amoníaco 7 N en MeOH que se había diluido a 0,5 N usando DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó más por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 12% (gradiente). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa a pH 4. Las fracciones que contenían material puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar una mezcla del compuesto deseado y la [5-cloro-4-((R)-3-formilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico. Este material se agitó en la cantidad mínima de MeOH y después se añadió disolución de ácido clorhídrico, 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 18 horas y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con disolución acuosa de amoníaco al 5%, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó más por cromatografía en columna automática eluyendo con Et₃N al 2% en DCM a MeOH/Et₃N al 2% en DCM al 20% (gradiente). Las fracciones que contenían material puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 52 mg, 13,2%.

LC/MS: RT = 1,52 min (270 nm), m/z = 451 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,19 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 2,25 (s ancho, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,57 (m, 3H), 9,74 (s ancho, 1H), 11,71 (s ancho, 1H)

Ejemplo 86: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

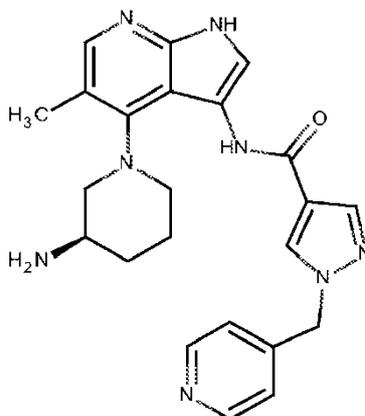


El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2, usando la metodología descrita para el ejemplo 85, sustituyendo el ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (344,5 mg, 1,7 mmol) en la etapa 6. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo pálido, 30 mg, 12,3%.

LC/MS: RT = 1,69 min (270 nm), m/z = 451 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ^1H (d_6 DMSO): δ 1,20 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 2,08 (s ancho, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 9,79 (s ancho, 1H), 11,68 (s ancho, 1H)

5 Ejemplo 87: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con una ruta análoga a la indicada en el esquema 2.

Se preparó a partir de la 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina, el producto de la etapa 2, en el ejemplo 6.

10 Etapa 1: Preparación de 4-fluoro-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Se añadió gota a gota disolución de sec-butil-litio, 1,4 M en ciclohexano (8,76 ml, 12,26 mmol) a una disolución de 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (2,05 g, 7,01 mmol) en THF (75 ml) a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y después se añadió gota a gota yoduro de metilo (2,49 g, 1,09 ml, 17,52 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos adicionales. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y la reacción se dejó que alcanzara la t.a. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en THF (50 ml) y se añadió gota a gota disolución de fluoruro de tetrabutilamonio, 1,0 M en THF (7,01 ml, 7,01 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se repartió entre H_2O y EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se agitó en DCM/iso-hexano (1:1), se filtró y se lavó en DCM/iso-hexano (1:1) antes de secar a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 0,561 g, 53,3%.

Etapa 2: Preparación de 4-fluoro-5-metil-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

25 El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 6, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina por la 4-fluoro-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (600 mg, 4 mmol), en la etapa 5. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo amarillo pálido, 609 mg, 78,1%.

Etapa 3: Preparación de 4-fluoro-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilamina

30 El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 6, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina por la 4-fluoro-5-metil-3-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (277 mg, 1,42 mmol), en la etapa 6. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo marrón, 230 mg, 98,1%.

Etapa 4: Preparación de (4-fluoro-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

35 La 4-fluoro-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilamina (230 mg, 1,39 mmol) se agitó en DMF (5 ml) con DIPEA (0,462 ml, 2,79 mmol) y ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (270 mg, 1,33 mmol). Se añadió HATU (582 mg, 153 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , y se extrajo con DCM/IPA (4:1) (x2). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó a vacío para dar un residuo negro. Este se trituró con MeOH/ H_2O (1:1), se filtró y se lavó con iso-hexano antes de secar a vacío a 40°C . Esto dio el compuesto del título en forma de un polvo marrón, 198 mg, 40,6%.

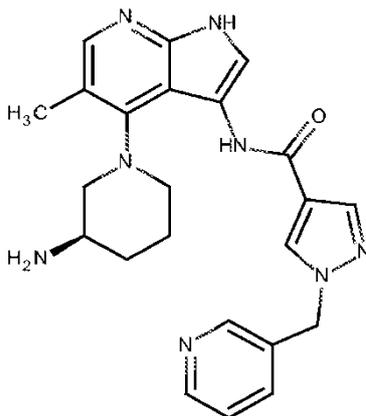
40 Etapa 5: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

