

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 332**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2010 PCT/US2010/042844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11017009**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2010 E 10737437 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2462141**

54 Título: **Nuevos compuestos azaheterocíclicos**

30 Prioridad:

**07.08.2009 US 232179 P**

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

**13.02.2018**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SUTTON, AMANDA E.;  
BRUGGER, NADIA;  
RICHARDSON, THOMAS E.;  
VANDEVEER, HAROLD GEORGE;  
HUCK, BAYARD R.;  
LAN, RUOXI y  
POTNICK, JUSTIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 654 332 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

Nuevos compuestos azaheterocíclicos

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con una serie de compuestos amino azaheterocíclicos sustituidos que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como el cáncer, en mamíferos. La presente invención también abarca el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen a dichos compuestos.

Resumen del arte relacionado

10 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I y II*, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden clasificar en categorías como familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que en general corresponden a cada una de dichas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9: 576-596 (1995); Knighton, et al., *Science*, 253: 407-414 (1991); Hiles, et al., *Cell*, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al., *Cell*, 73: 585-596 (1993); García-Bustos, et al., *EMBO J.*, 13: 2352-2361 (1994)).

15 Las proteína quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Dichos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

20 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferente que incluyen, en un sentido no taxativo, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, agregando grupos fosfato a las proteínas blanco. Dichos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de activación/desactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína blanco. La fosforilación de proteínas blanco tiene lugar como respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en la señalización de vías metabólicas activando o inactivando (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal o bomba de iones o un factor de transcripción. La señalización fuera de control debida a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha relacionado con diversas enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y trastornos del sistema inmune, enfermedades y trastornos del sistema nervioso central y la angiogénesis.

25 Desde hace mucho se sabe que la vía metabólica de transducción de la señal que contiene las enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), PDK1 y PKB entre otras, interviene en el aumento de la resistencia a la apoptosis o las respuestas de supervivencia en muchas células. Existe una cantidad sustancial de datos que indican que dicha vía metabólica es una importante vía metabólica de supervivencia que utilizan muchos factores de crecimiento para suprimir la apoptosis. La enzima PI3K es activada por un rango de factores de crecimiento y supervivencia por ejemplo EGF, PDGF y a través de la generación de polifosfatidilinositoles, inicia la activación de los eventos de señalización corriente abajo que incluyen la actividad de las quinasas PDK1 y la proteína quinasa B (PKB) también conocida como Akt. Esto también se cumple en tejidos huésped, por ejemplo en células del endotelio vascular así como en las neoplasias. La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa ribosomal p70S6K de 70 kDa (también conocida como SK6, S6 quinasa p70/p85, S6 quinasa ribosomal p70/p85 y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína quinasas. p70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. p70S6K se encuentra corriente abajo con respecto a PI3K, y la activación tiene lugar por fosforilación en numerosos sitios como respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también se encuentra bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) dado que la rapamicina actúa inhibiendo la actividad de p70S6K. p70S6K está regulada por los blancos corriente debajo de PI3K, AKT y PKC $\zeta$ . Akt fosforila e inactiva directamente a TSC2, activando así a mTOR. Además, los estudios con alelos mutantes de p70S6K que eran inhibidos por wortmanina pero no con rapamicina sugieren que la vía PI3K puede presentar efectos sobre p70S6K de manera independiente de la regulación de la actividad de mTOR.

30 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosomal S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con una mayor traducción de los ARNm que codifican componentes del aparato de traducción, incluyendo las proteínas ribosomales y los factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación de células. Estos ARNm contienen una extensión de oligopirimidina por

su inicio de la transcripción 5' (denominado 5'TOP), que ha demostrado ser esencial para su regulación a nivel de traducción.

5 Además de su compromiso en la traducción, la activación de p70S6K también se ha relacionado con el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que sea importante en las metastásis tumorales, la respuesta inmunológica y la reparación de tejidos. Los anticuerpos contra p70S6K anulan la entrada dirigida por una respuesta mitogénica de fibroblastos de rata en la fase S, lo cual indica que la función de p70S6K es esencial para el progreso de la fase G1 a S en el ciclo celular. Además, se ha identificado a la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma activada, hiperfosforilada, de p70S6K.

10 El rol de p70S6K en la proliferación celular en tumores y en la protección de células contra la apoptosis se basa en su participación en la transducción de señales, la sobreexpresión y la activación del receptor del factor de crecimiento en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada de aumentos correspondiente de la expresión de ARNm y proteínas, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11, *Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer*).

15 El cromosoma 17q23 está amplificado en hasta un 20% de los tumores de mama primarios, en el 87% de los tumores de mama que contiene mutaciones de BRCA2 y en el 50% de los tumores que contienen mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer, tales como cáncer pancreático, de vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi y Kallioniemi A., *Cancer Res.*, 2000, 60: 5340-5346). Se ha mostrado que las amplificaciones de 17q23 en el cáncer de mama comprenden los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (*Cancer Res.* (2000): 60, páginas 5371-5375).

20 El gen p70S6K se ha identificado como un blanco de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la amplificación y un pronóstico pobre.

25 Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en los pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la quinasa corriente arriba mTOR. Se informó de una asociación lineal significativa entre el progreso de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K.

30 En respuesta al estrés por energía, el supresor tumoral LKB1 activa a la AMPK que fosforila al complejo TSC1/2 y permite que inactive la vía de mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen una probabilidad 15 veces mayor de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón comprenden mutaciones inactivantes de LKB1.

35 La p70S6K se ha relacionado con enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó que la ausencia de p70S6K ofrece protección contra la obesidad inducida por la edad y la dieta al tiempo que mejoran la sensibilidad a la insulina. El rol de p70S6K en las enfermedades y trastornos metabólicos, tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia, se basa en estos hallazgos.

Los compuestos descritos como adecuados para la inhibición de p70S6K se divulgan en WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/127587, WO 06/131835 y WO 08/140947.

40 Los inhibidores de p70S6K también se divulgan en Bandarage et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 (2009) 5191-5194.

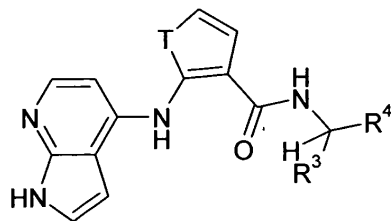
Los compuestos relacionados estructuralmente con los inhibidores de p70S6K que se describen en la presente, pero que inhiben las quinazinas JAK2, JAK3 y ROCK1, se divulgan en WO2006127587.

#### Descripción de la invención

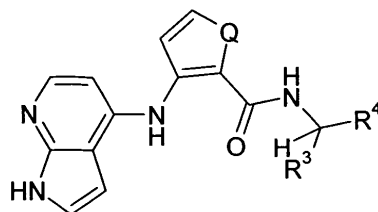
45 El objeto de la presente invención comprende proveer nuevos inhibidores de p70S6K que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, en especial aquellas que se relacionan con la hiperactividad de p70S6K, así como de enfermedades moduladas por la vía de señalización de PI3K, tal como el cáncer, en mamíferos, que tienen propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades así como a sus características de solubilidad, depuración metabólica y biodisponibilidad.

50 Como resultado de ello, esta invención provee nuevos compuestos azaheterocíclicos sustituidos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de p70S6K y de utilidad en el tratamiento de las enfermedades citadas precedentemente.

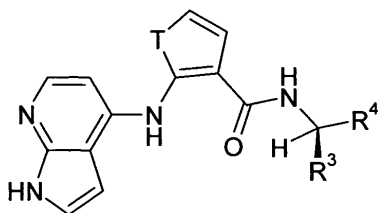
Los compuestos se definen por las Fórmulas (II), (III), (IV) o (V)



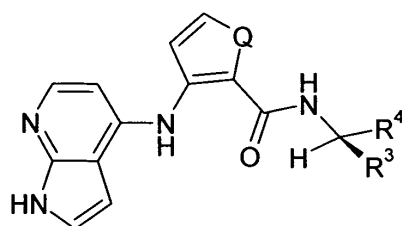
(II),



(III),



(IV),



(V),

5

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

T, Q son S,

R<sup>3</sup> es H, hidroximetilo, aminometilo, azidometilo o cianometilo,

10

R<sup>4</sup> es fenilo o bencilo, que no está sustituido o, de manera independiente entre sí, está mono, di o trisustituido con metilo, metoxi, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, Cl o F; o

R<sup>4</sup> es bencilamino-metilo, en donde el anillo fenilo no está sustituido o, de manera independiente entre sí, está mono, di o trisustituido con metilo, metoxi, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, Cl o F; o

15

R<sup>4</sup> es aminometilo, (fluorbenzoilamino)-bencilo, (benzoilamino)-bencilo, (cloro-azabenzoilamino)-bencilo, pirrolidinilo, (tiofenilmetil)amino-etilo, (indolilmetil)amino-metilo, (1-fenil-etilamino)-metilo, benciloxi-metilo, fenilamino-metilo, isobutilo, [furanilmetil]amino]metilo, [pirrolilmetil]amino]metilo, tiofenil-metilo, (sulfamoil-fenil)-metilo, ciclohexenil-metilo, benzoilamino-metilo, 1-hidroxi-1-fenil-metilo, (furanilmetilsulfanil)-metilo o bencensulfonilamino-metilo, o

20

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de C al cual están unidos, forman piperidinilo, fenilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, cada uno de los cuales no está sustituido o, de manera independiente entre sí, está mono, di o trisustituido con metilo, metoxi, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, Cl o F.

Todas las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, que incluyen mezclas de los mismos en cualquier relación, también son acordes con la invención.

Los compuestos de las Fórmulas (II), (III), (IV) o (V) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por lo tanto, se pueden encontrar como varias formas enantioméricas y en una forma racémica u ópticamente activa. Por ello, la invención también se relaciona con las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

5 Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable el uso de enantiómeros. En estos casos, el producto final o aún los intermediarios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante procedimientos químicos o físicos conocidos por el especialista en la técnica o aún se pueden emplear como tales en la síntesis.

10 En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protectados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina), o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para tal fin son las mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación de 82:15:3.

20 Un método elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular de esterasas.

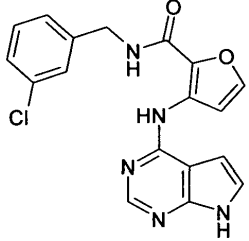
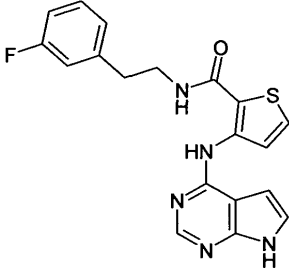
Los compuestos especialmente preferidos de acuerdo con las Fórmulas (II), (III), (IV) o (V) incluyen los compuestos que se muestran más adelante en la sección de ejemplos así como los compuestos enumerados en la siguiente Tabla 1, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de cada uno de los mismos.

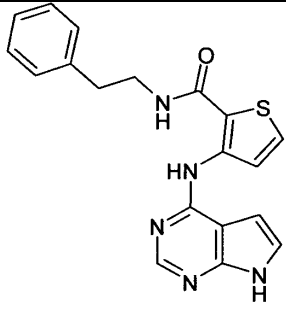
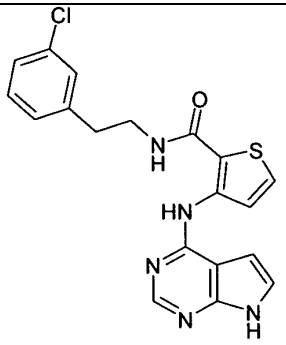
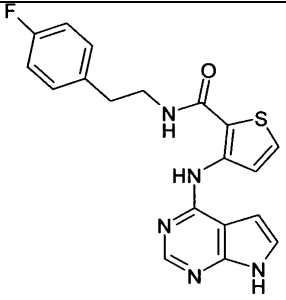
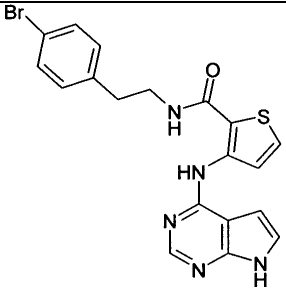
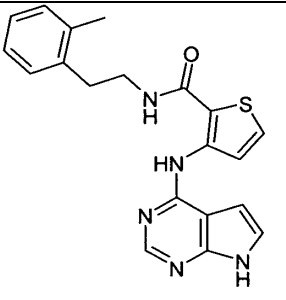
Para la inhibición de p70S6K se utiliza la siguiente clasificación:

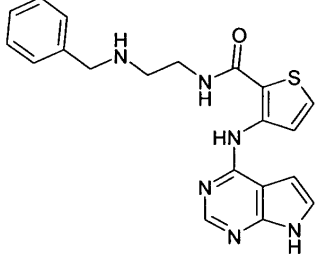
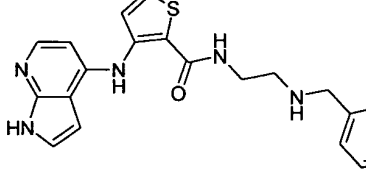
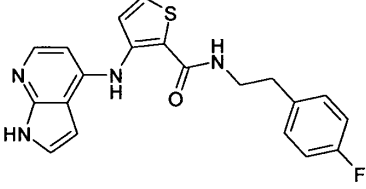
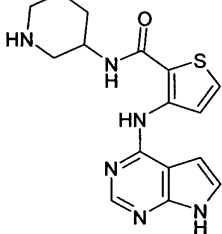
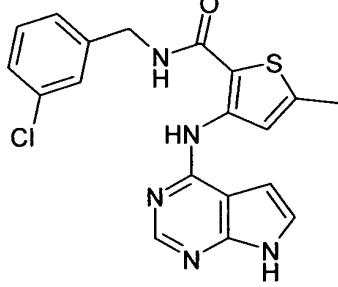
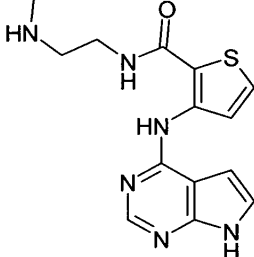
25  $IC_{50} < 0,1 \text{ mM}$  "+++"

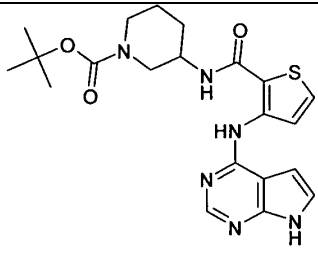
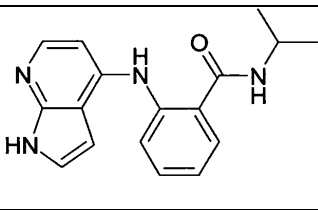
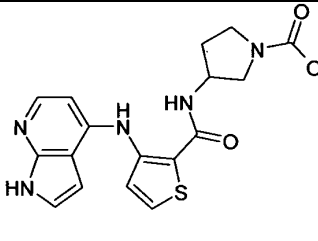
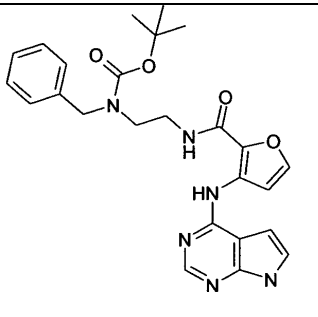
$0,1 \text{ mM} \leq IC_{50} < 1,0 \text{ mM}$  "++"

$1,0 \text{ mM} \leq IC_{50} < 10 \text{ mM}$  "+"

Nº	Estructura	Nombre Químico	Inhibición de p70S6K (IC50)
141		3-cloro-bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carboxílico  Ejemplo comparativo	+++
142		[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++

143		fenetil-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
144		[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
145		[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
146		[2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
147		(2-o-toliletil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++

148		(2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
149		(2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	
150		[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
151		piperidin-3-ilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
152		3-clorobencilamida del ácido 5-metil-3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	+++
153		(2-metilaminoetil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico	++

154		ter-butiléster del ácido 3-{{3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico	++
155		N-isopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-benzamida	++
156		ter-butiléster del ácido 3-{{3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico	+
157		ter-butiléster del ácido bencil-(2-{{3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carbonil]-amino}-etil)-carbámico	+

5 Cuando los compuestos de la presente invención presentan tautomería, por ejemplo, tautomería ceto-enol, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol, se reivindican por separado y juntos como mezclas en cualquier relación. Lo mismo es aplicable para los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformeros y semejantes.

10 Si se deseara, los isómeros se pueden separar mediante métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo con cromatografía líquida. Lo mismo es aplicable para los enantiómeros, por ejemplo, utilizando fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros se pueden aislar por conversión de los mismos en diastereómeros, es decir, acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, subsiguiente separación de los diastereómeros resultantes y clivaje del residuo auxiliar. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención se puede obtener con una síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden encontrar en la forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar en la forma de una sal, y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos o como las sales de amonio. Los ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio sales, sales de magnesio o sales con amoníaco o con aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que se pueden protonar, pueden estar en la forma de una sal, y se pueden usar de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos



- 5 adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalendisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por el especialista en el arte. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sales mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas se pueden obtener mediante los métodos tradicionales que son conocidos por un especialista en el arte, por ejemplo por contacto de las mismas con un ácido o una base orgánica o inorgánica en un solvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para su uso en compuestos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.
- 10
- 15 Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Una "composición farmacéutica" se refiere a uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que conforman el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mediante mezclado de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20
- 25 Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos adicionales como ingredientes activos, tales como uno o más adicionales compuestos de la presente invención u otros inhibidores de p70S6K.
- Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para una administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá en parte de la naturaleza y severidad de las condiciones tratadas y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacéutica.
- 30
- 35 En una forma de realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, hígado, de ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroide, melanoma, formas malignas hematológicas tal como leucemia mielogénica aguda, mieloma múltiple, leucemia mielogénica crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumor sólido o líquido. Preferiblemente, el cáncer a tratar se selecciona entre cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o de páncreas o glioblastoma.
- 40
- 45 La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades moduladas por la cascada de p70S6K en mamíferos, o trastornos mediados por una proliferación aberrante, tal como cáncer e inflamación.
- La invención también se relaciona con un compuesto o composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50
- 55 En una forma de realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionados con la edad.
- Esta invención también se relaciona con un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico

anticanceroso, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato, y del agente quimioterapéutico son eficaces juntos para inhibir un crecimiento celular anormal. Actualmente, se conocen muchos agentes terapéuticos anticancerosos en el arte. En una forma de realización, el agente terapéutico anticanceroso es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra forma de realización, el agente terapéutico anticanceroso es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En aún otra forma de realización el agente terapéutico anticanceroso es un inhibidor de otra proteína quinasa, tales como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Aik, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

Esta invención se relaciona además con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, o en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en combinación con una terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, la sal o el solvato, se combina con la terapia de radiación eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal o en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas de administración de una terapia de radiación son conocidas en el arte y estas técnicas se pueden usar en la terapia combinada que se describe en la presente. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia combinada se puede determinar como se describe en la presente. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden volver células anormales más sensibles al tratamiento con radiación a los efectos de matar y/o inhibir el crecimiento de dichas células.

Por lo tanto, esta invención se relaciona además con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la sensibilización de células anormales en un mamífero para un tratamiento con radiación, en donde la cantidad del compuesto, la sal o el solvato es eficaz para sensibilizar las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato para este uso se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades eficaces de dichos compuestos que se describen en la presente. La invención también se relaciona con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, en combinación con una cantidad de uno o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En la práctica, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como un ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales para conformar composiciones farmacéuticas. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y semejantes. En el caso de preparaciones orales líquidas, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos comunes, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y semejantes. En el caso de preparaciones orales sólidas, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, siendo preferidas las preparaciones sólidas orales frente a las preparaciones líquidas.

Dada su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso evidentemente se emplean vehículos farmacéuticos. Si se desea, se pueden recubrir los comprimidos utilizando técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener por lo menos 0,1 por ciento del compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje del compuesto activo en estas composiciones puede variar y convenientemente puede ser de entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento en peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal, por ejemplo, como gotas líquidas o un aerosol.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y semejantes también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo mencionado, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Puede haber diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir

puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente endulzante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como de sabor a cereza o naranja.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada convenientemente con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso comunes, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

10 Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso como inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para una preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado que ofrezca un manejo fácil en jeringas. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento y se puede preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido y semejantes), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

15 Se puede emplear cualquier ruta de administración adecuada para suministrarle a un mamífero, en especial un humano, con una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la ruta oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y semejantes. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, obleas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y semejantes. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

20 La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular usado, el modo de administración, la afección tratada y la severidad de la afección en tratamiento. Dicha dosificación puede ser determinada fácilmente por un especialista en el arte.

25 Cuando se trata o previene el cáncer, una inflamación u otras enfermedades proliferativas para las cuales están indicados los compuestos de la presente invención, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrada como una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total comprende entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente entre aproximadamente 0,2 miligramos y aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total en general comprenderá entre aproximadamente 0,2 miligramos y aproximadamente 200 miligramos. Es posible ajustar este régimen de dosificación para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

30 La invención también se relaciona con un conjunto de elementos (*kit*) que consiste en envases separados de

a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y

35 b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de un medicamento adicional.

40 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, que incluyen mezclas de ellos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de otro medicamento en una forma disuelta o liofilizada.

#### Sección experimental

En esta solicitud se pueden utilizar algunas de las siguientes abreviaturas:

#### Abreviaturas

<i>Denominación</i>	
ATP	adenosina trifosfato
B	Pico amplio

ES 2 654 332 T3

BOC	Butiloxicarbonilo
D	Doblete
Db	Tris(dibencilidenacetona)
Dd	Doblete de dobletes
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitól
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
ESI	ionización por electroatomización
Et	etilo
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de (7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetansulfónico
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC/MS	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa
m	multiplete
M	ion molecular
m/z	relación masa/carga
Me	metilo
min	minuto
MS	espectrometría de masa
N	Normal (unidad de concentración)
NMR	resonancia magnética nuclear
Psi	libras por pulgada cuadrada
Q	Cuarteto
Rf	factor de retención
Rt	Temperatura ambiente
s	Singulete
Ter	Terciario

TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	bromuro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
Tips	Triisopropilsililo
UV	Ultravioleta
VIS	Visible
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican además en los siguientes ejemplos específicos.

- 5 Aún más, el uso de los procedimientos que se describen en la presente, junto con las habilidades comunes del arte, permite preparar fácilmente compuestos adicionales. Los Ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los especialistas en el arte comprenderán rápidamente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.
- 10 Los compuestos de la presente en general se aíslan en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las que se describieron precedentemente. Las bases de amina libre correspondientes a las sales aisladas se pueden generar por neutralización con una base adecuada, tal como carbonato ácido de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y la extracción de la base de amina libre liberada en un solvente orgánico, seguido por evaporación. La base de amina libre, aislada de esta manera, también se puede convertir en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido por adición del ácido apropiado y subsiguiente evaporación, precipitación o cristalización.
- 15

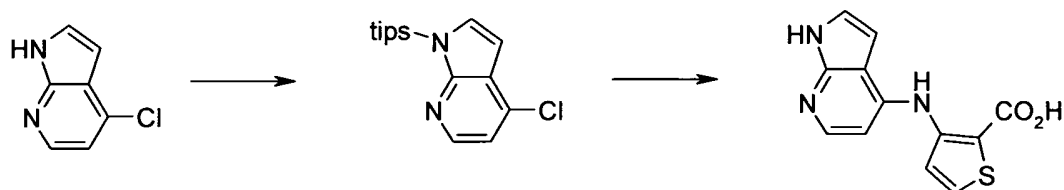
La invención se ilustrará con referencia a las formas de realización específicas que se describen en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique de otra manera en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió previamente.

- 20 También, a menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique de otra manera, todas las temperaturas se expresan como °C y todas las reacciones se conducen a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron ya sea mediante cromatografía con silicio o HPLC preparativa.

#### Procedimientos generales de síntesis

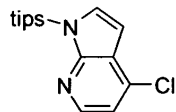
- 25 Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales o se preparan según los procedimientos de la literatura.

#### *Esquema general para la formación de ácido tiofencarboxílico: Esquema 1*

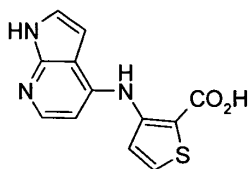


- 30 Después de proteger el grupo NH azaindol con "tips", el intermediario cloruro se hace reaccionar con aminoácido tiofeno para obtener el ácido tiofencarboxílico.

## Experimentos para el Esquema 1

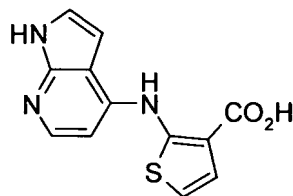
4-cloro-1-triisopropilsilil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- 5 A un matraz de 1 l se agregó 4-cloroazaindol (23 g, 147 mmol) y THF (400 ml), se enfrió a 0 °C y se agregó NaH (60%, 18 g, 442 mmol) por porciones sobre un periodo de 10 min. Se dejó que la temperatura se calentara hasta alcanzar temperatura ambiente durante 30 min luego se volvió a enfriar hasta 0 °C. Después de la adición de cloruro de triisopropilsililo (31 ml, 147 mmol) la reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo mediante una adición lenta de agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. El material se purificó mediante ISCO Companion (heptano hasta 50% de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 30 g (66%) del material deseado. LCMS (ESI) 309 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 8,17 (1 H, d, *J*=5,27 Hz) 7,56 (1 H, d, *J*=3,51 Hz) 7,20 (1 H, d, *J*=5,08 Hz) 6,65 (1 H, d, *J*=3,51 Hz) 1,78 - 1,90 (3 H, m) 1,00 - 1,08 (18 H, m)

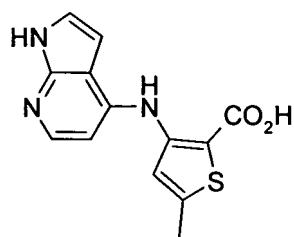
Ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

- 15 Se desgaseó una solución de 4-cloro-1-triisopropilsilil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (20 g, 65 mmol), carbonato de potasio (2,0 g, 143 mmol), XPhos (3,1 g, 6,5 mmol), 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (12,3 g, 78 mmol) en t-butanol (108 ml) con nitrógeno durante 30 min. Se agregó Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,0 g, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3x y luego se calentó a 100 °C durante 2 días. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con acetato de etilo, se concentró en vacío y se llevó crudo al paso de hidrólisis.

- 25 El material crudo anterior se disolvió en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (210/140/70 ml). Se agregó hidróxido de litio (14 g, 325 mmol) a la solución y se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con agua y metanol. El filtrado se diluyó con agua (250 ml) y se concentró para eliminar los solventes orgánicos. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y la solución acuosa básica se acidificó hasta pH = 5 para proporcionar un precipitado blanco que se recolectó, se lavó con agua y heptanos y se secó en un horno de vacío durante varios días para proporcionar el ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (17,3 g, 99% para los dos pasos). LCMS (ESI) 260 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,59 (1 H, br. s.) 9,65 (1 H, br. s.) 8,05 (1 H, d, *J*=5,47 Hz) 7,86 (1 H, d, *J*=5,47 Hz) 7,49 (8 H, d, *J*=5,47 Hz) 7,33 (1 H, dd, *J*=3,32, 2,54 Hz) 6,93 (1 H, d, *J*=5,47 Hz) 6,42 (1 H, dd, *J*=3,51, 1,76 Hz)

Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

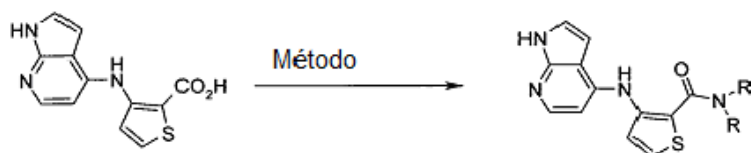
- 35 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-aminotiofen-3-carboxilato de metilo en lugar de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo. LCMS (ESI) 260 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,88 (1 H, br. s.) 10,77 (1 H, s) 8,16 (1 H, d, *J*=5,66 Hz) 7,41 (1 H, dd, *J*=3,22, 1,85 Hz) 7,23 (1 H, d, *J*=5,86 Hz) 7,01 (1 H, d, *J*=5,86 Hz) 6,94 (1 H, d, *J*=5,66 Hz) 6,47 (1 H, d, *J*=2,73 Hz)



Ácido 5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-amino-5-metiltiofen-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo. LCMS (ESI) 274 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,60 (1 H, br. s.) 9,66 (1 H, s) 8,06 (1 H, d, *J*=4,49 Hz) 7,30 - 7,38 (1 H, m) 6,95 (1 H, d, *J*=5,47 Hz) 6,42 (1 H, d, *J*=1,76 Hz) 2,50 (3 H, s)

*Esquema general para la formación de amida: Esquema 2*



Para la formación de amida se puede usar uno de los siguientes métodos:

- 10
1. Formación de cloruro ácido, seguido por adición de amina: Se forma un cloruro ácido como un intermediario, que se neutraliza con una amina para formar la amida deseada
  2. Activación de ácido carboxílico-HATU, seguido por adición de amina:

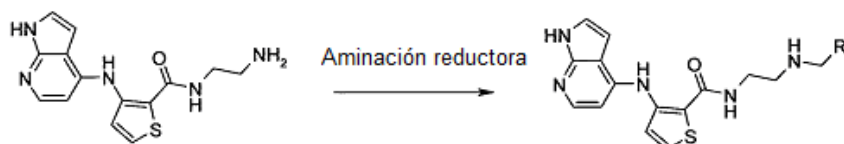
HATU es un agente de acoplamiento con enlaces amida que permite una formación directa de amidas a partir de un material de partida de ácido carboxílico, por medio de un intermediario de ácido carboxílico activado por HATU.

- 15
3. Activación de ácido carboxílico AIme<sub>3</sub>, seguido por adición de amina:

AIme<sub>3</sub> es un reactivo usado para una formación de amida directa a partir de un ácido carboxílico, por medio de un intermediario de ácido carboxílico Al-Me.

Dado que AIme<sub>3</sub> es un reactivo fuerte, se prefieren los métodos 1 y 2.

*Esquema general para la aminación reductora: Esquema 3*



- 20
- Si se deseara, se puede introducir otro grupo alquilo sustituido en la amina por medio de una aminación reductora, haciendo reaccionar la amina con un aldehído (o cetona), y reduciendo luego la imina resultante en la amina.

*Metodología analítica*

La LC-MS se condujo usando los siguientes dos métodos:

- 25 **Método A (LC rápida):** Se usó una columna Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 μm, a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min, inyección de 2 ml, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico y 1% de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector UV/Vis con arreglo de diodos G1315C y el espectrómetro de masa Agilent 6130 en modalidad de electroatomización de iones positivos y negativos con

detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 2,2 min (II) detención durante 0,8 min a 95% de (B) (III) disminución de 95-15% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) detención durante 0,29 min a 15% de (B).

- 5 Método B (Polar transitorio [Polar Stop-Gap]): Se usó una columna Agilent Zorbax Bonus RP, 2,1 x 50 mm, 3,5  $\mu$ m, a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min, inyección de 2 ml, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico y 1% de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector UV/Vis con arreglo de diodos G1315C y el espectrómetro de masa Agilent 6130 en modalidad de electroatomización de iones positivos y negativos con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 5-95% de (B) en un gradiente lineal de 2,5 min (II) detención durante 0,5 min a 95% de (B) (III) disminución de 95-5% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) detención durante 0,29 min a 5% de (B).

- 15 La HPLC preparativa se condujo usando un sistema controlado con el software Chromeleon y que consiste en dos bombas Varian PrepStar Modelo 218, un detector de UV/Vis Varian ProStar Modelo 320, un detector SEDEX 55 ELSD y un controlador de líquidos Gilson 215. Las fases móviles típicas del HPLC consisten en agua y metanol. La columna estándar es una columna Varian Dynamax de 21,4 mm de diámetro Microsorb Guard-8 C18.

- 20 Las purificaciones de rutina se efectuaron usando el sistema Teledyne Isco CombiFlash® Companion® usando columnas de gel de silicio RediSep Rf. La fase móvil típica con uno o dos gradientes de solvente isocrático, lineal y/o por pasos se describe en la sección de experimentos. Los picos se detectaron usando un detector con arreglo de fotodiodos de la absorbancia (200-360 nm).

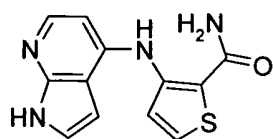
- 25 Los espectros de NMR se adquirieron con un espectrómetro de NMR Varian UnityInova de 400 MHz equipado con una sonda para banda ancha triple automática (ATB). La sonda ATB se estandarizó simultáneamente para  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{13}\text{C}$ . Para los espectros típicos de  $^1\text{H}$  NMR, el ángulo de pulso era de 45 grados, se sumaron 8 barridas y la amplitud espectral era de 16 ppm (-2 ppm a 14 ppm). Se recolectó un total de 32768 pulsos complejos durante el tiempo de adquisición de 5,1 segundos y el retardo de reciclado se definió en 1 segundo. Los espectros se recolectaron a 25 °C. Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR típicamente se procesan con una amplitud de línea de 0,2 Hz y una adición de ceros hasta 131072 puntos antes de la transformación por Fourier.

## EJEMPLOS

Los ejemplos presentados a continuación pretenden ilustrar formas de realización particulares de la invención, y no deberán considerarse como limitaciones del alcance de la descripción o de las reivindicaciones en modo alguno.

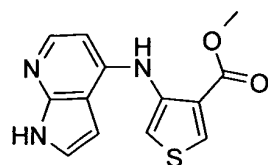
- 30 Síntesis química

### 1. Amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 35 Se disolvieron 4-cloro-1H-pirrol-(2,3,b)-piridina (150 mg, 0,90 mmol) y 3-aminotiofen-2-carboxamida (167 mg, 1,2 mmol) en una solución de etanol:agua (4:2 ml) y se cargó con 1 gota de HCl (conc.), donde se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de  $\text{NaHCO}_3/\text{EtOAc}$  donde la capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 10% de metanol, cloruro de metileno, 0,5% de hidróxido de amonio) para proporcionar amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (75 mg, 32%). LCMS (ESI) 259 (M+H)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ -ppm 12,45 (1H, br. s.) 10,71 (1H, s) 8,09 (1H, d,  $J=7,03$  Hz) 7,88 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,61 (1H, br. s.) 7,43 (1H, dd,  $J=3,42$ , 2,44 Hz) 7,36 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 6,77 (1H, d,  $J=6,83$  Hz) 6,66 (1H, d,  $J=1,56$  Hz)

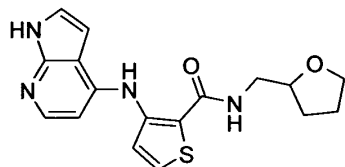
### 2. Metiléster del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico





5 Se disolvieron 4-cloro-1H-pirrol-(2,3,b)-piridina (250 mg, 1,6 mmol) y metil-4-aminotiofen-3-carboxilato (632 mg, 3,3 mmol) en una solución de metanol:agua (4:2 ml) y se cargó con 1 gota de HCl (conc.), donde se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de NaHCO<sub>3</sub>/ EtOAc donde la capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante ISCO Companion (sílice, (10% de metanol, cloruro de metileno, 0,5% de hidróxido de amonio) para proporcionar metiléster del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico (32 mg, 7%). LCMS (ESI) 274 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 9,20 (1H, s) 8,45 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 8,04 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,39 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,32, 2,34 Hz) 6,95 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,45 (1H, dd, *J*=3,51, 1,76 Hz) 3,87 (3H, s)

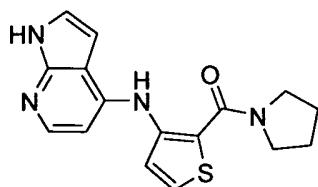
10 3. (Tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 1-(tetrahydrofuran-2-il)metanamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 343 (M+H) 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*3)  $\delta$ -ppm 10,54 (1H, s) 8,01 (1H, d, *J*=7,03 Hz) 7,67 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,42 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,39 (1H, dd, *J*=3,42, 1,85 Hz) 6,97 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 6,66 (1H, dd, *J*=3,42, 1,66 Hz) 3,95 (1H, qd, *J*=6,80, 4,59 Hz) 3,72 (1H, dt, *J*=8,15, 6,56 Hz) 3,57 - 3,66 (1H, m) 3,29 - 3,48 (2H, m) 1,87 - 1,97 (3H, m) 1,77 - 1,86 (2H, m) 1,48 - 1,60 (1H, m)

IC50 (p70S6K) "++"

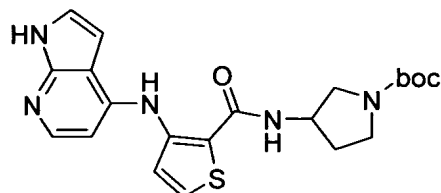
4. Pirrolidin-1-il-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-il]-metanona



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando pirrolidina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 313 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,40 (1H, br. s.) 10,62 (1H, s) 8,07 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 7,88 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,39 (1H, d, *J*=3,51 Hz) 7,29 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,72 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 6,70 (1H, d, *J*=6,64 Hz) 3,42 (1H, br. s.) 2,47 (4H, dt, *J*=3,66, 1,78 Hz) 1,75 (4H, br. s.)

IC50 (p70S6K) "++"

5. Ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



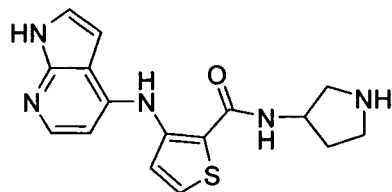
30 A una solución de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,54 mmol), 1-BOC-3-aminopirrolidina (143 mg, 0,77 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agregó HATU (176 mg, 0,463 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de litio acuoso al 1%. La capa orgánica se secó, se concentró en vacío y se purificó mediante ISCO Companion para proveer ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (161 mg, 95%). LCMS (ESI) 428 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,55 (1H, Vd. s.) 10,24 (1H, s) 8,20 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,81 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,47 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,31 (1H, dd, *J*=3,32, 2,54 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,44 (1H, dd, *J*=3,42, 1,85 Hz) 4,35 -

35

4,58 (1H, m) 3,47 - 3,65 (1H, m) 3,33 - 3,44 (1H, m) 3,26 (1H, t,  $J=9,08$  Hz) 3,09 - 3,21 (1H, m) 1,99 - 2,14 (1H, m) 1,81 - 1,95 (1H, m) 1,39 (9 H, s).