La (4-fluoro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (198 mg, 0,57 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (430 mg, 2,26 mmol), éster de terc-butilo del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (565,9 mg, 2,83 mmol) y NMP (6 ml) se calentaron en un tubo cerrado a 160°C durante 7 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 45% (gradiente). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. Este material todavía bruto se recogió en la cantidad mínima de DCM y se añadió Et₃N (217,8 mg, 0,3 ml, 2,15 mmol). La mezcla se agitó a t.a. y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (150 mg, 0,69 mmol) seguido de DMAP (5 mg). Esto se agitó durante 1 hora, se diluyó con DCM y se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH/DCM al 10% (gradiente). Las fracciones que contenían el producto mono-Boc que corrían más rápido se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en disolución de ácido clorhídrico, 1,25 M en MeOH (2 ml) y se calentó con irradiación de microondas a 80°C durante 30 minutos. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en el volumen mínimo de MeOH y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX-2. Este se lavó con MeOH y el compuesto deseado se eluyó con DCM/NH₃ 7 N en MeOH 4:1 y se concentró a vacío. Se añadió acetonitrilo al residuo y después de tratamiento con ultrasonidos durante 10 minutos se formó un precipitado fino. Este se sedimentó en una centrífuga y, después de separar por decantación las aguas madre, los sólidos se lavaron con Et₂O y se filtraron para dar el compuesto del título en forma de un polvo beige, 4,1 mg, 1,7%.

LC/MS: RT = 0,41 min (230 nm), m/z = 431 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,11-1,22 (m, 1H), 1,43-1,54 (m, 1H) 1,64-1,77 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,54-8,57 (m, 2H), 8,59 (s ancho, 1H), 9,78 (s ancho, 1H), 11,28 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 88: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico

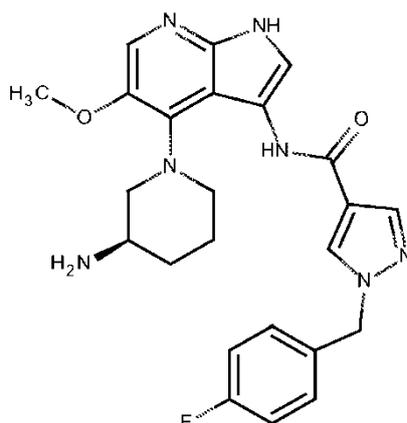


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 87, sustituyendo el ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (406 mg, 2 mmol), en la etapa 4. Se aisló en forma de un polvo beige, 0,88 mg, 0,63%.

LC/MS: RT = 0,65 min (230 nm), m/z = 431 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,11-1,23 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 1H) 1,63-1,77 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,51-8,62 (m, 3H), 9,76 (s ancho, 1H), 11,27 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 89: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 7. Se hizo a partir del éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico, el producto de la etapa 5, en el ejemplo 32.

- 5 Etapa 1: Preparación de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-[[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

A una disolución de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (92 mg, 0,25 mmol), ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (61,6 mg, 0,28 mmol) y Et₃N (69,6 µl, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (95,1 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml). Se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 30% a EtOAc (gradiente). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 82 mg, 57,2%.

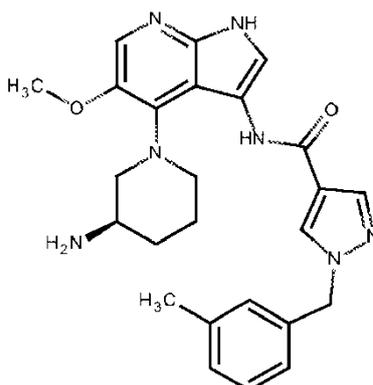
- 15 Etapa 2: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una disolución de éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[[1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il}-carbámico (81 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a t.a. y después se concentró a vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con disolución acuosa de amoniaco al 5%, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a 20% de MeOH (que contenía 5% NH₃ 7 N en MeOH) (gradiente). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 34 mg, 51%.

- 25 LC/MS: RT = 1,81 min (270 nm), m/z = 464 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,18 (m, 1H), 1,45-1,71 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,73 (s ancho, 1H), 11,21 (s ancho, 1H)

- 30 Ejemplo 90: [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

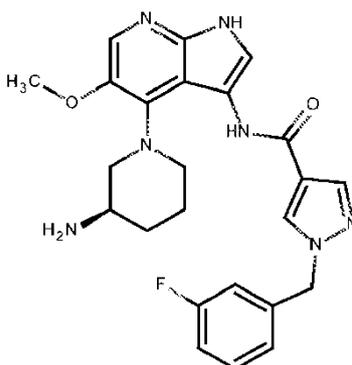


El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 7, usando la metodología descrita para el ejemplo 89, sustituyendo el ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (79 mg, 0,365 mmol), en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 59 mg, 64,7%.

5 LC/MS: RT = 1,86 min (270 nm), m/z = 460 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,19 (m, 1H), 1,44-1,75 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,74 (s ancho, 1H), 11,20 (s ancho, 1H)

10 Ejemplo 91: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

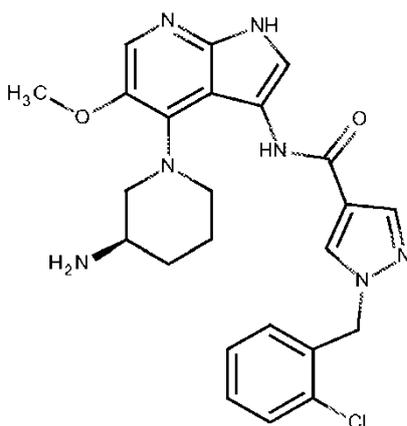


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 7, usando la metodología descrita para el ejemplo 89, sustituyendo el ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80,4 mg, 0,365 mmol), en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 47 mg, 59,5%.