IC50 (p70S6K) "++"

6. Pirrolidin-3-ilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



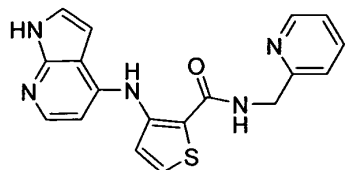
5

Se agregó una solución de ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) a ácido trifluorometilacético (1,0 ml). Después de 1 h la solución se concentró en vacío, se trituró con dietiléter para proporcionar pirrolidin-3-ilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (48 mg, 99%). LCMS (ESI) 328 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,08 (1H, d,  $J=6,83$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,81 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,48 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,32 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 6,81 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,44 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 4,32 - 4,51 (1H, m) 3,14 (1H, dd,  $J=11,62, 6,74$  Hz) 3,02 - 3,11 (1H, m) 2,89 - 2,98 (1H, m) 2,86 (1H, dd,  $J=11,71, 5,08$  Hz) 1,97 - 2,15 (1H, m) 1,68 - 1,84 (1H, m)

10

IC50 (p70S6K) "+++"

15 7. (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



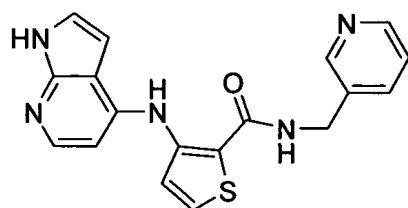
20

Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(aminometil)piridina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 350 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 11,55 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,75 (1H, t,  $J=5,95$  Hz) 8,43 - 8,49 (1H, m) 8,02 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,83 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,69 - 7,77 (1H, m) 7,49 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,28 - 7,34 (2H, m) 7,21 - 7,27 (1H, m) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,41 (1H, dd,  $J=3,51, 1,76$  Hz) 4,55 (2H, d,  $J=6,05$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

8. (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

25

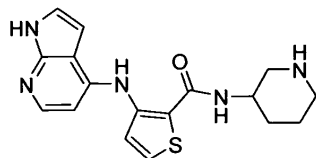


30

Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 3-(aminometil)piridina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,28 (1H, s) 8,73 (1H, t,  $J=6,05$  Hz) 8,55 (1H, d,  $J=1,76$  Hz) 8,45 (1H, dd,  $J=4,78, 1,66$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,81 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,67 - 7,74 (1H, m) 7,50 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,28 - 7,38 (2H, m) 6,84 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,42, 1,85$  Hz) 4,48 (2H, d,  $J=6,05$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

## 9. Piperidin-3-ilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

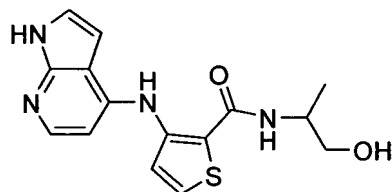


5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. A una solución de N-Boc (664 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró hasta sequedad en vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo, luego se lavó con NaOH 1 N. La

10 capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, luego se concentró. El residuo se purificó mediante una columna flash de sílice ISCO (9:1:1 cloruro de metileno:metanol:hidróxido de amonio) para proporcionar 500 mg (98%). LCMS (ESI) 342 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,53 (1H, s) 10,21 (1H, s) 8,01 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,88 (1H, d, *J*=7,81 Hz) 7,80 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,31 (1H, d, *J*=3,51 Hz) 6,78 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 6,43 (1H, d, *J*=3,51 Hz) 3,88 - 4,00 (1H, m, *J*=3,71 Hz) 2,99 - 3,07 (1H, m, *J*=3,90 Hz) 2,85 - 2,93 (1H, m, *J*=12,10 Hz) 2,46 - 2,57 (2H, m) 1,76 - 1,85 (1H, m) 1,60 - 1,69 (1H, m) 1,39 - 1,56 (2H, m)

15 IC50 (p70S6K) "++"

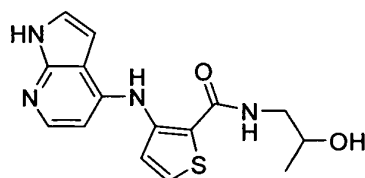
## 10. (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 1-amino-2-propanol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 317 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, s) 10,29 (1H, s) 8,01 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,78 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,69 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,27 - 7,33 (1H, m) 6,79 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,51, 1,95 Hz) 4,71 (1H, t, *J*=5,76 Hz) 3,97 - 4,09 (1H, m) 3,27 - 3,48 (2H, m) 1,09 (3H, d, *J*=6,64 Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

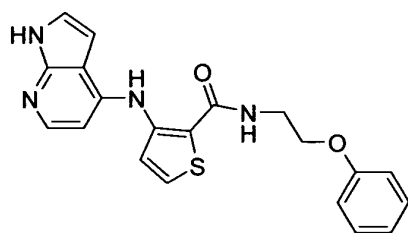
## 25 11. (2-hidroxipropil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



30 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 1-amino-2-propanol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 317 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,49 (1H, s) 10,22 (1H, s) 7,99 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,94 - 7,98 (1H, m) 7,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,44 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,28 (1H, dd, *J*=3,42, 2,44 Hz) 6,77 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,40 (1H, dd, *J*=3,42, 1,85 Hz) 4,70 (1H, d, *J*=4,69 Hz) 3,69 - 3,79 (1H, m) 3,09 - 3,20 (2H, m) 1,01 (3H, d, *J*=6,05 Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

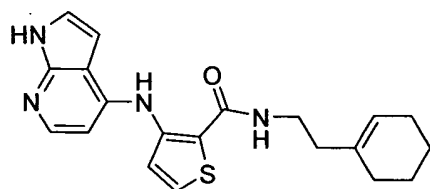
## 12. (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-fenoxietilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 379 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,93 (1H, br. s.) 10,42 (1H, s) 8,34 (1H, t, *J*=5,47 Hz) 8,04 (1H, d, *J*=6,15 Hz) 7,85 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,42 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,37 (1H, d, *J*=3,51 Hz) 7,21 - 7,28 (2H, m) 6,89 - 6,97 (1H, m) 6,87 (2H, dd, *J*=8,74, 1,02 Hz) 6,77 (1H, d, *J*=6,25 Hz) 6,58 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 4,04 (2H, t, *J*=5,95 Hz) 3,60 (2H, q, *J*=5,92 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

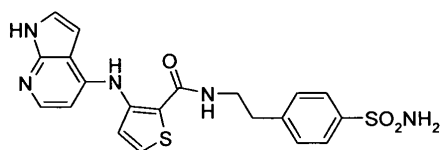
10 Ejemplo comparativo 13. (2-ciclohex-1-enilet)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(1-ciclohexenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 367 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,20 (1H, s) 7,94 - 8,06 (2H, m) 7,76 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,44 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,37, 2,49 Hz) 6,77 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,47, 1,90 Hz) 5,37 (1H, br. s.) 3,25 - 3,37 (2H, m) 2,11 (2H, t, *J*=7,96 Hz) 1,91 (2H, t, *J*=5,81 Hz) 1,84 (2H, br. s.) 1,49 - 1,60 (2H, m) 1,36 - 1,47 (2H, m)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

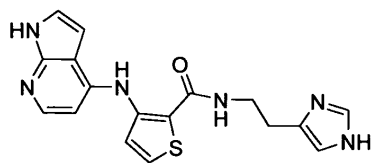
20 14. [2-(4-sulfamoi)-fenil]-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-(2-aminoetil)bensensulfonamida en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 422 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,31 (1H, s) 8,23 (1H, t, *J*=5,86 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,68 - 7,83 (3H, m) 7,48 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,42 (2H, d, *J*=8,30 Hz) 7,32 (1H, d, *J*=2,93 Hz) 7,28 (2H, s) 6,83 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 6,44 (1H, dd, *J*=3,51, 1,95 Hz) 3,50 (2H, q, *J*=7,13 Hz) 2,91 (2H, t, *J*=7,27 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

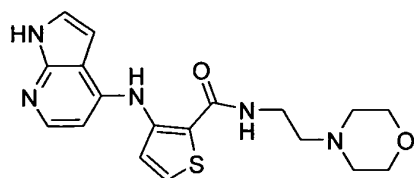
30 15. [2-(1H-imidazol-4-il)-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando histamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 353 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,69 - 11,97 (1H, m) 11,52 (1H, br. s.) 10,35 (1H, s) 8,24 (1H, br. s.) 8,02 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,44 - 7,54 (2H, m) 7,31 (1H, dd,  $J=3,32, 2,83$  Hz) 6,88 (1H, br. s.) 6,82 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 6,44 (1H, dd,  $J=3,47, 1,71$  Hz) 3,41 - 3,52 (2H, m) 2,71 (2H, t,  $J=6,98$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

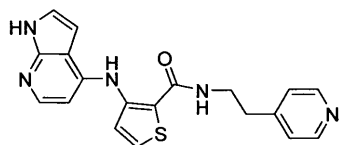
16. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-(2-aminoetil)morfolina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 372 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,50 (1H, br. s.) 10,03 (1H, s) 8,00 (2H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,41 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,29 (1H, dd,  $J=3,42, 2,44$  Hz) 6,72 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,44 (1H, dd,  $J=3,47, 1,90$  Hz) 3,39 - 3,46 (4H, m) 3,33 - 3,39 (2H, m) 2,41 (2H, t,  $J=6,64$  Hz) 2,33 (4H, br. s.)

IC50 (p70S6K) "++"

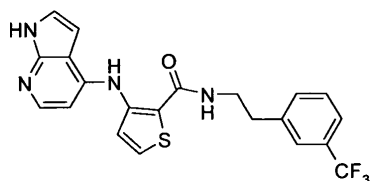
17. (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-(2-aminoetil)piridina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 364 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,40 - 8,46 (2H, m) 8,21 (1H, t,  $J=5,54$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,32$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,32 (1H, dd,  $J=3,49, 2,56$  Hz) 7,21 - 7,27 (2H, m) 6,81 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,49, 1,88$  Hz) 3,47 - 3,55 (2H, m) 2,85 (2H, t,  $J=7,15$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

18. [2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

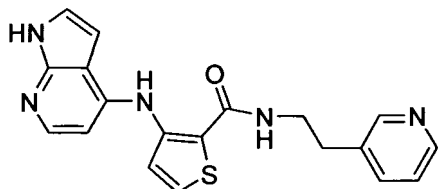


30 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(3-trifluorometilfenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 431 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,28

(1H, s) 8,20 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,60 (1H, s) 7,44 - 7,56 (4H, m) 7,31 (1H, dd,  $J=3,32$ , 2,54 Hz) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,42$ , 1,85 Hz) 3,47 - 3,56 (2H, m) 2,94 (2H, t,  $J=7,03$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

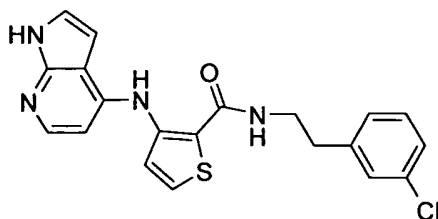
5 19. (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(2-aminoetil)piridina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 364 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,24 (1H, s) 8,41 - 8,47 (1H, m) 8,24 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,61 - 7,70 (1H, m) 7,46 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,31 (1H, dd,  $J=3,32$ , 2,44 Hz) 7,25 (1H, d,  $J=7,81$  Hz) 7,13 - 7,20 (1H, m) 6,79 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 6,44 (1H, dd,  $J=3,42$ , 1,85 Hz) 3,53 - 3,68 (2H, m) 2,98 (2H, t,  $J=7,37$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

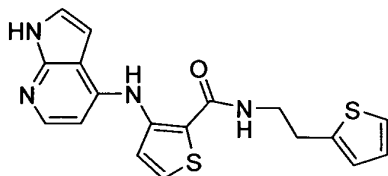
20. [2-(3-clorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(3-clorofenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 396 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,59 (1H, br. s.) 10,29 (1H, s) 8,19 (1H, t,  $J=5,71$  Hz) 8,03 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,78 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,32 (2H, td,  $J=3,77$ , 1,93 Hz) 7,27 (1H, d,  $J=7,27$  Hz) 7,22 (1H, t,  $J=1,83$  Hz) 7,17 (1H, t,  $J=1,56$  Hz) 6,81 (1H, d,  $J=5,52$  Hz) 6,45 (1H, dd,  $J=3,49$ , 1,68 Hz) 3,43 - 3,51 (2H, m) 2,84 (2H, t,  $J=7,32$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

21. (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

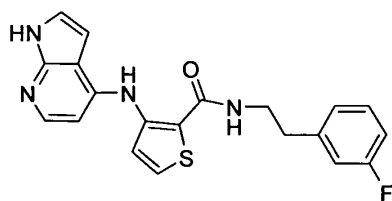


25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando tiofen-2-etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 369 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 12,00 (1H, br. s.) 10,44 (1H, s) 8,30 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,06 (1H, d,  $J=6,25$  Hz) 7,85 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,37 - 7,43 (2H, m) 7,29 (1H, dd,  $J=5,08$ , 1,17 Hz) 6,89 (1H, dd,  $J=5,08$ , 3,32 Hz) 6,86 (1H, dd,  $J=3,32$ , 0,98 Hz) 6,78 (1H, d,  $J=6,44$  Hz) 6,59 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 3,42 - 3,49 (2H, m) 3,00 (2H, t,  $J=7,13$  Hz)

30

IC50 (p70S6K) "+++"

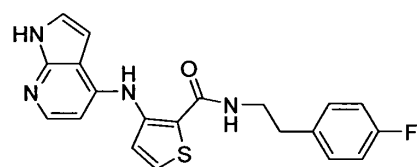
22. [2-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(3-fluorofenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 381 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,87 (1H, br. s.) 10,38 (1H, s) 8,22 (1H, t,  $J=5,66$  Hz) 8,05 (1H, d,  $J=6,05$  Hz) 7,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,42 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,37 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 7,26 (1H, td,  $J=8,00, 6,44$  Hz) 7,04 (2H, dd,  $J=8,00, 2,54$  Hz) 6,98 (1H, td,  $J=8,88, 2,93$  Hz) 6,77 (1H, d,  $J=6,05$  Hz) 6,54 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 3,42 - 3,51 (2H, m) 2,82 (2H, t,  $J=7,13$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

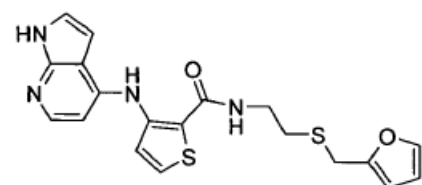
23. [2-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(4-fluorofenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 381 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,19 (1H, br. s.) 10,45 (1H, s) 8,21 (1H, t,  $J=5,76$  Hz) 8,07 (1H, d,  $J=6,64$  Hz) 7,86 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,42 (1H, dd,  $J=3,12, 1,76$  Hz) 7,36 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,18 (2H, dd,  $J=8,79, 5,66$  Hz) 7,00 (2H, t,  $J=8,98$  Hz) 6,73 (1H, d,  $J=6,44$  Hz) 6,63 (1H, d,  $J=3,32$  Hz) 3,39 - 3,47 (2H, m) 2,75 (2H, t,  $J=7,22$  Hz)

15 IC50 (p70S6K) "+++"

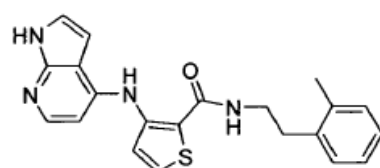
24. [2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(furfuriltio)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 399 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,92 (1H, br. s.) 10,46 (1H, s) 8,29 (1H, t,  $J=5,71$  Hz) 8,06 (1H, d,  $J=6,05$  Hz) 7,84 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,56 (1H, td,  $J=1,10, 0,54$  Hz) 7,44 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,38 (1H, dd,  $J=3,51, 1,76$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=6,15$  Hz) 6,57 (1H, d,  $J=3,32$  Hz) 6,36 (1H, dd,  $J=3,17, 1,90$  Hz) 6,28 (1H, dd,  $J=3,22, 0,59$  Hz) 3,78 (2H, s) 3,36 - 3,44 (2H, m) 2,59 (2H, dd,  $J=7,96, 6,20$  Hz)

25 IC50 (p70S6K) "+++"

25. (2-*o*-tolil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,

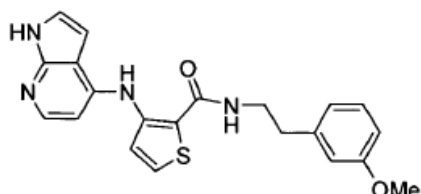


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-

b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(2-metilfenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 377 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,97 (1H, br. s.) 10,45 (1H, s) 8,28 (1H, t, *J*=5,66 Hz) 8,06 (1H, d, *J*=6,25 Hz) 7,84 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,36 - 7,43 (2H, m) 7,01 - 7,15 (4H, m) 6,78 (1H, d, *J*=6,25 Hz) 6,59 (1H, d, *J*=3,51 Hz) 3,39 (2H, td, *J*=7,52, 6,05 Hz) 2,77 (2H, d, *J*=7,81 Hz) 2,29 (3H, s)

5 IC50 (p70S6K) "+++"

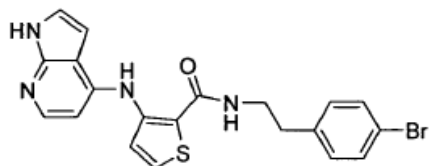
26. [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(3-metoxifenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 393 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,68 (1H, br. s.) 10,34 (1H, s) 8,19 (1H, t, *J*=5,61 Hz) 8,03 (1H, d, *J*=5,66 Hz) 7,79 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,45 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,34 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 7,16 (1H, t, *J*=8,10 Hz) 6,72 - 6,82 (4H, m) 6,48 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 3,71 (3H, s) 3,46 (2H, dt, *J*=8,00, 6,25 Hz) 2,79 (2H, t, *J*=7,27 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

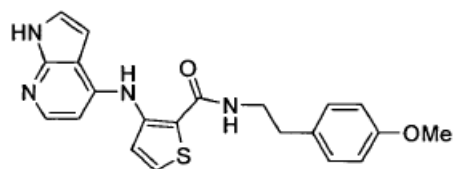
15 27. [2-(4-bromofenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(4-bromofenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 442 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,17 (1H, t, *J*=5,47 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,77 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,44 (2H, d, *J*=8,20 Hz) 7,32 (1H, d, *J*=3,32 Hz) 7,18 (2H, d, *J*=8,20 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,42, 1,85 Hz) 3,40 - 3,52 (2H, m) 2,80 (2H, t, *J*=7,22 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

28. [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



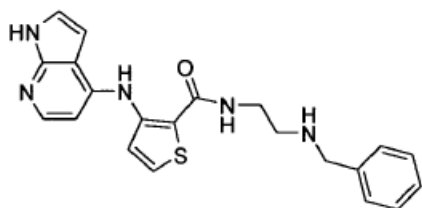
25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-(4-metoxifenil)etilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 393 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,24 (1H, s) 8,14 (0 H, t) 8,02 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,77 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,31 (1H, dd, *J*=3,34, 2,56 Hz) 7,13 (2H, d, *J*=8,69 Hz) 6,76 - 6,84 (3H, m) 6,44 (1H, dd, *J*=3,49, 1,93 Hz) 3,69 (3H, s) 3,37 - 3,48 (2H, m) 2,75 (2H, t, *J*=7,37 Hz)

30

IC50 (p70S6K) "+++"

29. (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

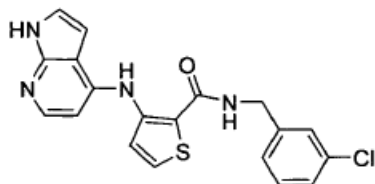




- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando N-benciletilendiamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 392 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 8,05 (1H, t,  $J=5,47$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,46 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,14 - 7,33 (7 H, m) 6,80 (1H, d,  $J=5,56$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,42, 1,85$  Hz) 3,69 (2H, s) 3,35 (2H, d,  $J=6,05$  Hz) 2,65 (2H, t,  $J=6,59$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

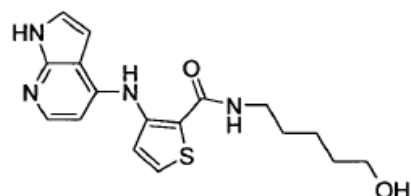
30. 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 3-clorobencilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 383 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 8,72 (1H, t,  $J=5,95$  Hz) 8,03 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,50 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,21 - 7,41 (5H, m) 6,84 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,41 (1H, dd,  $J=3,51, 1,95$  Hz) 4,46 (2H, d,  $J=5,86$  Hz)

- 15 IC50 (p70S6K) "+++"

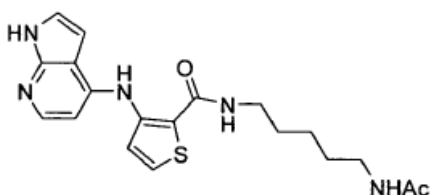
31. (4-hidroxi-butil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-amino-1-butanol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 330 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,36 (1H, s) 8,10 (1H, t,  $J=5,66$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,48 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,31 (1H, dd,  $J=3,32, 2,54$  Hz) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,51, 1,76$  Hz) 4,39 (1H, t,  $J=5,17$  Hz) 3,36 - 3,43 (2H, m) 3,18 - 3,28 (2H, m) 1,53 (2H, dd,  $J=8,20, 6,83$  Hz) 1,36 - 1,47 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "++"

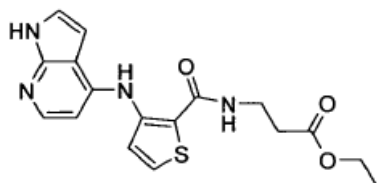
- 25 32. (4-acetilamino-butil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando *N*-(4-aminobutil)acetamida en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 372 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,36 (1H, s) 8,11 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,77 (2H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,48 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,31 (1H, dd,  $J=3,51, 2,54$  Hz) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,51, 1,95$  Hz) 3,19 - 3,27 (2H, m) 2,96 - 3,07 (2H, m) 1,77 (3H, s) 1,44 - 1,59 (2H, m) 1,39 (2H, dd,  $J=8,40, 6,83$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

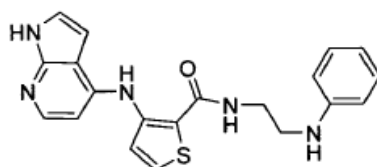
33. Etiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-propiónico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando etiléster del ácido 3-amino-propiónico en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 359 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 8,17 (1H, t,  $J=5,37$  Hz) 8,02 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,78 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,32 (1H, d,  $J=3,32$  Hz) 6,81 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,44 (1H, dd,  $J=3,42, 1,66$  Hz) 4,03 (2H, q,  $J=7,03$  Hz) 3,43 - 3,53 (2H, m) 2,55 (2H, t,  $J=7,03$  Hz) 1,15 (3H, t,  $J=7,03$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

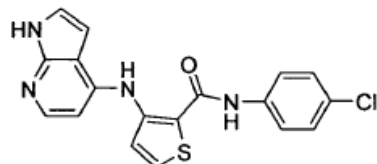
34. (2-fenilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando *N*-feniletilendiamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 378 (M+H) 1H NMR (400 MHz, METANOL-*d*4)  $\delta$ -ppm 8,00 (1H, d,  $J=5,66$  Hz) 7,62 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,45 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,25 (1H, d,  $J=3,56$  Hz) 7,07 (2H, dd,  $J=8,66, 7,30$  Hz) 6,86 (1H, d,  $J=5,66$  Hz) 6,51 - 6,67 (4H, m) 3,55 (2H, t,  $J=6,47$  Hz) 3,25 - 3,30 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

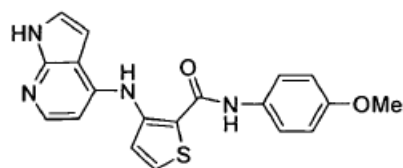
25 35. (4-cloro-fenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



30 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-cloroanilina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 369 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,56 (1H, br. s.) 10,12 (1H, s) 9,99 (1H, s) 8,04 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,91 (1H, d,  $J=0,10$  Hz) 7,71 (2H, d,  $J=8,93$  Hz) 7,52 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,37 - 7,43 (2H, m) 7,33 (1H, dd,  $J=3,25, 2,61$  Hz) 6,85 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,46 (1H, dd,  $J=3,49, 1,88$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

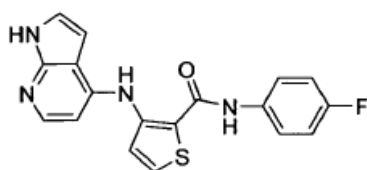
36. (4-metoxifenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-metoxianilina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 365 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,14 (1H, s) 9,73 (1H, s) 8,00 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,85 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,44 - 7,55 (3H, m) 7,29 (1H, dd,  $J=3,20, 2,71$  Hz) 6,89 (2H, d,  $J=8,98$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,47, 1,90$  Hz) 3,72 (3H, s)

IC50 (p70S6K) "+++"

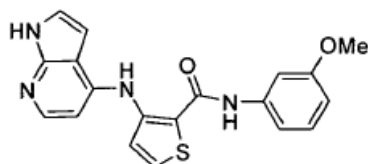
37. (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-fluoroanilina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 353 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,11 (1H, s) 9,90 (1H, s) 8,01 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,88 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,64 (2H, dd,  $J=9,13, 5,08$  Hz) 7,49 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,30 (1H, dd,  $J=3,25, 2,66$  Hz) 7,16 (2H, t,  $J=8,93$  Hz) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,49, 1,93$  Hz)

15 IC50 (p70S6K) "+++"

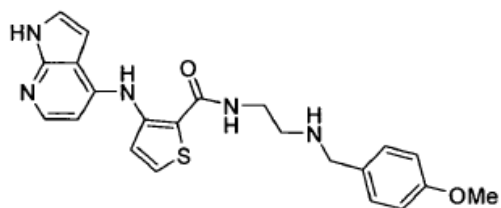
39. (3-metoxifenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 3-metoxianilina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 365 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,55 (1H, br. s.) 10,06 (1H, s) 9,83 (1H, s) 8,03 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,90 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,49 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,32 (1H, dd,  $J=3,51, 2,44$  Hz) 7,20 - 7,30 (3H, m) 6,81 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,68 (1H, dt,  $J=7,42, 2,12$  Hz) 6,47 (1H, dd,  $J=3,56, 1,90$  Hz) 3,74 (3H, s)

IC50 (p70S6K) "++"

40. [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

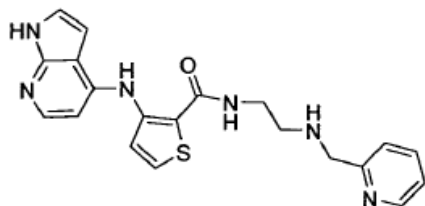


- 25 A una solución de (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (45 mg, 0,13 mmol), 4-metoxibenzaldehído (16  $\mu$ l, 0,13 mmol) y ácido acético glacial (8  $\mu$ l, 0,13 mmol) en metanol (1 ml) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,4 mmol) por porciones. La solución se agitó a 50 °C durante 18 h. La solución se absorbió sobre Celite y se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 0-10% de metanol, cloruro de

metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proporcionar [2-(4-metoxibencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (56 mg, 75%) LCMS (ESI) 422 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ -ppm 10,26 (1H, br. s.) 7,98 - 8,07 (2H, m) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,46 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,30 (1H, d,  $J=3,32$  Hz) 7,19 (2H, d,  $J=8,59$  Hz) 6,76 - 6,84 (2H, m) 6,43 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 3,69 (3H, s) 3,60 (2H, s) 3,33 (2H, q,  $J=6,25$  Hz) 2,61 (2H, t,  $J=6,64$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

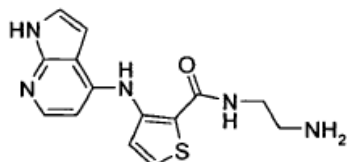
41. {2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto la [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-piridincarboxaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 393 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 8,46 (1H, ddd,  $J=4,81, 1,66, 0,76$  Hz) 8,07 (1H, t,  $J=5,61$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,68 (1H, td,  $J=7,68, 1,73$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,39 (1H, d,  $J=7,71$  Hz) 7,29 (1H, d,  $J=2,64$  Hz) 7,20 (1H, ddd,  $J=7,47, 4,91, 0,90$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,49, 1,98$  Hz) 3,78 (2H, s) 3,36 (2H, q,  $J=6,12$  Hz) 2,68 (2H, t,  $J=6,83$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

42. (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

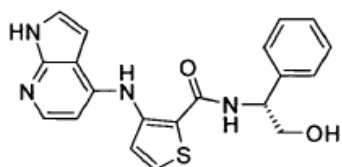


Se combinaron una solución de cloruro de 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiofen-2-carbonilo (2,4 g, 7,7 mmol), carbamato de *ter*-butil-2-amino-etilo (1,9 g, 11,6 mmol) y diisopropiletilamina (4,0 ml, 23,1 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material crudo se particionó entre agua y 10% de metanol en cloruro de metileno. La capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 0-10% de metanol, cloruro de metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proporcionar *ter*-butiléster del ácido (2-{3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil}-amino)-etil)-carbámico (1,0 g, 33%) LCMS (ESI) 402 (M+H).

Se agregó cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano)(5,1 ml, 20 mmol) a una suspensión de *ter*-butiléster del ácido (2-{3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil}-amino)-etil)-carbámico (820 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado resultante se filtró y se secó en vacío para proporcionar (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (740 mg, 95%). LCMS (ESI) 302 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ -ppm 12,57 (1H, br. s.) 10,87 (1H, s) 8,63 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,05 - 8,19 (3H, m) 7,87 - 7,94 (1H, m) 7,40 (1H, dd,  $J=3,32, 2,54$  Hz) 7,29 - 7,35 (1H, m) 6,97 (1H, br. s.) 6,67 - 6,78 (1H, m) 3,41 - 3,51 (2H, m) 2,93 (2H, q,  $J=5,99$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

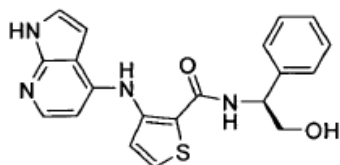
43. (2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida] del ácido *R*-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (R)-2-fenilglicinol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 379 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,15 (1H, s) 8,33 (1H, d,  $J=8,00$  Hz) 8,00 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,82 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,45 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,32 - 7,37 (2H, m) 7,25 - 7,31 (3H, m) 7,18 - 7,24 (1H, m) 6,76 (1H, d,  $J=5,52$  Hz) 6,39 (1H, dd,  $J=3,56, 1,90$  Hz) 5,08 (1H, td,  $J=7,69, 5,66$  Hz) 4,92 (1H, t,  $J=5,71$  Hz) 3,58 - 3,74 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "+"

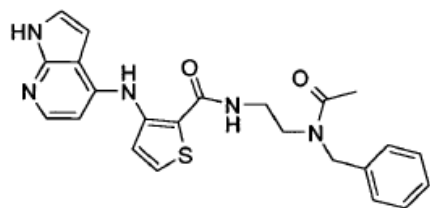
44. (2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida] del ácido S-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (S)-2-fenilglicinol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 379 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,15 (1H, s) 8,33 (1H, d,  $J=8,00$  Hz) 8,00 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,81 (1H, d,  $J=0,10$  Hz) 7,45 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,32 - 7,37 (2H, m) 7,25 - 7,31 (3H, m) 7,16 - 7,24 (1H, m) 6,76 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,39 (1H, dd,  $J=3,49, 1,83$  Hz) 5,08 (1H, td,  $J=7,70, 5,59$  Hz) 4,92 (1H, t,  $J=5,73$  Hz) 3,57 - 3,76 (2H, m)

15 IC50 (p70S6K) "+++"

45. [2-(acetil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

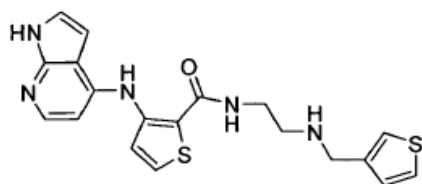


20 Se agitó una solución de (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (95 mg, 0,24 mmol), diisopropiletamina (84  $\mu$ l, 0,49 mmol) y cloruro de acetilo (25  $\mu$ l, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se concentró en vacío, luego se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 10% de metanol, cloruro de metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proporcionar la [2-(acetil-bencil-amino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (25 mg, 24%). LCMS (ESI) 434 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,56 (1H, br. s.) 10,16 - 10,43 (1H, m) 8,15 (0 H, t,  $J=5,00$  Hz) 8,02 (1H, t,  $J=2,71$  Hz) 7,72 - 7,86 (1H, m) 7,44 - 7,54 (1H, m) 7,13 - 7,39 (6 H, m) 6,83 (1H, dd,  $J=12,23, 5,49$  Hz) 6,36 - 6,50 (1H, m) 4,49 - 4,61 (2H, m) 3,34 - 3,50 (4H, m) 1,91 - 2,19 (3H, m)

25 IC50 (p70S6K) "++"

46. {2-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

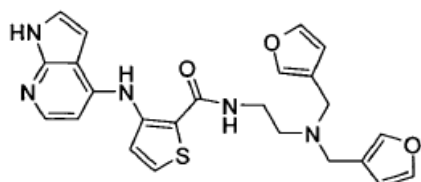
30



- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-tiofencarboxaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 398 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,26 (1H, s) 7,98 - 8,08 (2H, m) 7,77 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,46 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,42 (1H, dd,  $J=4,93, 2,98$  Hz) 7,30 (1H, dd,  $J=3,29, 2,66$  Hz) 7,24 (1H, dd,  $J=2,78, 1,03$  Hz) 7,05 (1H, dd,  $J=4,91, 1,20$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,44, 1,93$  Hz) 3,67 (2H, s) 3,34 (2H, d,  $J=5,76$  Hz) 2,64 (2H, t,  $J=6,54$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

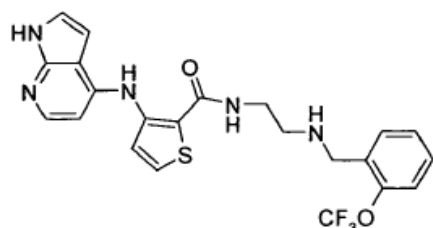
- 10 Ejemplo comparativo 47. [2-(bis-furan-3-ilmetilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-furaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 462 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,02 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,94 (1H, t,  $J=5,78$  Hz) 7,78 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,56 (2H, s) 7,54 (2H, t,  $J=1,64$  Hz) 7,46 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,31 (1H, d,  $J=2,83$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,43 (3H, dd,  $J=3,54, 1,98$  Hz) 3,33 - 3,46 (6 H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

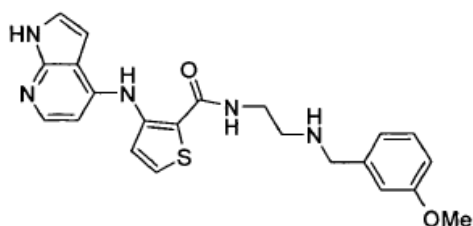
48. [2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 476 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,28 (1H, s) 8,05 (1H, t,  $J=5,64$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,58 (1H, dd,  $J=6,86, 2,17$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,25 - 7,39 (4H, m) 6,80 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,49, 1,93$  Hz) 3,76 (2H, s) 3,33 - 3,42 (2H, m) 2,65 (2H, t,  $J=6,49$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

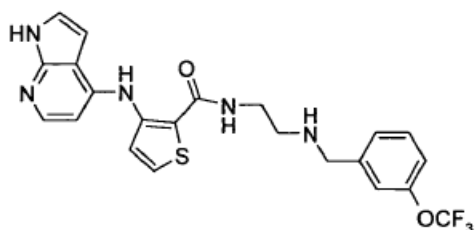
49. [2-(3-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-metoxibenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 422 (M+H)

5 IC50 (p70S6K) "+++"

50. [2-(3-trifluorometoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

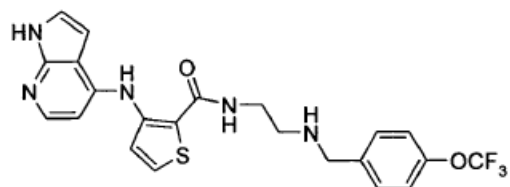


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto la [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 476 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,29 (1H, s) 8,04 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,77 (1H, dd,  $J=5,42$ , 0,15 Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,39 (1H, d,  $J=7,76$  Hz) 7,26 - 7,35 (3H, m) 7,18 (1H, d,  $J=7,96$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,47$ , 1,90 Hz) 3,74 (2H, s) 3,35 (2H, q,  $J=6,35$  Hz) 2,63 (2H, t,  $J=6,49$  Hz)

10 IC50 (p70S6K) "+++"

IC50 (p70S6K) "+++"

15 51. [2-(4-trifluorometoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

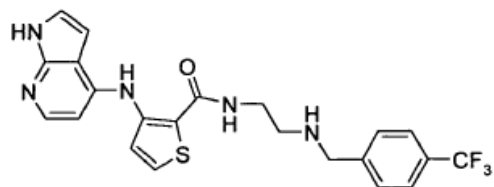


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 476 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,04 (1H, t,  $J=5,52$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,77 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,46 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,42 (2H, d,  $J=8,69$  Hz) 7,29 (1H, d,  $J=2,54$  Hz) 7,23 (2H, d,  $J=8,44$  Hz) 6,79 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,47$ , 1,90 Hz) 3,70 (2H, s) 3,35 (2H, q,  $J=6,49$  Hz) 2,63 (2H, t,  $J=6,52$  Hz)

20 IC50 (p70S6K) "+++"

IC50 (p70S6K) "+++"

52. [2-(4-trifluorometil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



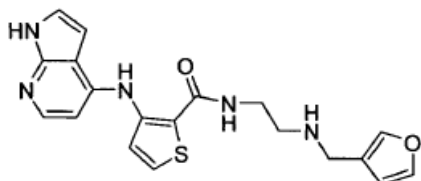
25

Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 460 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,05 (1H, t, *J*=5,66 Hz) 8,01 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,77 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,58 - 7,64 (2H, m) 7,50 - 7,55 (2H, m) 7,46 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,30 (1H, d, *J*=3,17 Hz) 6,79 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,44, 1,93 Hz) 3,77 (2H, s) 3,35 (2H, q, *J*=6,23 Hz) 2,63 (2H, t, *J*=6,52 Hz)

5

IC50 (p70S6K) "+++"

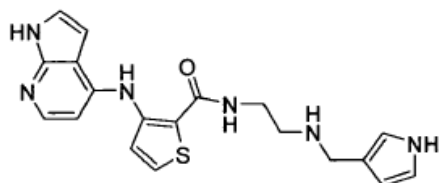
53. {2-[(furan-3-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-furaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 382 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,49 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 7,93 - 8,05 (2H, m) 7,75 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,52 (1H, t, *J*=1,61 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=0,68 Hz) 7,44 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,28 (1H, dd, *J*=3,20, 2,66 Hz) 6,77 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 6,38 - 6,43 (2H, m) 3,49 (2H, s) 3,30 - 3,35 (2H, m) 2,60 (2H, t, *J*=6,49 Hz)

15 IC50 (p70S6K) "+++"

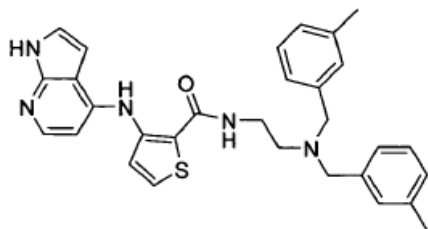
54. {2-[(1H-pirrol)-2-ilmetil]-amino}-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando pirrol-2-carboxaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 379 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,54 (1H, br. s.) 10,31 (1H, s) 8,00 - 8,07 (2H, m) 7,77 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,47 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,31 (1H, dd, *J*=3,22, 2,59 Hz) 6,81 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 6,57 - 6,62 (1H, m) 6,43 (1H, dd, *J*=3,44, 1,88 Hz) 5,88 (1H, q, *J*=2,64 Hz) 5,82 - 5,86 (1H, m) 3,61 (2H, s) 2,63 (2H, t, *J*=6,47 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

25 55. {2-[bis-(3-metilbencil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

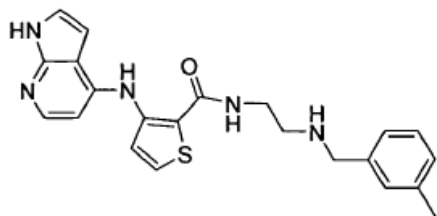


30 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-metilbenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 510 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,45 - 11,54 (1H, m) 10,33 (1H, s) 8,00 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,87 (1H, t, *J*=5,66 Hz) 7,77 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,48 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,23 - 7,32 (1H, m) 7,05 - 7,16 (2H, m) 6,95 (1H, d, *J*=6,25 Hz) 6,82 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,37 (1H, dd, *J*=3,51, 1,95 Hz) 3,50 (4H, s) 3,34 - 3,43 (1H, m) 2,51 (1H, t, *J*=6,54 Hz) 2,18 (2H, s)



IC50 (p70S6K) "++"

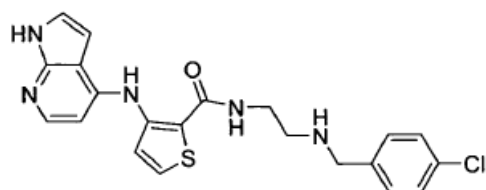
56. [2-(3-metil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-metilbenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 406 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,49 (1H, br. s.) 10,26 (1H, s) 7,96 - 8,06 (1H, m) 7,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,44 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,25 - 7,32 (1H, m) 6,93 - 7,17 (2H, m) 6,78 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,41 (1H, dd, *J*=3,51, 1,76 Hz) 3,61 (2H, s) 3,31 - 3,36 (2H, m) 2,60 (2H, t, *J*=6,54 Hz) 2,22 (3H, s)

IC50 (p70S6K) "+++"

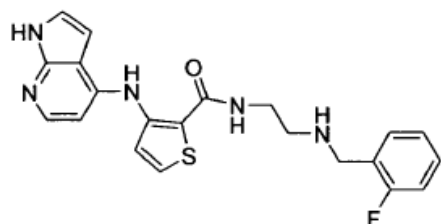
10 57. [2-(3-cloro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-clorobenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 426 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,50 (1H, br. s.) 10,43 (1H, s) 10,26 (1H, s) 7,94-8,11 (1H, m) 7,72 - 7,80 (1H, m) 7,37 - 7,52 (1H, m) 7,18 - 7,33 (1H, m) 7,05 - 7,14 (1H, m) 6,75 - 6,85 (1H, m) 6,36- 6,44 (1H, m) 3,70 (2H, s) 3,31 - 3,38 (2H, m) 2,62 (2H, t, *J*=6,44 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