LC/MS: RT = 1,81 min (270 nm), m/z = 464 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,21 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,66-2,13 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,73 (s ancho, 1H), 11,22 (s ancho, 1H)

20 Ejemplo 92: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

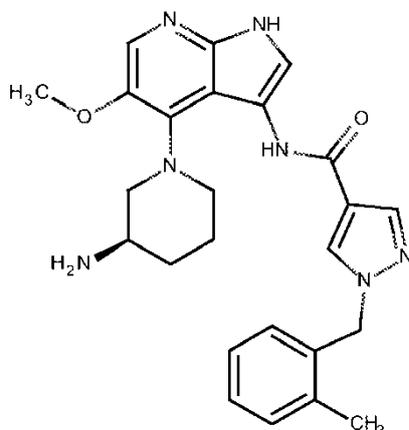


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 7, usando la metodología descrita para el ejemplo 89, sustituyendo el ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (86,5 mg, 0,365 mmol), en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 55 mg, 53,6%.

LC/MS: RT = 1,86 min (270 nm), m/z = 480 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

30 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,17 (m, 1H), 1,44-1,72 (m, 5H), 2,84 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,75 (s ancho, 1H), 11,22 (s ancho, 1H)

Ejemplo 93: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(2-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

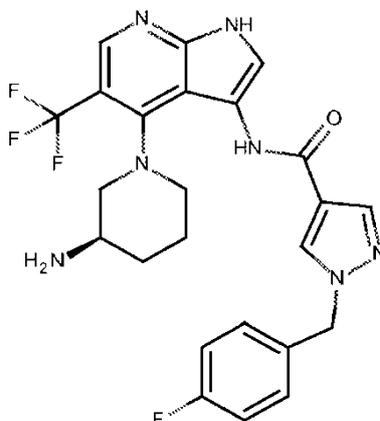


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 7, usando la metodología descrita para el ejemplo 89, sustituyendo el ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-(2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (79 mg, 0,365 mmol), en la etapa 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 52 mg, 54,1%.

LC/MS: RT = 1,86 min (270 nm), m/z = 460 [M+H]. Tiempo de ejecución total 3,75 min (corto pos), HP1100.

10 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 1,17 (m, 1H), 1,42-1,74 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,71 (s ancho, 1H), 11,21 (s ancho, 1H)

Ejemplo 94: [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la ruta indicada en el esquema 8.

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, etapa 1, sustituyendo la 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por la 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5 g, 32,8 mmol). Se aisló en forma de un aceite incoloro, 8,27 g, 81,7%.

20 Etapa 2: Preparación de 4-cloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

25 Se añadió gota a gota una disolución de sec-butil-litio, 1,4 M en ciclohexano (15,82 ml, 22,15 mmol) a una disolución de 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,91 g, 12,77 mmol) en THF (50 ml) a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y después se añadió gota a gota una disolución de yodo (8,03 g, 31,64 mmol) en THF (25 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos más. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y se dejó que la reacción alcanzara la t.a. La mezcla se extrajo con iso-hexano (2x75 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de sulfito sódico (x2) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta un aceite incoloro. Este se recogió en THF (25 ml) y se añadió gota a gota disolución de fluoruro de

tetrabutilamonio, 1,0 M en THF (12,7 ml, 12,7 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se agitó en DCM, se filtró y se lavó con DCM antes de secar a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 2,72 g, 77,3%.

Etapa 3: Preparación de 1-bencenosulfonil-4-cloro-5-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se añadió hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (0,508 g, 12,7 mmol) en porciones a la 4-cloro-5-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,72 g, 10,74 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 15 minutos más y después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,9 g, 1,37 ml, 10,74 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y después de agitar durante 15 minutos el precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y con Et₂O. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 3,47 g, 84,8%, después de secar a vacío.

Etapa 4: Preparación de 1-bencenosulfonil-4-cloro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se añadió yoduro de cobre (I) (0,78 g, 4,1 mmol) a una disolución de 1-bencenosulfonil-4-cloro-5-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,43 g, 3,42 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,3 g, 11,96 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo antes de calentar a 100°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (40 ml). El precipitado se separó por filtración a través de un tapón de Celite. El filtrado se lavó con H₂O (20 ml), disolución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con iso-hexano a EtOAc/iso-hexano al 25% (gradiente). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 0,46 g, 37,5%. Las fracciones que contenían producto puro y pequeñas impurezas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 0,26 g, 21,3%. Esto dio un rendimiento de 0,72 g, 58,8% en conjunto.