58. [2-(2-fluoro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

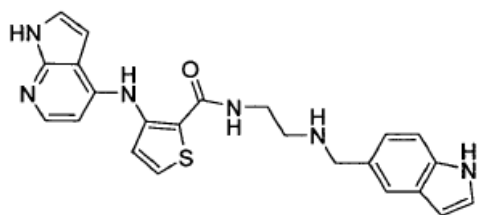


20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-fluorobenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 410 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,46 - 11,56 (1H, m) 10,26 (1H, s) 8,03 (1H, t, *J*=5,56 Hz) 7,99 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,44 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,37 - 7,42 (1H, m) 7,26 - 7,30 (1H, m) 7,19 - 7,26 (1H, m) 7,05 - 7,12 (1H, m) 6,78 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,40 (1H, dd, *J*=3,61, 1,66 Hz) 3,70 (2H, s) 3,32-3,37 (2H, m) 2,62 (2H, t, *J*=6,54 Hz)

25

IC50 (p70S6K) "+++"

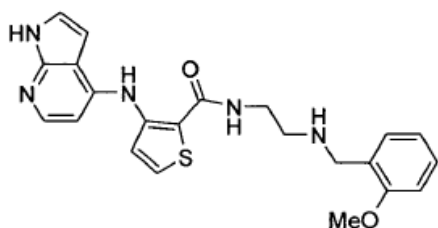
59. {2-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando indol-5-carboxaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 431 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,49 (1H, br. s.) 10,93 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 7,96 - 8,06 (1H, m) 7,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,41 - 7,51 (1H, m) 7,22 - 7,31 (1H, m) 7,02 (1H, dd, *J*=8,30, 1,46 Hz) 6,78 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,41 (1H, dd, *J*=3,51, 1,76 Hz) 6,30 (1H, dd, *J*=2,54, 1,56 Hz) 3,73 (2H, s) 3,33 (2H, d, *J*=5,86 Hz) 2,64 (2H, t, *J*=6,25 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

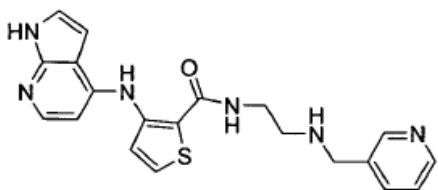
60. [2-(2-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-metoxibenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 422 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,50 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 8,04 (1H, t, *J*=5,56 Hz) 7,99 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,45 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,23 - 7,32 (2H, m) 7,13 - 7,21 (1H, m) 6,91 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 6,81 - 6,87 (1H, m) 6,79 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,40 (1H, dd, *J*=3,51, 1,76 Hz) 3,72 (3H, s) 3,67 (2H, s) 3,34 (2H, q, *J*=6,31 Hz) 2,65 (2H, t, *J*=6,35 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

61. {2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

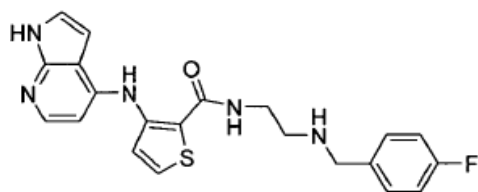


20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-piridincarboxaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 393 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ-ppm 8,51 (1H, d, *J*=2,20 Hz) 8,39 (1H, dd, *J*=4,91, 1,54 Hz) 8,00 (1H, d, *J*=5,66 Hz) 7,80 (1H, dt, *J*=7,83, 1,87 Hz) 7,64 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,47 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,33 (1H, dd, *J*=7,83, 4,91 Hz) 7,24 (1H, d, *J*=3,56 Hz) 6,87 (1H, d, *J*=5,66 Hz) 6,55 (1H, d, *J*=3,56 Hz) 3,80 (2H, s) 3,51 (2H, t, *J*=6,30 Hz) 2,79 (2H, t, *J*=6,22 Hz)

25

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

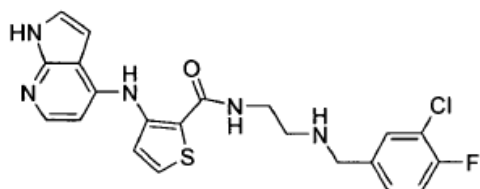
62. [2-(4-fluoro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 410 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 7,99 - 8,07 (2H, m) 7,77 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,31 (3H, dt, *J*=5,72, 2,82 Hz) 7,06 (2H, t, *J*=8,91 Hz) 6,79 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,47, 1,95 Hz) 3,65 (2H, s) 3,34 (2H, d, *J*=5,86 Hz) 2,62 (2H, t, *J*=6,49 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

63. [2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

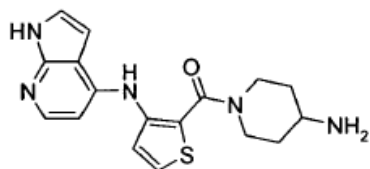


10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-cloro-4-fluorobenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 444 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,27 (1H, s) 7,99 - 8,07 (2H, m) 7,77 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,52 (1H, d, *J*=7,91 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,29 (3H, dd, *J*=1,24, 0,17 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,42 (1H, dd, *J*=3,47, 1,85 Hz) 3,66 (2H, s) 2,61 (2H, t, *J*=6,59 Hz)

15

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

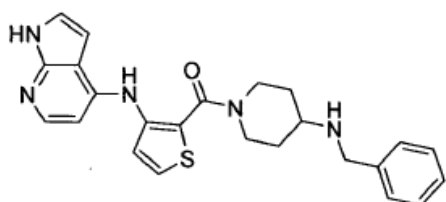
64. (4-amino-piperidin-1-il)-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-il]-metanona



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 4-Boc-aminopiperidina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 342 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ-ppm 12,52 (1H, s) 10,36 (1H, s) 8,18 (1H, d, *J*=4,10 Hz) 8,04 (1H, d, *J*=7,03 Hz) 7,87 (1H, d, *J*=5,08 Hz) 7,33 - 7,37 (1H, m) 7,15 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 6,53 (1H, d, *J*=7,03 Hz) 3,54 (4H, s) 2,81 - 2,94 (1H, m) 1,82 (2H, d, *J*=9,96 Hz) 1,70 - 1,76 (1H, m) 1,25 - 1,39 (2H, m)

25 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+"

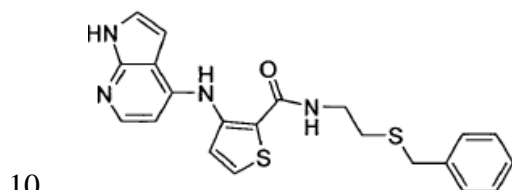
65. (4-bencilamino-piperidin-1-il)-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-il]-metanona



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando (4-Amino-piperidin-1-il)-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-il]-metanona en lugar de (2-aminoetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico y benzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 432 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,33 (1H, s) 8,93 (1H, s) 7,86 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,70 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,20 - 7,27 (3H, m) 7,11 - 7,19 (2H, m) 6,53 (1H, dd,  $J=3,51, 1,95$  Hz) 6,43 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 3,90 (2H, d,  $J=13,08$  Hz) 3,57 (2H, s) 2,91 (2H, t,  $J=10,84$  Hz) 1,63 (2H, d,  $J=10,35$  Hz) 1,04 - 1,15 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "+"

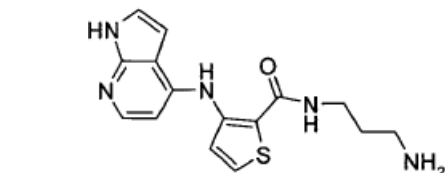
66. (2-bencilsulfanil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-(bencilsulfanil)etanamina en lugar de carbamato de *tert*-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 409 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,33 - 10,38 (1H, m) 8,22 (1H, t,  $J=5,66$  Hz) 8,00 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,76 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,45 - 7,51 (1H, m) 7,15 - 7,36 (5H, m) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,42, 1,85$  Hz) 3,75 (2H, s) 3,35 - 3,47 (2H, m) 2,51 - 2,58 (2H, m)

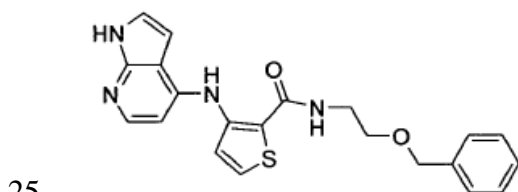
IC50 (p70S6K) "++"

67. (3-amino-propil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-(Boc-amino)-propilamina en lugar de carbamato de *tert*-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 316 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,47 (1H, br. s.) 10,84 (1H, s) 8,66 (1H, t,  $J=5,56$  Hz) 8,04 (1H, d,  $J=6,83$  Hz) 7,87 (3H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,36 - 7,42 (1H, m) 7,30 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 6,81 (1H, br. s.) 6,67 (1H, d,  $J=7,03$  Hz) 3,23 (2H, q,  $J=6,44$  Hz) 2,66 - 2,82 (2H, m) 1,67 - 1,81 (2H, m) IC50 (p70S6K) "++"

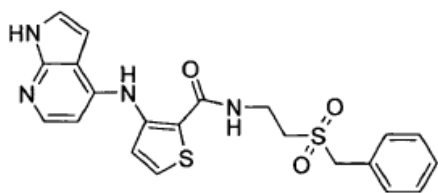
68. (2-benciloxietil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



30 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-(benciloxi)etanamina en lugar de carbamato de *tert*-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 393 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,24 (1H, s) 8,15 (1H, s) 7,99 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,76 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,44 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,16 - 7,32 (5H, m) 6,78 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 6,41 (1H, d,  $J=3,32$  Hz) 4,44 (2H, s) 3,48 - 3,56 (2H, m) 3,39 - 3,47 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

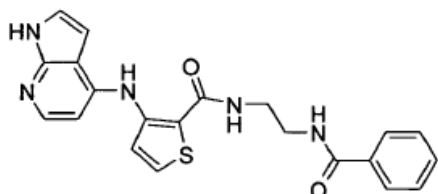
69. (2-fenilmetansulfonil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 A una solución de (2-bencilsulfaniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) en cloroformo (1,0 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (82 mg, 0,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso (saturado) a la solución. La capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2x) con cloruro de metileno. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 0-10% de metanol, cloruro de metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proveer (2-fenilmetansulfonil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (54 mg, 31%). LCMS (ESI) 441 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,26 (1H, s) 8,31 (1H, t,  $J=5,86$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,78 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,27 - 7,43 (4H, m) 6,83 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,51, 1,95$  Hz) 4,52 (2H, s) 3,59 - 3,68 (2H, m) 3,23 - 3,29 (2H, m)

10 IC50 (p70S6K) "++"

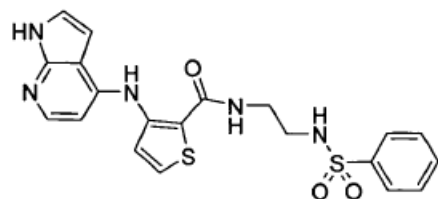
70. (2-benzoilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 A una solución de (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (40 mg, 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,59 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) se agregó cloruro de benzoílo (15  $\mu$ l, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción cruda se purificó mediante ISCO Companion (sílice, sílice, 0-5% de metanol, cloruro de metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proporcionar (2-benzoilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (48 mg, 48%). LCMS (ESI) 406 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,36 (1H, s) 8,55 (1H, s) 8,24 (1H, br. s.) 8,00 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,73 - 7,85 (3H, m) 7,43 - 7,52 (2H, m) 7,35 - 7,42 (2H, m) 7,28 (1H, d,  $J=3,32$  Hz) 6,82 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,40 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 3,39 - 3,45 (4H, m)

20 IC50 (p70S6K) "+++"

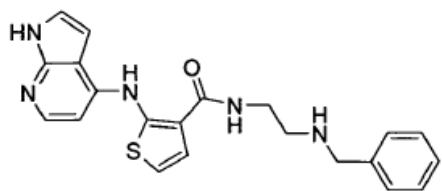
71. (2-bencensulfonilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando cloruro de bencensulfonilo en lugar de cloruro de benzoílo. LCMS (ESI) 442 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,25 (1H, s) 8,05 (1H, t,  $J=5,76$  Hz) 8,00 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,70 - 7,81 (4H, m) 7,49 - 7,62 (3H, m) 7,45 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,25 - 7,32 (1H, m) 6,81 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,39 (1H, dd,  $J=3,42, 1,85$  Hz) 3,21 - 3,28 (2H, m) 2,82 - 2,93 (2H, m)

30 IC50 (p70S6K) "++"

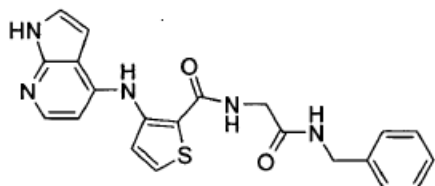
72. (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando N-benciletilendiamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 392 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,95 (1H, br. s.) 11,66 (1H, br. s.) 8,27 (1H, t, *J*=5,73 Hz) 8,15 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 7,48 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,25 - 7,39 (6 H, m) 7,15 - 7,24 (1H, m) 6,98 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,92 (1H, d, *J*=0,10 Hz) 6,46 (1H, dd, *J*=3,42, 1,76 Hz) 3,73 (2H, s) 3,41 (2H, q, *J*=6,44 Hz) 2,68 (2H, t, *J*=6,56 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

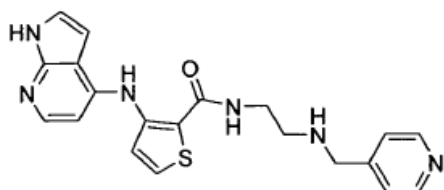
- 10 73. (bencilcarbamoil-metil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 15 A una solución de (([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiofen-2-il]carbonil)amino)acetato de metilo (50 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó una solución de bencilamina premezclada (25 ul, 0,23 mmol) y trimetilaluminio (tolueno 2,0 M, 91 ul, 0,18 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se agregó agua lo que resultó en la precipitación. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó en vacío para proporcionar (bencilcarbamoil-metil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (55 mg, 90%). (ESI) 406 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,31 (1H, s) 8,46 (1H, t, *J*=6,08 Hz) 8,39 (1H, t, *J*=5,69 Hz) 8,03 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,81 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,51 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,33 (1H, dd, *J*=3,20, 2,71 Hz) 7,28 (4H, d, *J*=0,05 Hz) 7,16 - 7,25 (1H, m) 6,85 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,44 (1H, dd, *J*=3,47, 1,90 Hz) 4,30 (2H, d, *J*=5,95 Hz) 3,89 (2H, d, *J*=5,71 Hz)
- 20

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

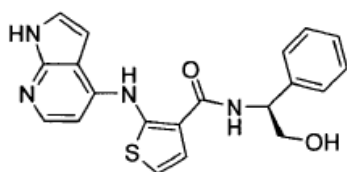
74. {2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-piridincaboxaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 393 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ-ppm 8,35 - 8,42 (2H, m) 8,00 (1H, d, *J*=5,61 Hz) 7,65 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,36 - 7,41 (2H, m) 7,24 (1H, d, *J*=3,56 Hz) 6,86 (1H, d, *J*=5,66 Hz) 6,55 (1H, d, *J*=3,56 Hz) 3,82 (2H, s) 3,51 (2H, t, *J*=6,25 Hz) 2,79 (2H, t, *J*=6,17 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

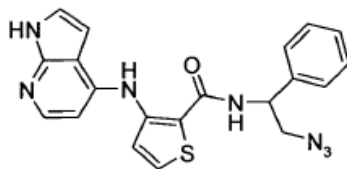
- 30 75. ((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (S)-2-fenilglicinol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 379 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,82 (1H, s) 11,65 (1H, br. s.) 8,48 (1H, d, *J*=8,25 Hz) 8,14 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,70 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,38 - 7,44 (2H, m) 7,29 - 7,37 (3H, m) 7,19 - 7,27 (1H, m) 6,97 (2H, dd, *J*=5,64, 1,68 Hz) 6,41 (1H, dd, *J*=3,44, 1,93 Hz) 5,17 (1H, td, *J*=8,04, 5,78 Hz) 4,97 (1H, t, *J*=5,81 Hz) 3,62 - 3,79 (2H, m, *J*=11,74, 5,78, 5,78, 5,78, 5,78 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

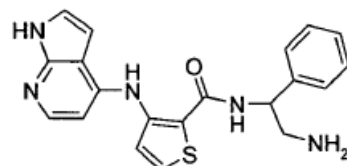
76. (2-azido-1-feniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-azido-1-feniletanamina etiléster en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 404 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,22 (1H, s) 8,69 (1H, d, *J*=8,49 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,85 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,49 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,40 - 7,45 (2H, m) 7,22 - 7,38 (4H, m) 6,81 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,41 (1H, dd, *J*=3,49, 1,93 Hz) 5,30 (1H, td, *J*=9,01, 4,88 Hz) 3,79 (1H, dd, *J*=12,45, 9,76 Hz) 3,60 (1H, dd, *J*=12,47, 5,05 Hz)

15 IC50 (p70S6K) "+++"

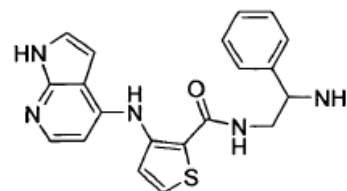
77. (2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Se sometió una solución de (2-azido-1-feniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (120 mg, 0,27 mmol), 5% de Pd/C (cat) en metanol (5 ml) a una atmósfera de hidrógeno (balón). Una vez completada, la solución se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 10% de metanol, cloruro de metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proporcionar (2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (80 mg, 75%) (ESI) 378 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 8,00 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,82 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,45 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,25 - 7,35 (5H, m) 7,16 - 7,24 (1H, m) 6,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,39 (1H, d, *J*=3,12 Hz) 4,97 (1H, dd, *J*=8,03, 5,34 Hz) 2,85 - 2,94 (1H, m) 2,77 - 2,85 (1H, m)

25 IC50 (p70S6K) "+++"

78. (2-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

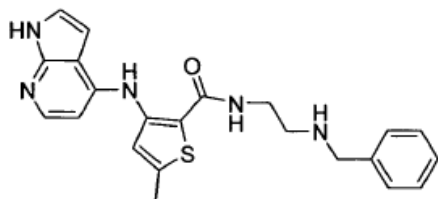


30

- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (2-amino-1-feniletíl)carbamato de ter-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 378 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,44 (1H, br. s.) 10,72 (1H, s) 8,67 (2H, d, J=4,10 Hz) 8,59 (1H, t, J=5,64 Hz) 8,05 (1H, d, J=6,78 Hz) 7,89 (1H, d, J=5,27 Hz) 7,40 - 7,50 (3H, m) 7,30 (1H, d, J=5,27 Hz) 7,26 (2H, d, J=2,68 Hz) 6,90 (1H, br. s.) 6,65 (1H, d, J=6,83 Hz) 4,40 - 4,55 (1H, m) 3,70 - 3,80 (1H, m) 3,58 - 3,68 (1H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

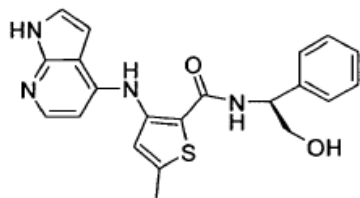
79. (2-bencilamino-etil)-amida del ácido 5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando N-benciletilendiamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 406 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,39 (1H, s) 8,02 (1H, d, J=5,42 Hz) 7,87 (1H, t, J=5,54 Hz) 7,26 - 7,36 (7 H, m) 7,18 - 7,26 (1H, m) 6,83 (1H, d, J=5,47 Hz) 6,42 (1H, dd, J=3,47, 1,85 Hz) 3,76 (2H, s) 3,36 (2H, q, J=6,30 Hz) 2,69 (2H, t, J=6,39 Hz)

IC50 (p70S6K) "+"

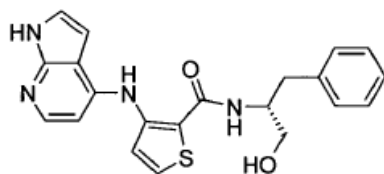
80. ((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (S)-2-fenilglicinol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico y ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 393 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,26 (1H, s) 8,12 (1H, d, J=8,05 Hz) 8,01 (1H, d, J=5,42 Hz) 7,31 - 7,38 (2H, m) 7,25 - 7,31 (4H, m) 7,17 - 7,24 (1H, m) 6,79 (1H, d, J=5,47 Hz) 6,39 (1H, dd, J=3,54, 1,98 Hz) 5,07 (1H, td, J=7,71, 5,76 Hz) 4,90 (1H, t, J=5,76 Hz) 3,56 - 3,74 (2H, m, J=11,13, 11,13, 10,97, 5,76 Hz) 2,52 (3H, d, J=1,07 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

81. ((R)-1-bencil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



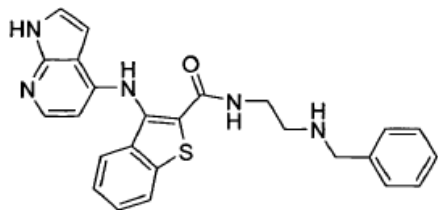
- 30 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (R)-fenilalaninol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 392 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,14 (1H, s) 7,98 (1H, d, J=5,47 Hz) 7,72 - 7,82 (2H, m) 7,40 (1H, d, J=5,37 Hz) 7,28 (1H, dd, J=3,54, 2,22 Hz) 7,14 - 7,22 (4H, m) 7,10 (1H, ddd, J=6,20, 2,98, 2,73 Hz) 6,73 (1H, d, J=5,52 Hz) 6,39 (1H, dd, J=3,51, 1,66 Hz) 4,82 (1H, t, J=5,56 Hz)



4,13 (1H, ddd,  $J=14,04, 5,58, 2,98$  Hz) 3,42 - 3,49 (1H, m) 3,38 (1H, t,  $J=5,78$  Hz) 2,84 - 2,93 (1H, m) 2,73 (1H, dd,  $J=13,67, 8,93$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+"

82. (2-bencilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-benzo[b]tiofen-2-carboxílico



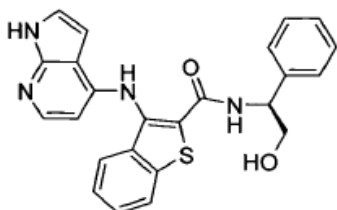
5

Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando N-benciletilendiamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-benzo[b]tiofen-2-carboxílico en lugar del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 393 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,42 (1H, br. s.) 8,89 (1H, s) 8,23 (1H, t,  $J=5,37$  Hz) 8,04 (1H, dt,  $J=8,07, 0,92$  Hz) 7,82 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,50 (2H, dddd,  $J=6,92, 5,94, 0,78, 0,61$  Hz) 7,26 - 7,41 (3H, m) 7,08 - 7,25 (7 H, m) 6,48 (1H, d,  $J=2,34$  Hz) 6,03 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 3,46 (2H, s) 2,46 (2H, t,  $J=6,20$  Hz)

10

IC50 (p70S6K) > 10 mM

83. ((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-benzo[b]tiofen-2-carboxílico



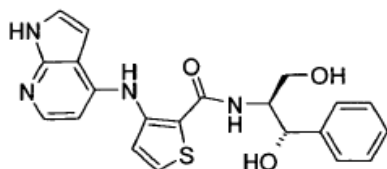
15

Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (S)-2-fenilglicinol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-benzo[b]tiofen-2-carboxílico en lugar del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 429 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,63 (1H, br. s.) 9,24 (1H, br. s.) 8,57 (1H, d,  $J=7,96$  Hz) 8,09 (1H, d,  $J=8,10$  Hz) 7,84 (1H, d,  $J=5,66$  Hz) 7,59 (1H, d,  $J=7,96$  Hz) 7,52 (1H, td,  $J=7,60, 1,15$  Hz) 7,40 (1H, dd,  $J=15,13, 0,88$  Hz) 7,28 (1H, dd,  $J=2,95, 1,44$  Hz) 7,10 - 7,18 (1H, m) 7,06 (2H, t,  $J=7,32$  Hz) 6,99 - 7,03 (2H, m) 6,50 (1H, br. s.) 6,04 (1H, d,  $J=5,66$  Hz) 4,92 - 5,00 (1H, m) 4,90 (1H, t,  $J=5,30$  Hz) 3,48 (2H, td,  $J=11,20, 5,71$  Hz)

20

IC50 (p70S6K) > 10 mM

84. ((1S,2S)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-feniletil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



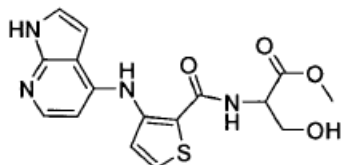
30

Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 409 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,48 (1H, br. s.) 9,67 (1H, s) 7,99 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,76 (1H, d,  $J=5,32$  Hz) 7,45 (1H, d,  $J=8,64$  Hz) 7,33 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,27 (1H, dd,  $J=3,54, 2,22$  Hz) 7,21 - 7,25 (2H, m) 7,10 - 7,21 (3H, m) 6,62 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,36 (1H, dd,  $J=3,54, 1,73$  Hz) 5,55 (1H, d,  $J=4,73$  Hz) 4,90 (1H, dd,  $J=4,83, 3,17$  Hz) 4,84 (1H, t,  $J=5,64$  Hz) 4,07 (1H, dt,  $J=7,80, 5,30$  Hz) 3,50

(1H, dt,  $J=10,58, 6,96$  Hz) 3,40 (1H, dt,  $J=10,55, 5,34$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+"

85. Metiléster del ácido 3-hidroxi-2-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-propiónico

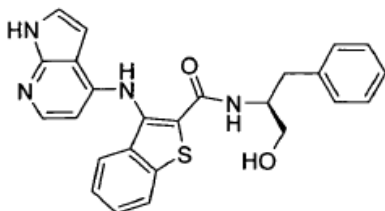


5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando metiléster del ácido 2-amino-3-hidroxi-propiónico en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 361 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,60 (1H, br. s.) 10,09 (1H, s) 8,13 (1H, d,  $J=7,57$  Hz) 8,03 (1H, d,  $J=5,56$  Hz) 7,85 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,46 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,32 (1H, dd,  $J=3,22, 2,64$  Hz) 6,80 (1H, d,  $J=5,56$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,39, 1,78$  Hz) 5,06 (1H, t,  $J=6,05$  Hz) 4,56 (1H, dt,  $J=7,53, 5,02$  Hz) 3,72 - 3,83 (2H, m) 3,63 (3H, s)

10

IC50 (p70S6K) "++"

86. ((S)-1-bencil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

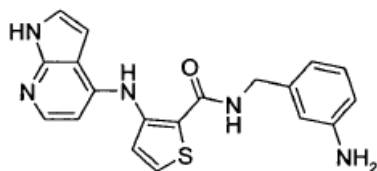


15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (S)-fenilalaninol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 393 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,13 (1H, s) 7,98 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,72 - 7,82 (2H, m) 7,40 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,28 (1H, dd,  $J=3,44, 2,32$  Hz) 7,19 (4H, d,  $J=0,10$  Hz) 7,10 (1H, td,  $J=5,93, 2,59$  Hz) 6,73 (1H, d,  $J=5,52$  Hz) 6,38 (1H, dd,  $J=3,42, 1,76$  Hz) 4,82 (1H, t,  $J=5,66$  Hz) 4,13 (1H, ddd,  $J=14,19, 5,60, 3,15$  Hz) 3,42-3,51 (1H, m) 3,38 (1H, t,  $J=5,93$  Hz) 2,84 -2,93 (1H, m) 2,73 (1H, dd,  $J=13,64, 8,96$  Hz)

20

IC50 (p70S6K) "+++"

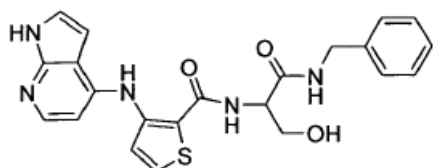
87. 3-amino-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 3-aminobencilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 364 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,41 (1H, s) 8,58 (1H, t,  $J=5,93$  Hz) 8,03 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,80 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,50 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,31 (1H, dd,  $J=3,44, 2,32$  Hz) 6,93 (1H, t,  $J=7,69$  Hz) 6,85 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,50 (1H, s) 6,35 - 6,46 (3H, m) 5,08 (2H, br. s.) 4,32 (2H, d,  $J=5,91$  Hz)

30 IC50 (p70S6K) "+++"

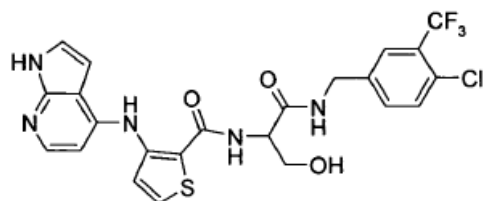
88. (1-bencilcarbamoil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (bencilcarbamoil-metil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 436 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,11 (1H, s) 8,49 (1H, t, *J*=5,98 Hz) 8,01 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,85 (1H, d, *J*=7,52 Hz) 7,81 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,21 - 7,34 (6 H, m) 7,11 - 7,21 (1H, m) 6,79 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 6,42 (1H, d, *J*=3,12 Hz) 5,00 (1H, t, *J*=5,42 Hz) 4,44 - 4,56 (1H, m) 4,29 (2H, d, *J*=6,10 Hz) 3,65 - 3,78 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "++"

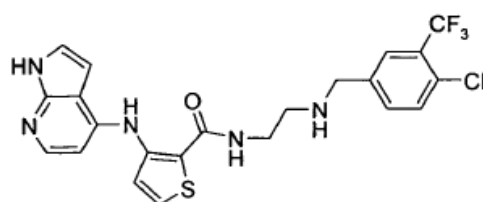
89. [1-(4-cloro-3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (bencilcarbamoil-metil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina en lugar de bencilamina. LCMS (ESI) 538 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,09 (1H, s) 8,63 (1H, t, *J*=6,00 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 7,91 (1H, d, *J*=7,81 Hz) 7,83 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,75 (1H, s) 7,57 (2H, d, *J*=1,12 Hz) 7,47 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,07, 1,51 Hz) 6,81 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 6,41 (1H, d, *J*=4,10 Hz) 5,04 (1H, t, *J*=5,76 Hz) 4,44 - 4,54 (1H, m) 4,37 (2H, d, *J*=5,66 Hz) 3,67 - 3,81 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "++"

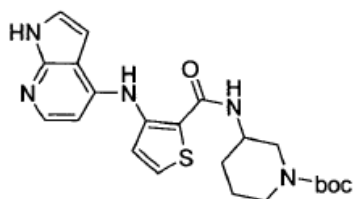
90. 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 494 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,28 (1H, s) 7,95 - 8,09 (2H, m) 7,81 (1H, s) 7,77 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,56 - 7,64 (2H, m) 7,47 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,29 (1H, dd, *J*=3,27, 2,64 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,42 (1H, dd, *J*=3,51, 1,90 Hz) 3,75 (2H, s) 3,34 (2H, d, *J*=5,95 Hz) 2,62 (2H, t, *J*=6,56 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

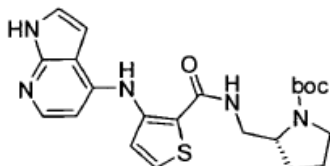
91. ter-butiléster del ácido 3-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico



- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidina-1-carboxílico usando 1-BOC-3-aminopiperidina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 442 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,27 (1H, br. s.) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,87 (1H, d, *J*=8,20 Hz) 7,80 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,47 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,31 (1H, dd, *J*=3,32, 2,54 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,44 (1H, dd, *J*=3,42, 1,76 Hz) 3,79 (3H, dd, *J*=6,78, 3,17 Hz) 2,76 (1H, t, *J*=12,45 Hz) 1,83 (1H, dd, *J*=12,93, 3,27 Hz) 1,65 (1H, dd, *J*=8,69, 3,22 Hz) 1,52 (1H, dd, *J*=11,76, 3,95 Hz) 1,37 (9 H, s)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

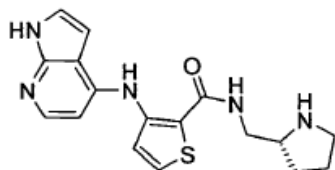
- 10 92. ter-butiléster del ácido (R)-2-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)metilpirrolidina-1-carboxílico



- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando (R)-2-(aminometil)-1-N-BOC-pirrolidina en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 442 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,48 (1H, br. s.) 10,24 (1H, br. s.) 8,17 (1H, br. s.) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,79 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,44 - 7,54 (1H, m) 7,31 (1H, d, *J*=2,73 Hz) 6,82 (1H, br. s.) 6,41 (1H, br. s.) 3,93 (1H, br. s.) 3,39 (1H, br. s.) 3,23 (2H, br. s.) 1,67 - 1,88 (4H, m) 1,39 (9H, s)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

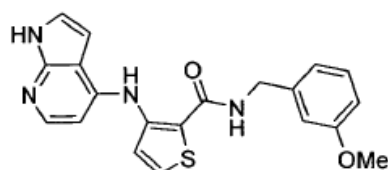
- 20 93. ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 25 A una solución de ter-butiléster del ácido (R)-2-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)metilpirrolidina-1-carboxílico (61 mg, 0,14 mmol) en THF (1,0 ml) se agregó HCl en dioxano (1,0 M, 10 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución turbia se concentró en vacío, luego se trituró sólido con éter etílico, y se filtró para proveer 437 (41 mg, 87%). LCMS (ESI) 340 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,53 (1H, br. s.) 10,79 (1H, s) 9,56 (1H, br. s.) 8,88 (1H, br. s.) 8,78 (1H, t, *J*=5,66 Hz) 8,08 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 7,92 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,40 (1H, d, *J*=2,73 Hz) 7,33 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 6,95 (1H, br. s.) 6,71 (1H, d, *J*=7,03 Hz) 3,27 - 3,69 (5H, m) 3,04 - 3,25 (2H, m) 1,71 - 2,03 (2H, m) 1,46 - 1,67 (1H, m)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

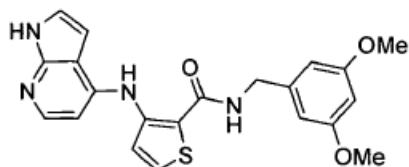
- 30 94. 3-metoxibencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-metoxibencilamina en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 379 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,48 (1H, br. s.) 10,24 (1H, br. s.) 8,17 (1H, br. s.) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,79 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,44 - 7,54 (1H, m) 7,31 (1H, d, *J*=2,73 Hz) 6,82 (1H, br. s.) 6,41 (1H, br. s.) 3,93 (1H, br. s.) 3,39 (1H, br. s.) 3,23 (2H, br. s.) 1,67 - 1,88 (4H, m) 1,39 (9 H, s)

IC50 (p70S6K) "+++"

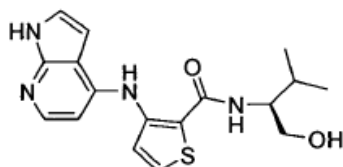
95. 3,5-dimetoxi-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3,5-dimetoxibencilamina en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 409 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,30 (1H, s) 8,65 (1H, t, *J*=5,95 Hz) 8,03 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,80 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,50 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,32, 2,20 Hz) 6,84 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,48 (2H, d, *J*=2,25 Hz) 6,42 (1H, dd, *J*=3,44, 1,44 Hz) 6,37 (1H, t, *J*=2,27 Hz) 4,39 (2H, d, *J*=6,00 Hz) 3,70 (6 H, s)
- 15

IC50 (p70S6K) "++"

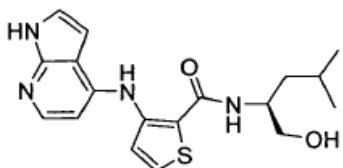
96. ((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 345 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 11,49 (1H, br. s.) 10,02 (1H, s) 7,99 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,79 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,57 (1H, d, *J*=8,98 Hz) 7,41 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,29 (1H, dd, *J*=3,32, 2,34 Hz) 6,69 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,42 (1H, dd, *J*=3,51, 1,56 Hz) 4,58 (1H, t, *J*=5,56 Hz) 3,80 (1H, dd, *J*=8,88, 6,74 Hz) 3,46 (2H, t, *J*=5,95 Hz) 1,85 (1H, dq, *J*=13,64, 6,78 Hz) 0,85 (3H, d, *J*=6,64 Hz) 0,78 (3H, d, *J*=6,83 Hz)

- 25 IC50 (p70S6K) "++"

97. ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



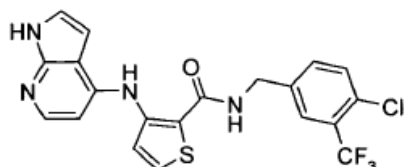
Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando (2S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol en lugar de carbamato de ter-butil-2-

aminoetilo. LCMS (ESI) 359 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,23 (1H, s) 8,00 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,78 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,62 (1H, d, *J*=8,59 Hz) 7,45 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,12, 1,85 Hz) 6,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,42 (1H, d, *J*=2,73 Hz) 4,68 (1H, t, *J*=5,66 Hz) 4,05 (1H, td, *J*=9,42, 4,39 Hz) 3,36 - 3,47 (1H, m) 1,46 - 1,63 (1H, m, *J*=13,76, 6,82, 6,82, 6,65, 6,65 Hz) 1,23 - 1,45 (2H, m, *J*=13,36, 9,07, 9,07, 8,92, 4,59 Hz) 0,83 (6 H, dd, *J*=6,54, 4,30 Hz)

5

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

98. 4-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

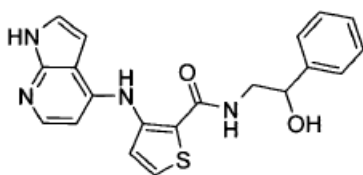


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-cloro-4-(trifluorometil)bencilamina en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 451 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,24 (1H, s) 8,76 (1H, t, *J*=5,98 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,82 (2H, d, *J*=4,05 Hz) 7,65 - 7,71 (1H, m) 7,58 - 7,64 (1H, m) 7,50 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,29, 2,56 Hz) 6,84 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 6,40 (1H, dd, *J*=3,49, 1,93 Hz) 4,52 (2H, d, *J*=5,91 Hz)

10

15 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

99. (2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

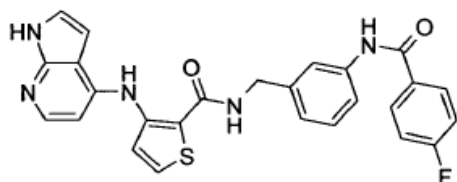


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-amino-1-feniletanol en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 379 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,17 (1H, s) 8,07 (1H, t, *J*=5,37 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,77 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,45 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,27 - 7,38 (6 H, m) 7,18 - 7,26 (1H, m) 6,79 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,44 (1H, d, *J*=3,51 Hz) 5,51 (1H, d, *J*=3,90 Hz) 4,77 (1H, ddd, *J*=7,86, 4,30, 4,05 Hz) 3,47 (1H, dt, *J*=13,13, 5,15 Hz)

20

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

25 100. 3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

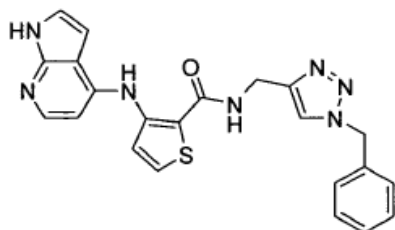


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando N[3-(aminometil)fenil]-4-fluorobenzamida en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 486 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,53 (1H, s) 10,39 (1H, s) 10,26 (1H, s) 8,66 - 8,78 (1H, m) 8,02 (4H, dt, *J*=5,48, 2,70 Hz) 7,81 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,68 (2H, d, *J*=8,20 Hz) 7,51 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,24 - 7,40 (5H, m) 7,06 (1H, d, *J*=7,42 Hz) 6,86 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,54, 1,93 Hz) 4,47 (2H, d, *J*=5,86 Hz)

30

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

101. (1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

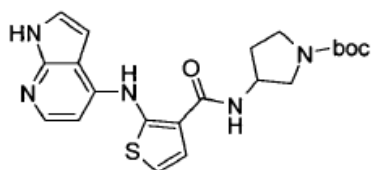


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando propargilamina en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo para obtener *N*-(prop-2-in-1-il)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiofen-2-carboxamida.