Etapa 5: Preparación de 4-cloro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se agitó 1-bencenosulfonil-4-cloro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,5 g, 4,16 mmol) en THF (10 ml) y se añadió LiOH monohidrato (520 mg, 12,47 mmol) en H₂O (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 64 horas y después el pH se ajustó a 7 por la adición de disolución acuosa saturada de hidrogenosulfato potásico. Esta se extrajo con EtOAc (2x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido, 0,84 g, 91,8%.

Etapa 6: Preparación de 4-cloro-3-nitro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología descrita para el ejemplo 6, etapa 5, sustituyendo la 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina por la 4-cloro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (842 mg, 3,82 mmol). Se aisló en forma de un polvo amarillo pálido, 0,78 g, 76,9%.

Etapa 7: Preparación de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-nitro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología descrita para el ejemplo 89, etapa 1, sustituyendo la 4-fluoro-5-metoxi-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina por la 4-cloro-3-nitro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (200 mg, 0,75 mmol). Se aisló en forma de un vidrio amarillo, 179 mg, 55,4%.

Etapa 8: Preparación de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología descrita para el ejemplo 31, etapa 8, sustituyendo el éster de 4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetilpropiónico por el éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-nitro-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (179 mg, 0,42 mmol). Se aisló en forma de una goma verde, 149 mg, 88,9%.

Etapa 9: Preparación de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-[[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

Se agitó ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (síntesis descrita en el ejemplo 17) como una suspensión en DCM (2 ml) y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo, disolución 2,0 M en DCM (0,17 ml, 0,34 mmol), a t.a. seguido de una gota de DMF. La reacción se agitó durante 15 minutos más y la posterior disolución se concentró a vacío. El residuo se recogió en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (62,3 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml) que contenía Et₃N (90 mg, 0,12 ml, 0,85 mmol). Después de agitar durante 1 hora más la reacción se diluyó con

DCM y se lavó con H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en MeOH (5 ml) y después se añadió NaOH al 50% en p/v (1 ml), la mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en DCM. Se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna automática eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 25% a EtOAc (gradiente). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un vidrio amarillo, 52 mg, 30,6%.

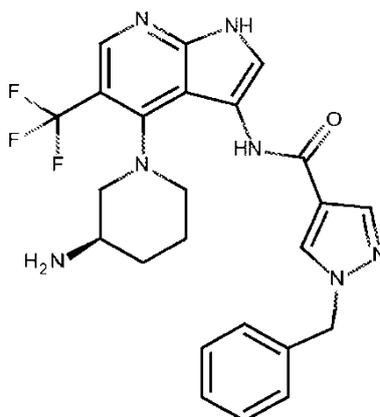
Etapa 10: Preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 10 El éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-[[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (50 mg, 0,08 mmol) se recogió en disolución de ácido clorhídrico, 1,25 M en MeOH (2 ml) y se calentó con irradiación de microondas a 80°C durante 30 minutos. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en el volumen mínimo de MeOH y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX-2. Este se lavó con MeOH y el compuesto deseado eluyó con DCM/NH₃ 7 N en MeOH 4:1 y se concentró a vacío. El material bruto se purificó más por cromatografía en columna automática eluyendo con DCM a MeOH (que contenía 5% de NH₃ 7 N en MeOH)/DCM al 15% (gradiente). Las fracciones que se encontró que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema, 4,5 mg, 10,8%.

LC/MS: RT = 0,93 min (230 nm), m/z = 502,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

- 20 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,82-0,93 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,1-3,09 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,45-8,48 (m, 2H), 9,62 (s ancho, 1H), 11,60-12,60 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 95: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología descrita para el ejemplo 94 en las etapas 1 a 8.

Etapa 9: Preparación de éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[[1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il}-carbámico

- 30 Este se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 31, etapa 9, sustituyendo el éster de 3-amino-4-((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico por el éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-amino-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico (60 mg, 0,15 mmol) y la Et₃N por DIPEA (40 mg, 50 ul, 0,3 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un vidrio amarillo oscuro, 63 mg, 71,9%.

- 35 Etapa 10: preparación del compuesto del título: [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

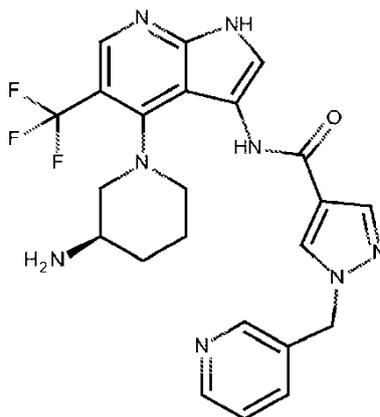
- 40 Esta se preparó usando la metodología descrita para el ejemplo 94, etapa 10, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3-[[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico por el éster de terc-butilo del ácido ((R)-1-{3-[[1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il}-carbámico (63 mg, 0,11 mmol). Después del tratamiento habitual, el residuo se recogió en el volumen mínimo de MeOH y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX-2.