Se calentó una solución de *N*-(prop-2-in-1-il)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiofen-2-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol), ioduro de cobre (6 mg, 0,03 mmol), azida bencílica (45 mg, 0,34 mmol) en THF (2 ml) a 50 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ISCO (sílice) para proporcionar 2448 (106 mg, 73%) LCMS (ESI) 430 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,54 (1H, br. s.) 10,31 (1H, s) 8,65 (1H, t, *J*=5,76 Hz) 8,03 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,99 (1H, s) 7,79 (1H, d, *J*=5,37 Hz) 7,48 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,32 (6 H, quin, *J*=7,98 Hz) 6,83 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,51, 1,95 Hz) 5,54 (2H, s) 4,48 (2H, d, *J*=5,66 Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

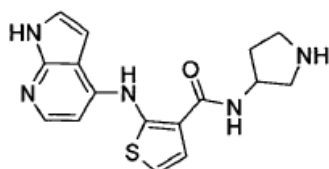
102. ter-butiléster del ácido 3-{{2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico



Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-{{3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico usando 1-BOC-3-aminopiperidina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 428 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,85 (1H, br. s.) 11,67 (1H, br. s.) 8,28 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 8,15 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,57 (1H, d, *J*=5,81 Hz) 7,38 (1H, dd, *J*=3,27, 2,68 Hz) 6,99 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,93 (1H, d, *J*=6,05 Hz) 6,47 (1H, dd, *J*=3,49, 1,88 Hz) 4,40 - 4,59 (1H, m, *J*=12,24, 6,09, 6,09, 5,83 Hz) 3,51 - 3,64 (1H, m) 3,41 (1H, t, *J*=7,74 Hz) 3,21 (1H, td, *J*=9,91, 5,52 Hz) 2,06 - 2,19 (1H, m) 1,90 (1H, td, *J*=11,17, 6,61 Hz) 1,41 (9 H, br. s.)

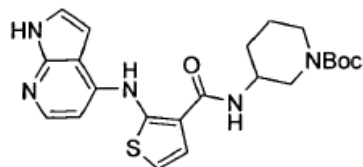
IC50 (p70S6K) "++"

103. pirrolidin-3-ilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ((*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando ter-butiléster del ácido 3-{{2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de ter-butiléster del ácido (*R*)-2-{{3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino}metil}pirrolidina-1-carboxílico. LCMS (ESI) 328 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,58 (1H, br. s.) 11,49 (1H, s) 8,89 (1H, d, *J*=6,93 Hz) 8,18 (1H, d, *J*=6,74 Hz) 7,67 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,46 (1H, dd, *J*=3,32, 2,34 Hz) 7,42 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 6,76 (1H, dd, *J*=3,42, 1,56 Hz) 4,49 (1H, dt, *J*=6,66, 4,53 Hz) 3,33 (2H, dt, *J*=12,40, 6,30 Hz) 3,18 (2H, td, *J*=10,93, 6,44 Hz) 2,12 (1H, dd, *J*=13,42, 7,47 Hz) 1,84 - 2,00 (0 H, m) 1,16 - 1,42 (1H, m)

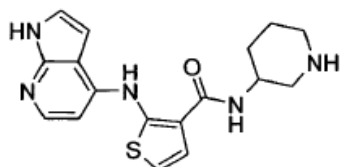
IC50 (p70S6K) "+++"

104. *ter*-butiléster del ácido 3-{{2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-{{3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico usando 1-BOC-3-aminopiperidina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 442 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,90 (1H, br. s.) 11,64 (1H, s) 8,13 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,99 (1H, d,  $J=6,30$  Hz) 7,53 (1H, d,  $J=5,91$  Hz) 7,35 (1H, dd,  $J=3,44, 2,46$  Hz) 6,96 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,90 (1H, d,  $J=5,81$  Hz) 6,44 (1H, dd,  $J=3,47, 2,00$  Hz) 3,82 (1H, td,  $J=8,59, 4,93$  Hz) 2,78 (1H, br. s.) 1,82 - 1,94 (1H, m) 1,66 - 1,77 (1H, m) 1,53 (1H, d,  $J=11,42$  Hz) 1,31 - 1,45 (10 H, m)

IC50 (p70S6K) "++"

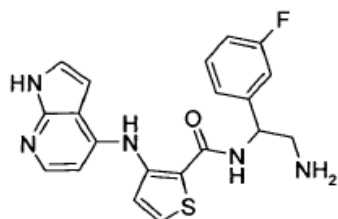
105. piperidin-3-ilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ((*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 342 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,61 (1H, br. s.) 11,52 (1H, s) 9,39 (1H, br. s.) 9,14 (1H, br. s.) 8,76 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 8,16 (1H, br. s.) 7,66 (1H, br. s.) 7,43 (2H, d,  $J=11,91$  Hz) 6,76 (2H, d,  $J=8,10$  Hz) 4,14 (1H, br. s.) 3,47 (2H, br. s.) 3,00 - 3,27 (2H, m) 2,85 (2H, br. s.) 1,71 - 2,00 (2H, m) 1,49 - 1,72 (2H, m) 1,25 (1H, d,  $J=18,16$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

20 106. [2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

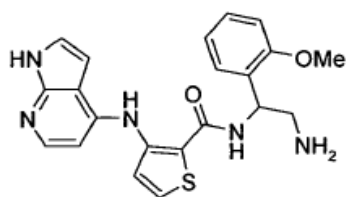


25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando [2-amino-2-(3-fluorofenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de carbamato de *ter*-butil-2-aminoetilo, seguido por desprotección de manera análoga a ((*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 396 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,42 (1H, br. s.) 10,87 (1H, s) 9,24 (1H, d,  $J=8,59$  Hz) 8,20 (1H, br. s.) 8,01 (1H, d,  $J=6,78$  Hz) 7,95 (1H, d,  $J=5,22$  Hz) 7,41 (1H, dd,  $J=3,51, 2,59$  Hz) 7,32 (1H, d,  $J=5,22$  Hz) 7,18 - 7,27 (1H, m) 7,13 - 7,17 (1H, m) 7,10 (1H, dd,  $J=12,89, 1,61$  Hz) 7,04 (1H, td,  $J=8,90, 3,29$  Hz) 6,94 (1H, br. s.) 6,58 (1H, d,  $J=6,93$  Hz) 5,32 (1H, dd,  $J=18,28, 4,32$  Hz) 3,18 (1H, dd,  $J=11,86, 5,12$  Hz)

30 IC50 (p70S6K) "+++"

107. [2-amino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



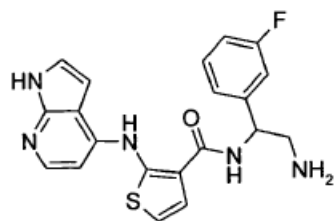


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando [2-amino-2-(2-metoxifenil)etil]carbamato de ter-butilo en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 508 (M+H)

- 5 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 408 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,39 (1H, s) 10,85 (0 H, s) 8,90 (0 H, d, *J*=8,88 Hz) 8,14 (0 H, br. s.) 8,03 (0 H, d, *J*=6,74 Hz) 7,94 (0 H, d, *J*=5,27 Hz) 7,43 (0 H, dd, *J*=3,27, 2,49 Hz) 7,32 (0 H, d, *J*=5,17 Hz) 7,20 (2H, ddd, *J*=7,64, 1,98, 1,71 Hz) 6,86 - 6,99 (2H, m) 6,62 (2H, t, *J*=7,22 Hz) 5,57 (0 H, ddd, *J*=13,96, 5,03, 4,73 Hz) 3,67 (3H, s) 3,23 (1H, br. s.) 3,04 (0 H, s)

10 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

108. [2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

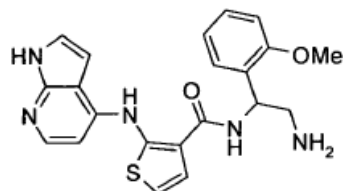


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3-fluorofenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 496 (M+H)

- 15 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 396 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,57 (1H, br. s.) 11,38 (1H, s) 9,36 (1H, d, *J*=8,15 Hz) 8,28 (3H, br. s.) 8,09 (1H, d, *J*=6,78 Hz) 7,76 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,47 (1H, d, *J*=5,81 Hz) 7,43 (1H, dd, *J*=3,37, 2,34 Hz) 7,24 (1H, dd, *J*=7,98, 5,88 Hz) 7,17 (2H, dd, *J*=5,54, 2,86 Hz) 7,04 (1 H, td, *J*=8,22, 2,00 Hz) 6,77 (1H, d, *J*=3,22 Hz) 6,70 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 5,30 (1H, dd, *J*=8,30, 5,56 Hz) 3,39 (1H, dd, *J*=8,74, 5,52 Hz) 3,17 (1H, dd, *J*=11,62, 6,20 Hz)
- 20

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

109. [2-amino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



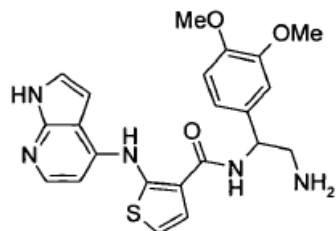
- 25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(2-metoxifenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 508 (M+H)

- 30 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 408 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,63 (1H, br. s.) 11,42 (1H, s) 9,22 (1H, d, *J*=8,49 Hz) 8,29 (3H, br. s.) 8,10 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 7,77 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,48 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,44 (1H, dd, *J*=3,27, 2,39 Hz) 7,25 (1H, dd, *J*=7,71, 1,46 Hz) 7,19 (1H, td, *J*=7,83, 1,61 Hz) 6,95 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 6,82 (1H, br. s.) 6,69 (1H, d, *J*=6,93 Hz) 6,62 (1H, t, *J*=7,47 Hz) 5,56 (1H, dd, *J*=10,54, 4,69 Hz) 3,78 (3H,

s) 3,23 (1H, dd,  $J=11,47, 5,71$  Hz) 3,02 (1H, td,  $J=8,44, 4,78$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

110. [2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

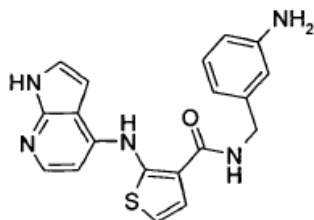


5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 538 (M+H)

10 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 438 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 12,61 (1H, br. s.) 11,47 (1H, s) 9,24 (1H, d,  $J=8,54$  Hz) 8,22 (3H, br. s.) 8,09 (1H, d,  $J=6,88$  Hz) 7,75 (1H, d,  $J=5,86$  Hz) 7,42 - 7,47 (2H, m) 7,06 (1H, d,  $J=1,95$  Hz) 6,82 (1H, dd,  $J=8,25, 1,90$  Hz) 6,79 (1H, br. s.) 6,71 (1H, s) 6,69 (1H, d,  $J=2,54$  Hz) 5,22 (1H, td,  $J=9,15, 4,34$  Hz) 3,69 (3H, s) 3,68 (3H, s) 3,34 (0 H, d,  $J=3,17$  Hz) 3,12 (1H, dd,  $J=12,20, 6,25$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

111. 3-amino-bencilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

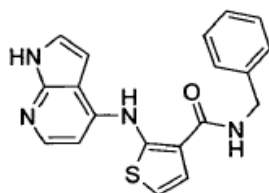


15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando 3-aminobencilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 364 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 12,01 (1H, s) 11,66 (1H, s) 8,77 (1H, t,  $J=6,20$  Hz) 8,16 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,57 (1H, d,  $J=5,86$  Hz) 7,37 (1H, dd,  $J=3,51, 2,54$  Hz) 7,00 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,95 - 6,98 (1H, m) 6,93 (1H, dd,  $J=5,10, 0,66$  Hz) 6,53 (1H, t,  $J=2,03$  Hz) 6,45 - 6,49 (2H, m) 6,42 (1H, ddd,  $J=8,03, 2,22, 1,03$  Hz) 5,03 (2H, s) 4,39 (2H, d,  $J=5,95$  Hz)

20

IC50 (p70S6K) "+++"

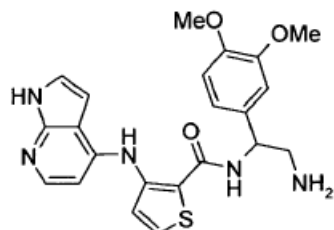
112. Bencilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico usando bencilamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 349 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -ppm 11,93 (1H, s) 11,67 (1H, br. s.) 8,88 (1H, t,  $J=5,95$  Hz) 8,16 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,55 (1H, d,  $J=5,86$  Hz) 7,30 - 7,42 (6 H, m) 7,25 (1H, ddd,  $J=5,88, 2,73, 2,51$  Hz) 7,00 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,94 (1H, d,  $J=5,66$  Hz) 6,45 (1H, dd,  $J=3,51, 1,85$  Hz) 4,53 (2H, d,  $J=5,86$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

113. [2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

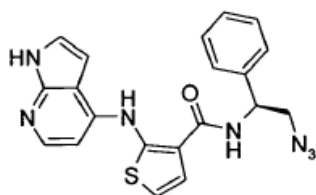


5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 538 (M+H)

10 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 438 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,53 (1H, br. s.) 11,01 (1H, s) 9,23 (1H, d, *J*=8,49 Hz) 8,20 (3H, br. s.) 8,00 (1H, d, *J*=6,93 Hz) 7,92 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,40 (1H, dd, *J*=3,37, 2,29 Hz) 7,28 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,01 (1H, br. s.) 6,97 (1H, d, *J*=2,05 Hz) 6,79 (1H, dd, *J*=8,35, 2,00 Hz) 6,65 (1H, d, *J*=8,30 Hz) 6,54 (1H, d, *J*=6,93 Hz) 5,23 (1H, td, *J*=8,83, 4,88 Hz) 3,67 (3H, s) 3,56 (3H, s) 3,34 (1H, dd, *J*=7,42, 3,03 Hz) 3,11 (1H, t, *J*=12,30 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

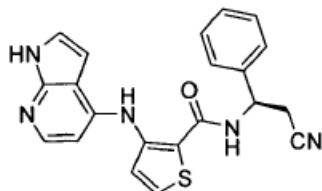
114. ((S)-2-azido-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-azido-1-feniletanamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 404 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,73 (1H, s) 11,67 (1H, br. s.) 8,76 (1H, d, *J*=8,64 Hz) 8,15 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,65 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,48 (2H, d, *J*=7,22 Hz) 7,34 - 7,42 (3H, m) 7,24 - 7,32 (1H, m) 6,99 (2H, dd, *J*=5,69, 1,34 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,44, 1,88 Hz) 5,38 (1H, td, *J*=8,98, 5,22 Hz) 3,72 - 3,81 (1H, m) 3,61 - 3,70 (1H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

115. ((R)-2-ciano-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

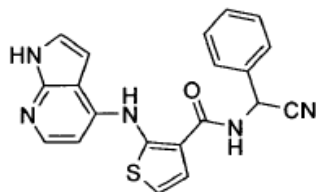


25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (3R)-3-amino-3-fenilpropanitrilo (*Organic Synthesis* 2008, 85, 219-230) en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 388 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,55 (1H, br. s.) 10,24 (1H, s) 8,79 (1H, d, *J*=8,44 Hz) 8,02 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,85 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,51 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,44 (2H, d, *J*=7,18 Hz) 7,22 - 7,39 (4H, m) 6,84 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,41 (1H, dd, *J*=3,47, 1,22 Hz) 5,46 (1H, td, *J*=8,63, 6,47 Hz) 3,01 - 3,22 (2H, m)

30

IC50 (p70S6K) "+++"

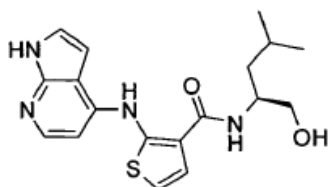
116. (ciano-fenilmetil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando amino(fenil)acetonitrilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 374 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,72 (1H, br. s.) 11,56 (1H, s) 9,49 (1H, d, *J*=8,05 Hz) 8,18 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,53 - 7,60 (4H, m) 7,43 - 7,51 (3H, m) 7,40 (2H, dd, *J*=3,22, 2,68 Hz) 7,03 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,97 (1H, dd, *J*=5,78, 0,61 Hz) 6,54 (1H, d, *J*=7,81 Hz) 6,47 (1H, dd, *J*=3,49, 1,88 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

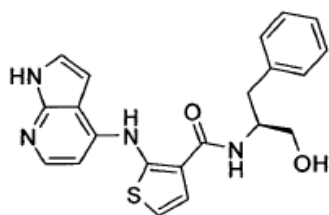
117. ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 359 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,98 (1H, s) 11,65 (1H, br. s.) 8,14 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 7,81 (1H, d, *J*=8,69 Hz) 7,57 (1H, d, *J*=5,91 Hz) 7,36 (1H, d, *J*=2,68 Hz) 6,96 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,92 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 6,45 (1H, dd, *J*=3,47, 1,90 Hz) 4,72 (1H, t, *J*=5,74 Hz) 4,13 (1H, td, *J*=9,77, 4,56 Hz) 3,42 (1H, t, *J*=5,49 Hz) 3,38 (1H, t, *J*=5,91 Hz) 1,62 (1H, dd, *J*=9,18, 5,12 Hz) 1,33 - 1,51 (2H, m) 0,89 (6 H, dd, *J*=6,59, 1,56 Hz)

15 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

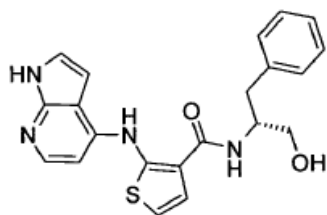
118. ((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (S)-fenilalaninol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 393 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,85 (1H, s) 11,65 (1H, br. s.) 8,13 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 8,00 (1H, d, *J*=8,59 Hz) 7,55 (1H, d, *J*=5,81 Hz) 7,36 (1H, d, *J*=3,17 Hz) 7,20 - 7,30 (5H, m) 7,15 (1H, dt, *J*=6,96, 1,99 Hz) 6,95 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,91 (1H, d, *J*=5,76 Hz) 6,42 (1H, dd, *J*=3,42, 1,81 Hz) 4,88 (1H, t, *J*=5,56 Hz) 4,17 - 4,31 (1H, m) 3,51 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 3,46 (1H, t, *J*=5,88 Hz) 2,91 - 3,04 (1H, m) 2,81 (1H, dd, *J*=13,72, 9,42 Hz)

25 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

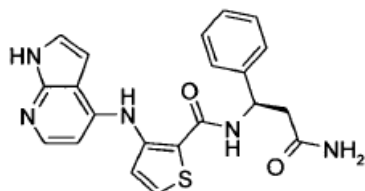
119. ((R)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (R)-fenilalaninol en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 393 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,85 (1H, s) 11,65 (1H, br. s.) 8,13 (1H, d,  $J=5,52$  Hz) 7,99 (1H, d,  $J=8,59$  Hz) 7,55 (1H, d,  $J=5,91$  Hz) 7,36 (1H, dd,  $J=3,27, 2,64$  Hz) 7,21 - 7,30 (5H, m) 7,15 (1H, dt,  $J=6,81, 2,18$  Hz) 6,95 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,91 (1H, d,  $J=6,25$  Hz) 6,42 (1H, dd,  $J=3,49, 1,93$  Hz) 4,88 (1H, t,  $J=5,66$  Hz) 4,23 (1H, td,  $J=8,74, 5,32$  Hz) 3,48 - 3,57 (1H, m) 3,46 (1H, t,  $J=5,61$  Hz) 2,94 - 3,02 (1H, m) 2,81 (1H, dd,  $J=13,74, 9,20$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

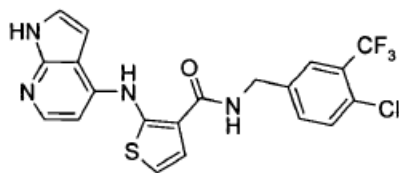
- 10 120. ((R)-2-carbamoil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (3R)-3-amino-3-fenilpropanamida en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 406 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,51 (1H, br. s.) 10,22 (1H, s) 8,65 (1H, d,  $J=8,44$  Hz) 8,01 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,80 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,52$  Hz) 7,33 - 7,39 (3H, m) 7,26 - 7,32 (4H, m) 7,17 - 7,23 (1H, m) 6,86 (1H, br. s.) 6,80 (1H, d,  $J=5,86$  Hz) 6,40 (1H, d,  $J=3,56$  Hz) 5,44 (1H, q,  $J=7,24$  Hz) 2,66 - 2,75 (1H, m) 2,57 - 2,65 (1H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