Esta se lavó con MeOH y el compuesto deseado eluyó con DCM/NH₃ 7 N en MeOH 4:1 y se concentró a vacío. El material se purificó más por trituración con Et₂O y después MeCN. Esto dio el compuesto del título en forma de un polvo beige, 4,3 mg, 8,2%.

LC/MS: RT = 0,91 min (230 nm), m/z = 484,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

- 5 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,90-1,00 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,07-3,13 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 9,65 (s ancho, 1H), 11,00-13,00 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 96: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico



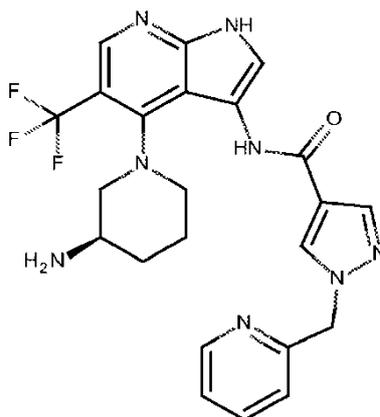
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología descrita para el ejemplo 94, sustituyendo el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (57,5 mg, 0,28 mmol), en la etapa 9. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo beige, 11,7 mg, 28,2%.

LC/MS: RT = 0,78 min (230 nm), m/z = 485 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

- 15 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,83-0,93 (m, 1H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,50-8,55 (m, 3H), 9,65 (s ancho, 1H), 11,60-12,60 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Ejemplo 97: [4-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología descrita para el ejemplo 94, sustituyendo el ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (57,5 mg, 0,28 mmol), en la etapa 9. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo beige, 15,1 mg, 43,4%.

LC/MS: RT = 0,82 min (230 nm), m/z = 485,2 [M+H]. Tiempo de ejecución total 1,9 min (super corto pos), HP1200.

- 25 RMN ¹H (d₆ DMSO): δ 0,88-0,99 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,45-8,57 (m, 3H), 9,68 (s ancho, 1H), 11,60-12,60 (s ancho, 1H). No se ven 2 protones.

Procedimientos generales

Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin secado adicional. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo con cartuchos de gel de sílice preempaquetados (Isolute Flash Si II, 56 Å, Biotage). La cromatografía ultrarrápida automática se llevó a cabo en un sistema de purificación Teledyne Isco CombiFlash® Rf con cartuchos de gel de sílice preempaquetados (SilaSep™ Flash, 60 Å, Silicycle). La cromatografía de intercambio iónico se llevó a cabo usando columnas isolute SCX-2, SPE, Biotage. La cromatografía de capa fina se llevó a cabo con placas de 5 x 10 cm recubiertas con Silica 60 (Machery-Nagel). El calentamiento con microondas se llevó a cabo en un instrumento Biotage Initiator Eight™ 2,0, un CEM explorer 24 o un CEM explorer 48.

- 5 Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas (HPLC-MS) en un detector de masas de resolución rápida Agilent HP1200 fuente multimodo 6140, intervalo de M/z de 150 a 1000 amu o un detector de masas Agilent HP1100 fuente ESI 1946D, intervalo de M/z de 150 a 1000 amu. Las condiciones y métodos indicados a continuación son idénticos para ambas máquinas.
- 10 Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas (HPLC-MS) en un detector de masas de resolución rápida Agilent HP1200 fuente multimodo 6140, intervalo de M/z de 150 a 1000 amu o un detector de masas Agilent HP1100 fuente ESI 1946D, intervalo de M/z de 150 a 1000 amu. Las condiciones y métodos indicados a continuación son idénticos para ambas máquinas.
- 15 Columna para ejecución de 7,5 min: GeminiNX, 5 µm, C18, 30 x 2,1mm (Phenomenex) o Zorbax Eclipse Plus, 3,5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent).

Temperatura: 35°C.

Columna para ejecución de 3,75 min: GeminiNX, 5µm, C18, 30 x 2,1 mm (Phenomenex) o Zorbax Eclipse Plus, 3,5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent).

- 20 Temperatura: 35°C.

Columna para ejecución de 1,9 min: Kinetex, 2,5 µm, C18, 50 x 2,1 mm (Phenomenex) o Accucore, 2,6 µm, C18, 50 x 2,1 mm.

Temperatura: 55°C.

Fase móvil: A - H₂O + 10 mmol/formiato amónico + 0,08% (v/v) de ácido fórmico a pH aprox. 3,5.

- 25 B - 95% de Acetonitrilo + 5% de A + 0,08% (v/v) de ácido fórmico.

Volumen de inyección: 1 µl

Tabla de gradiente para el método "corto", sea ionización positiva (pos) o positiva y negativa (pos/neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml/min)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
2,50	5	95	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

Tabla de gradiente para el método "super corto", sea ionización positiva (pos) o positiva y negativa (pos/neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml/min)
0	95	5	1,3
0,12	95	5	1,3
1,30	5	95	1,3
1,35	5	95	1,6
1,85	5	95	1,6
1,90	5	95	1,3
1,95	95	5	1,3

ES 2 637 340 T3

Tabla de gradiente para el método "largo", sea ionización positiva (pos) o positiva y negativa (pos/neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml/min)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
5,50	5	95	1
7,25	5	95	1
7,50	95	5	1

Detección: UV a 230, 254 y 270 nm.

- Los compuestos de la presente invención también se caracterizaron por resonancia magnética nuclear (RMN). El análisis se llevó a cabo en un espectrómetro Bruker DPX400 y los espectros de RMN de protón se midieron a 400 MHz. La referencia espectral era el desplazamiento químico del disolvente conocido. Los datos de RMN de protón se dan como sigue: desplazamiento químico (δ) en ppm, seguido de la multiplicidad, donde s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, dm = doblete de multipletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, td = triplete de dobletes, qd = cuartete de dobletes y ancho = ancho, y finalmente la integración
- 5 Algunos compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa. Esta se llevó a cabo en un sistema de autopurificación de H₂O_s FractionLynx MS, con una columna Gemini-NX[®] 5 μ m, C18, 100 mm x 21 mm d.i. Axia de Phenomenex, mediante ejecución con un caudal de 20 cm³min⁻¹ con detección con matriz de diodos UV (210-400 nm), y recolección dirigida a la masa. Los gradientes usados para cada compuesto se muestran en las siguientes tablas.
- 10 A pH 4: disolvente A = formiato amónico 10 mM en H₂O de calidad para HPLC + 0,08% v/v de ácido fórmico. Disolvente B = 95% v/v de acetonitrilo de calidad para HPLC + 5% v/v de disolvente A + 0,08% v/v de ácido fórmico.
- A pH 9: disolvente A = formiato amónico 10 mM en H₂O de calidad para HPLC + 0,08% v/v de disolución de amoniaco. Disolvente B = 95% v/v de MeOH de calidad para HPLC + 5% v/v de disolvente A + 0,08% v/v de disolución de amoniaco.
- 15 El espectrómetro de masas era un espectrómetro H₂O_s Micromass ZQ2000, trabajando en modos de ionización por electropulverización de iones positivos y negativos, con un intervalo de barrido de pesos moleculares de 150 a 1000.
- Los nombres químicos IUPAC se generaron usando AutoNom Standard.
- Protocolos de ensayo
- Ensayo enzimático de CHK1
- 25 Los ensayos para la actividad de la quinasa CHK1 se llevaron a cabo vigilando la fosforilación de un péptido sintético Chktide con la secuencia de aminoácidos, KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR. La mezcla de ensayo que contenía el inhibidor y la enzima CHK1 se mezclaron entre sí en una placa de microvaloración en un volumen final de 50 μ l y se incubaron durante 40 minutos a 30°C.
- 30 La mezcla de ensayo contenía ATP no marcado 0,02 mM, ³³P- γ -ATP 0,5 μ Ci, Chktide 15 μ M, BSA 0,1 mg/ml, Hepes-NaOH 50 mM a pH 7,5 y enzima CHK-1 5 nM (1-289)-8HIS (Vernalis). La reacción se detuvo por adición de 50 μ l de ácido fosfórico 50 mM. Se transfirieron 90 μ l de la mezcla a una placa de filtración MAPHNOB de multicribado de 96 pocillos, previamente humectada, y se filtraron en un colector de vacío. La placa de filtro se lavó con 3 adiciones sucesivas de 100 μ l de ácido fosfórico 50 mM y después con 50 μ l de MeOH. La placa de filtración se secó durante 10 min a 65°C, se añadió agente de centelleo y se cuantificó el péptido fosforilado en un contador de centelleo (Trilux, PerkinElmer).
- 35 Ensayo enzimático de CHK-1 (TR-FRET)
- La actividad de CHK también se evaluó usando la tecnología de TR-FRET (Life Technologies) vigilando la fosforilación de un péptido sintético marcado con fluoresceína basado en ezrina/radixina/moesina (ERM) (secuencia de aminoácidos GAGRLGRDKYKTLRQIRQ). La mezcla de ensayo que contenía el inhibidor y la enzima CHK-1 se mezclaron entre sí en una placa de microvaloración en un volumen final de 20 μ l y se incubó durante 80 minutos a 30°C.
- 40 La mezcla de ensayo contenía HEPES 50 mM a pH 7,5, mgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, ATP 200 μ M, ERM marcado con fluoresceína 400 nM (Life Technologies), y CHK-1 marcada con HIS de longitud completa 1 nM (Life Technologies). La reacción se detuvo por adición de 20 μ l de tampón de dilución de TR-FRET (Life Technologies) que contenía EDTA 20 mM y anticuerpo anti-pERM marcado con terbio 1 nM (Life Technologies). La reacción inactivada se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación, para permitir que el anticuerpo se uniera al ERM fosforilado, y después se midió la fluorescencia del fluoróforo donador (terbio) y del
- 45

fluoróforo aceptor (fluoresceína) usando un lector de microplaca Synergy2 Multi-Mode (BioTek) a 495 nm y 520 nm respectivamente. La relación de TR-FRET se calculó como 520 nm/495 nm.

Ensayo de unión a CHK-1 (TR-FRET)

- 5 Se evaluó la unión de los compuestos a CHK-1 usando la tecnología de LanthaScreen TR-FRET (Life Technology). La mezcla de ensayo que contenía inhibidor, HEPES 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, anticuerpo anti-marcador His marcado con biotina 2 nM (Life Technologies), estreptavidina marcada con europio 2 nM (Life Technologies), Tracer236 marcado con AlexaFluor 100 nM (Life Technologies), y enzima CHK-1(1-289)-8HIS (Vernalis) bien 10 nM o 30 nM, se incubaron en una placa de microvaloración durante 120 minutos a 23°C. Se usó un volumen final de 15 µl. Se midieron la fluorescencia del fluoróforo donador (europio) y el fluoróforo aceptor (Alexa Fluor) usando un lector de microplaca Synergy2 Multi-Mode (BioTek) a 620 nm y 665 nm respectivamente. La relación TR-FRET se calculó como 665 nm/620 nm.

Todos los compuestos ilustrados en la patente se ensayaron en uno, dos o los tres ensayos anteriores y se encontró que tenían una CI₅₀ menor de 1 µM. Se encontró que una mayoría de los ejemplos 1-97 tenían una CI₅₀ menor que 0,1 µM.

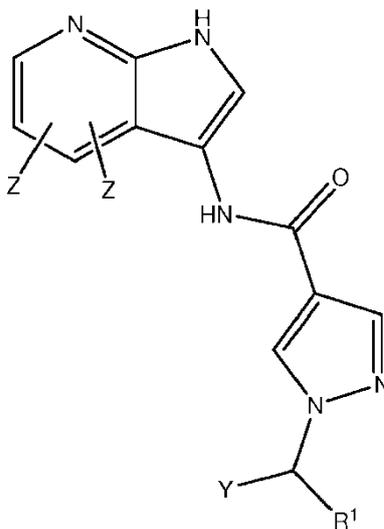
- 15 Ensayo celular de CHK1 - Ensayo de CE₅₀ de gemcitabina

20 Se adquirieron células HT29 de ATCC (Manassus, VA, US) y se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con suero de ternero fetal al 10% (FCS) y penicilina/estreptomina a 37°C, 5% de CO₂ en un incubador humidificado. Se sembraron 5x10³ células HT29 por pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron incubar durante la noche. Se añadieron a las células diluciones por triplicado del compuesto, preparadas en DMEM/FCS al 10% más gemcitabina 15 nM, y se incubaron a 37°C durante 72 horas. Después, las células se fijaron en ácido tricloroacético (TCA) al 10%, se tiñeron con sulforodamina B (SRB) y se determinó la absorbancia a 540 nm. Las curvas se analizaron usando XLFit 4 (Excel) con el modelo 205 (ajuste = $A + \frac{(B-A)}{1 + ((C/x)^D)}$). La CE₅₀ se determinó como la concentración de compuesto que inhibía el crecimiento en 50% a una concentración dada de gemcitabina.

- 25 Todos los compuestos ilustrados en la patente se ensayaron en el ensayo anterior en presencia de gemcitabina 15 nM, y se encontró que tenían una CE₅₀ menor que 1 µM. Se encontró que una mayoría de los ejemplos 1-97 tenían una CE₅₀ menor que 0,1 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 cada Z es independientemente (Alk)_n-R_n-(Alk)_n-X,

en donde cada Alk es independientemente alquileo (C₁ a C₁₂) o alquenileo (C₂ a C₁₂), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0 o 1;

10 cada R es independientemente arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido, o cicloalquileo o heterociclo opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -SO₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -C(=S)NR^A-, -SO₂NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^ASO₂- o -NR^A- en donde R^A es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-(cicloalquil), (alquil C₁-C₆)-(alcoxi C₁-C₆) o alcoxi C₁-C₆;

cada X es independientemente halógeno, -H, -OR^A, NR^AR^A, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, CN o C(halogeno)_aH_b, donde a es 1, 2 o 3, y b es (3-a);

15 Y es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido; y

R¹ es H o alquilo C₁-C₆,

con la condición de que el compuesto no es N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida o (R)-1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo.

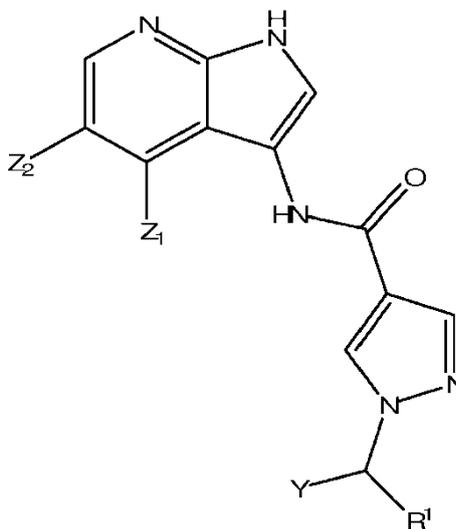
20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde los sustituyentes opcionales para el grupo Y se seleccionan de alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), mercapto, mercaptoalquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, fenilo, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NH^BCOOR^A, -NR^BCOOR^A, -NH^BSO₂OR^A, -NR^BSO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR^B, -NR^ACONHR, -NHCONR^AR^B o -NR^ACONR^AR^B, en donde R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo (C₁-C₆), o R^A y R^B cuando están unidos al mismo nitrógeno pueden formar un anillo de amino cíclico seleccionado de un anillo de morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.

25

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R^A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

30 4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde al menos un Z es H, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, alquilo C₁ a C₆ o OR^A.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un Z es (Alk)_n-arileno opcionalmente sustituido-(Alk)_n-heterociclo opcionalmente sustituido.
6. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde R₁ es H y en donde Y es fenilo.
7. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, que tiene la fórmula la:



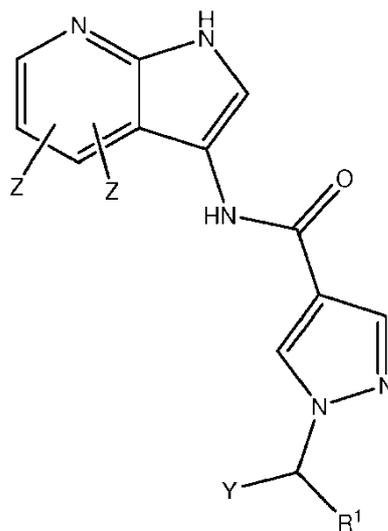
- 5
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:
- Z₁ y Z₂ son independientemente (Alk)_n-R_n-(Alk)_n-X; y
- Alk, n, R, X, Y, R^A y R¹ son como se han definido en la reivindicación 1.
8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde Z₁ es halógeno, fenilo, OR^A o alquilo C₁ a C₆, y Z₂ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, o en donde Z₂ es halógeno, CF₃, ciclopropilo, fenilo, OR^A o alquilo C₁ a C₆, y Z₁ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.
9. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde el heterociclo que contiene nitrógeno es una piperidina, piperazina o morfolina opcionalmente sustituida.
10. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, que es uno de los compuestos citados a continuación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:
- 15
- (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico; o
- 20 (5-piperidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.
- N-{4-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida
- [4-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-bromo-4-((R)-3-metilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 25 [5-bromo-4-((R)-3-etilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-bromo-4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-bromo-4-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 30 [5-bromo-4-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

- {5-bromo-4-[(R)-3-(ciclopentilmetil-amino)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-bromo-4-((R)-3-isobutilamino-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 5 {5-bromo-4-[(R)-3-(2,2-dimetil-propilamino)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-bromo-4-[(R)-3-(ciclopropilmetil-amino)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 10 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 15 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 20 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- N-{4-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida
- 25 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 30 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- N-{4-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 35 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 40 [5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(4-dimetilaminometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[4-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(4-metilaminometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

- [5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(3-dimetilaminometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 5 {5-[3-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(3-azetidín-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 10 {5-[3-(3,3-difluoro-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[5-(3,3-difluoro-azetidín-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 15 [5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 20 {5-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[3-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 25 {5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((3R,4R)-3-amino-4-ciclopropil-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 30 [5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 35 (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2-ciano-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

- (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 5 {5-[3-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- {5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 10 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 15 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 20 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 25 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 30 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 35 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(2-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico
- 40 [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico
- [4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada Z es independientemente $(\text{Alk})_n\text{-R}_n\text{-(Alk)}_n\text{-X}$,

5 en donde cada Alk es independientemente alquileo (C_1 a C_{12}) o alquilenilo (C_2 a C_{12}), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0 o 1;

10 cada R es independientemente arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido, o cicloalquileno o heterociclo opcionalmente sustituido, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{A}}-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{A}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^{\text{A}}-$ en donde R^{A} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-(cicloalquil)}$, $(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6)$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada X es independientemente halógeno, $-\text{H}$, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, CN o $\text{C}(\text{halógeno})_a\text{H}_b$, donde a es 1, 2 o 3, y b es (3-a);

Y es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido; y

15 R^1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde el compuesto tiene cualquiera de las características adicionales de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.

13. Un compuesto o composición según cualquier reivindicación precedente, para usar en terapia.

20 14. Un compuesto para usar según la reivindicación 13, para el tratamiento de una afección que responde a la inhibición de la actividad de proteína quinasa, en donde la proteína quinasa es CHK1, y en donde la afección se selecciona de cáncer y trastornos autoinmunitarios.

15. Un compuesto para usar según la reivindicación 13, para el tratamiento del cáncer por administración en combinación con radioterapia o quimioterapia.