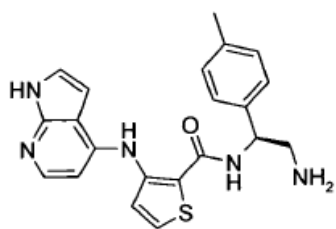
- 20 121. 3-cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



- 25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 1-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metanamina en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 451 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,79 (1H, s) 11,67 (1H, s) 8,94 (1H, t,  $J=6,13$  Hz) 8,16 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,86 (1H, d,  $J=2,00$  Hz) 7,68 - 7,72 (1H, m) 7,61 - 7,68 (1H, m) 7,51 (1H, d,  $J=5,91$  Hz) 7,37 (1H, dd,  $J=3,49, 2,51$  Hz) 7,00 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 6,96 (1H, dd,  $J=5,88, 0,61$  Hz) 6,43 (1H, dd,  $J=3,49, 1,93$  Hz) 4,59 (2H, d,  $J=5,86$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

122. (2-amino-1-p-tolil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

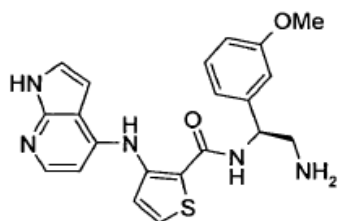


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3-metilfenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 492 (M+H)

- 5 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 392 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,57 (1H, br. s.) 10,99 (1H, s) 9,26 (1H, d, *J*=8,30 Hz) 8,27 (3H, br. s.) 7,99 (1H, d, *J*=6,98 Hz) 7,92 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,41 (1H, dd, *J*=3,08, 2,10 Hz) 7,28 (1H, d, *J*=5,17 Hz) 7,14 (2H, d, *J*=7,91 Hz) 7,03 (1H, br. s.) 6,90 (2H, d, *J*=7,86 Hz) 6,50 (1H, d, *J*=6,98 Hz) 5,25 (1H, dd, *J*=8,25, 6,10 Hz) 3,30 - 3,43 (1H, m) 3,07 (1H, t, *J*=11,47 Hz) 2,19 (3H, s)

10 IC50 (p70S6K) "+++"

123. [2-amino-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

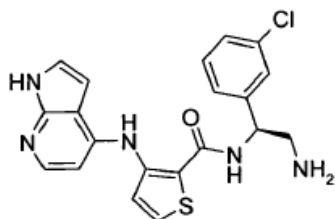


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3-metoxifenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 508 (M+H)

- 15 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 408 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,56 (1H, s) 11,01 (1H, s) 9,30 (1H, d, *J*=8,15 Hz) 8,27 (3H, br. s.) 8,00 (1H, d, *J*=6,88 Hz) 7,93 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,39 (1H, d, *J*=2,59 Hz) 7,28 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,03 (2H, t, *J*=7,88 Hz) 6,81 - 6,89 (2H, m) 6,75 (1H, dd, *J*=8,08, 2,51 Hz) 6,53 (1H, d, *J*=6,88 Hz) 5,27 (1H, dd, *J*=8,54, 5,71 Hz) 3,60 (3H, s) 3,37 (0 H, dt, *J*=18,11, 5,34 Hz) 3,09 - 3,20 (1H, m) 3,05 (1H, qd, *J*=7,30, 4,66 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

124. [2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



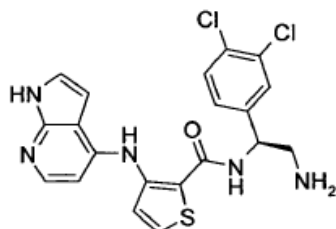
- 25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3-clorofenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 512 (M+H)

- 30 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 412 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,54 (1H, br. s.) 10,99 (1H, s) 9,42 (1H, d, *J*=7,96 Hz) 8,32 (3H, br. s.) 8,01 (1H, d, *J*=6,88 Hz) 7,94 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,39 (1H, dd, *J*=3,17, 2,34 Hz) 7,23 - 7,32 (4H, m) 7,19 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 7,03 (1H, br. s.) 6,52 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 5,31 (1H,

dd,  $J=8,20, 5,61$  Hz) 3,32 - 3,51 (2H, m) 3,10 - 3,24 (1H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

125. [2-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

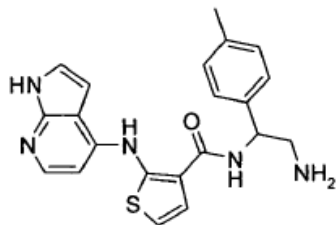


- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3,4-diclorofenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de *R*-2-(aminometil)-1-*N*-BOC-pirrolidina. LCMS (ESI) 546 (M+H)

- 10 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 446 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 12,58 (1H, br. s.) 10,99 (1H, s) 9,49 (1H, d,  $J=7,86$  Hz) 8,36 (3H, br. s.) 8,02 (1H, d,  $J=6,93$  Hz) 7,94 (1H, d,  $J=5,22$  Hz) 7,49 (1H, d,  $J=1,95$  Hz) 7,38 - 7,44 (2H, m) 7,35 (1H, d,  $J=2,05$  Hz) 7,27 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 7,03 (1H, br. s.) 6,51 (1H, d,  $J=6,93$  Hz) 5,32 (1H, td,  $J=8,71, 5,17$  Hz) 3,32 - 3,47 (1H, m) 3,18 (1H, d,  $J=11,96$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

126. (2-amino-1-*p*-tolil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

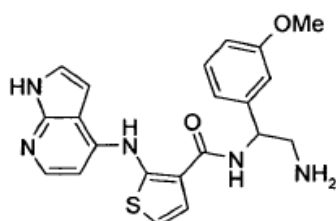


- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(4-metilfenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 492 (M+H).

- 20 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 392 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 12,61 (1H, br. s.) 11,45 (1H, s) 9,27 (1H, d,  $J=8,15$  Hz) 8,26 (3H, br. s.) 8,08 (1H, d,  $J=6,83$  Hz) 7,73 (1H, d,  $J=5,81$  Hz) 7,38 - 7,48 (2H, m) 7,19 (2H, d,  $J=8,05$  Hz) 6,97 (2H, d,  $J=7,96$  Hz) 6,79 (1H, d,  $J=1,51$  Hz) 6,67 (1H, d,  $J=6,78$  Hz) 5,23 (1H, dt,  $J=14,33, 4,28$  Hz) 3,27 - 3,45 (1H, m) 3,08 (1H, dd,  $J=7,17, 4,73$  Hz) 2,22 (3H, s)

25 IC50 (p70S6K) "+++"

127. [2-amino-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

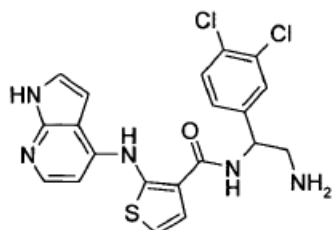


Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3-metoxifenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 508 (M+H)

- 5 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 408 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,58 (1H, br. s.) 11,45 (1H, s) 9,30 (1H, d, *J*=8,20 Hz) 8,27 (3H, br. s.) 8,09 (1H, d, *J*=6,78 Hz) 7,76 (1H, d, *J*=5,81 Hz) 7,38- 7,50 (2H, m) 7,11 (1H, t, *J*=7,83 Hz) 6,85 - 6,95 (2H, m) 6,75 - 6,82 (2H, m) 6,71 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 5,26 (1H, dd, *J*=18,60, 4,00 Hz) 3,68 (3H, s) 3,37 (1H, t, *J*=8,64 Hz) 3,13 (1H, t, *J*=10,88 Hz)

10 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

128. [2-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

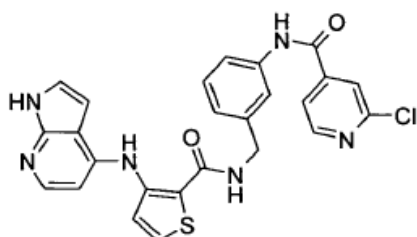


- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3,4-diclorofenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 546 (M+H)

- 20 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 446 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,52 (1H, br. s.) 11,35 (1H, s) 9,39 (1H, d, *J*=7,86 Hz) 8,27 (3H, br. s.) 8,11 (1H, d, *J*=6,74 Hz) 7,75 (1H, d, *J*=5,81 Hz) 7,59 (1H, d, *J*=2,00 Hz) 7,42 - 7,50 (4H, m) 7,36 (1H, dd, *J*=8,22, 2,27 Hz) 6,75 (1H, d, *J*=3,27 Hz) 6,70 (1H, d, *J*=6,78 Hz) 5,29 (1H, ddd, *J*=12,69, 4,86, 4,56 Hz) 3,39 (1H, t, *J*=13,89 Hz) 3,11 - 3,26 (1H, m)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

129. 2-cloro-N-[3-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-isonicotinamida



- 25 Síntesis de *N*-[3-(aminometil)fenil]-2-cloropiridin-4-carboxamida:

- 30 Se enfrió una solución de 3-aminobencilamina (10 g, 82 mmol), diisopropiletilamina (29 ml, 164 mmol) en cloruro de metileno (275 ml) a 0 °C, seguido por adición de Boc<sub>2</sub>O (18 g, 82 mmol) en 4 porciones. La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La solución de reacción se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar (3-aminobencil)carbamato de *ter*-butilo como un aceite oscuro (26 g, 99%).

- 35 A una solución de ácido 2-isonicotínico (1,0 g, 6,3 mmol) en DMF (20 ml) se agregó diisopropiletilamina (5,0 ml, 25 mmol), HATU (2,6 g, 6,9 mmol) seguido por la anilina anterior (1,3 g, 5,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 1% de LiCl, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad sin ninguna purificación adicional para proporcionar 3-[[2-cloropiridin-4-il]carbonil]amino]bencil)carbamato de *ter*-butilo.

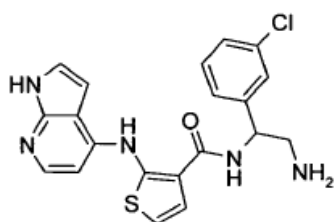


A una solución de (3-[(2-cloropiridin-4 il)carbonil]amino)encil)carbamato de *ter*-butilo en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C se agregó HCl 4 M en dioxano (10 ml). Se dejó que la solución se calentara hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró en vacío hasta sequedad. Se agregó metanol y se eliminó en vacío (3X) para proporcionar *N*-[3-(aminometil)fenil]-2-cloropiridin-4-carboxamida.

- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando *N*-[3-(aminometil)fenil]-2-cloropiridin-4-carboxamida en lugar de carbamato de *ter*-butil-2-aminoetilo. LCMS (ESI) 503 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,56 (1H, s) 10,38 (1H, s) 8,73 (1H, t,  $J=6,05$  Hz) 8,59 (1H, d,  $J=4,88$  Hz) 8,03 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,97 (1H, s) 7,84 (1H, dd,  $J=5,17, 1,27$  Hz) 7,81 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,66 - 7,72 (1H, m) 7,52 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,28 - 7,36 (1H, m) 7,11 (1H, d,  $J=7,61$  Hz) 6,86 (1H, d,  $J=5,27$  Hz) 6,42 (1H, d,  $J=3,51$  Hz) 4,48 (2H, d,  $J=5,86$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

130. [2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

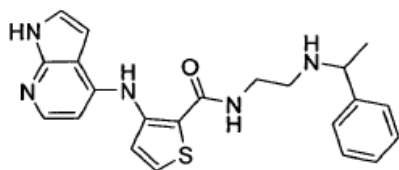


- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto *ter*-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(3-clorofenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 512 (M+H)

- 20 Seguido por desprotección de una manera análoga a ((*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS (ESI) 412 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,57 (1H, br. s.) 11,37 (1H, s) 9,38 (1H, d,  $J=8,00$  Hz) 8,29 (3H, br. s.) 8,09 (1H, d,  $J=6,74$  Hz) 7,75 (1H, d,  $J=5,86$  Hz) 7,47 (1H, d,  $J=5,76$  Hz) 7,43 (1H, dd,  $J=2,98, 2,49$  Hz) 7,37 (1H, s) 7,16 - 7,34 (3H, m) 6,78 (1H, d,  $J=2,44$  Hz) 6,69 (1H, d,  $J=6,74$  Hz) 5,28 (1H, ddd,  $J=10,03, 8,03, 3,71$  Hz) 3,17 (1H, dd,  $J=10,74, 7,42$  Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

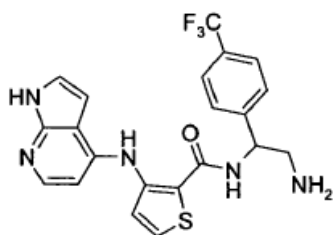
131. [2-(1-fenil-etilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando acetofenona en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 406 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,53 (1H, br. s.) 10,22 (1H, s) 8,02 (2H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,76 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 7,45 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,21 - 7,34 (5H, m) 7,08 - 7,20 (1H, m) 6,79 (1H, d,  $J=5,37$  Hz) 6,43 (1H, d,  $J=2,73$  Hz) 3,67 (1H, q,  $J=6,51$  Hz) 3,18 - 3,38 (2H, m) 2,34-2,58 (2H, m) 2,14 (1H, br. s.) 1,19 (3H, d,  $J=6,64$  Hz)

- 30 IC50 (p70S6K) "+++"

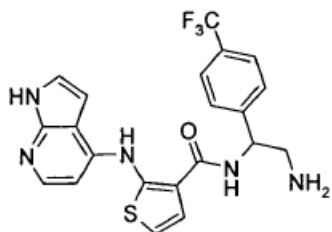
132. [2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(4-trifluorometilfenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 446 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,48 (1H, br. s.) 10,92 (1H, s) 9,40 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 8,28 (3H, br. s.) 8,01 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 7,95 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,53 - 7,58 (2H, m) 7,47 - 7,52 (2H, m) 7,43 (1H, d, *J*=2,54 Hz) 7,31 (1H, d, *J*=5,27 Hz) 7,00 (1H, br. s.) 6,55 (1H, d, *J*=7,03 Hz) 5,39 (1H, td, *J*=8,79, 4,30 Hz) 3,19 (1H, t, *J*=10,93 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

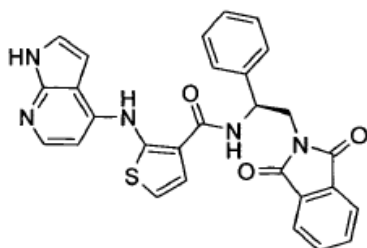
133. [2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando [2-amino-2-(4-trifluorometilfenil)etil]carbamato de *ter*-butilo en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 446 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 12,54 (1H, br. s.) 11,40 (1H, s) 9,45 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 8,32 (3H, br. s.) 8,10 (1H, d, *J*=6,74 Hz) 7,78 (1H, d, *J*=5,86 Hz) 7,57 (4H, q, *J*=8,53 Hz) 7,45 (2H, d, *J*=5,66 Hz) 6,78 (1H, d, *J*=3,42 Hz) 6,69 (1H, d, *J*=6,83 Hz) 5,37 (1H, dd, *J*=18,40, 3,76 Hz) 3,43 (2H, dd, *J*=6,83, 6,25 Hz) 3,21 (1H, dd, *J*=5,56, 5,27 Hz)

IC50 (p70S6K) "+++"

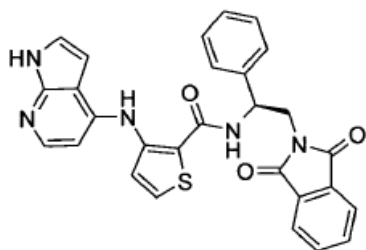
Ejemplo Comparativo 134. [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-[(2S)-2-amino-2-feniletil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 508 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,63 (1H, br. s.) 11,48 (1H, s) 8,68 (1H, d, *J*=9,08 Hz) 8,11 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,78 - 7,83 (2H, m) 7,73 (2H, dd, *J*=5,39, 3,10 Hz) 7,59 (1H, d, *J*=5,91 Hz) 7,48 (2H, d, *J*=7,32 Hz) 7,33 (3H, t, *J*=6,59 Hz) 7,23 - 7,29 (1H, m) 6,93 (2H, dd, *J*=7,35, 5,64 Hz) 6,22 (1H, dd, *J*=3,47, 1,85 Hz) 5,55 - 5,64 (1H, m) 4,02 - 4,11 (2H, m)

IC50 (p70S6K) "+++"

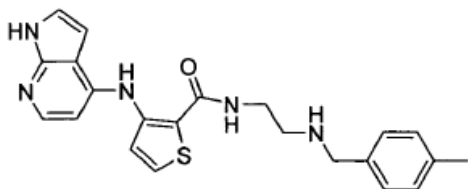
Ejemplo Comparativo 135. [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando 2-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 508 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,50 (1H, br. s.) 9,96 (1H, s) 8,61 (1H, d, *J*=8,69 Hz) 7,98 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,79 (3H, dd, *J*=5,42, 4,44 Hz) 7,68 - 7,74 (2H, m) 7,38 - 7,46 (3H, m) 7,18 - 7,33 (4H, m) 6,74 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,25 (1H, dd, *J*=3,47, 1,81 Hz) 5,47 - 5,57 (1H, m) 4,05 (2H, d).

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

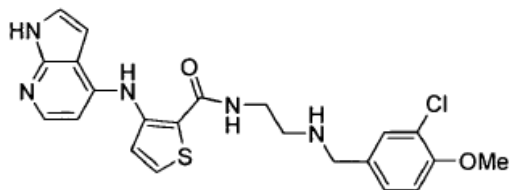
136. [2-(4-metil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-metilbenzaldehído en lugar de 4-metoxi benzaldehído. LCMS (ESI) 406 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,43 - 11,53 (1H, m) 10,24 (1H, s) 7,95 - 8,04 (1H, m) 7,75 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,44 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 7,25 - 7,31 (1H, m) 7,14 (1H, d, *J*=8,00 Hz) 7,03 (1H, d, *J*=7,81 Hz) 6,77 (1H, d, *J*=5,47 Hz) 6,41 (1H, dd, *J*=3,42, 1,85 Hz) 3,60 (2H, s) 3,31 - 3,36 (2H, m) 2,58 (2H, t, *J*=6,54 Hz) 2,22 (3H, s)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

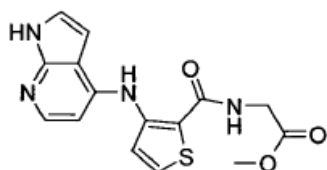
137. [2-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-cloro-4-metoxibenzaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído. LCMS (ESI) 456 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ-ppm 11,52 (1H, br. s.) 10,28 (1H, s) 7,98 - 8,07 (2H, m) 7,77 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,46 (1H, d, *J*=5,42 Hz) 7,36 (1H, d, *J*=2,15 Hz) 7,30 (1H, dd, *J*=3,51, 2,39 Hz) 7,20 (1H, dd, *J*=8,42, 2,12 Hz) 7,00 (1H, d, *J*=8,44 Hz) 6,80 (1H, d, *J*=5,52 Hz) 6,43 (1H, dd, *J*=3,54, 1,88 Hz) 3,80 (3H, s) 3,61 (2H, s) 2,60 (2H, t, *J*=6,59 Hz)

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

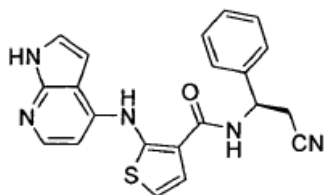
138. Metiléster del ácido [[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-acético



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando metiléster del ácido amino acético en lugar de carbamato de ter-butil-2-aminoetil. LCMS (ESI) 331 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 11,55 (1H, br. s.) 10,22 (1H, s) 8,54 (1H, t,  $J=5,76$  Hz) 8,04 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,83 (1H, d,  $J=5,42$  Hz) 7,51 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 7,32 (1H, dd,  $J=3,49, 2,37$  Hz) 6,86 (1H, d,  $J=5,47$  Hz) 6,41 (1H, dd,  $J=3,54, 1,83$  Hz) 4,00 (2H, d,  $J=5,81$  Hz) 3,66 (3H, d,  $J=0,10$  Hz)

IC50 (p70S6K) "++"

139. ((R)-2-ciano-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico

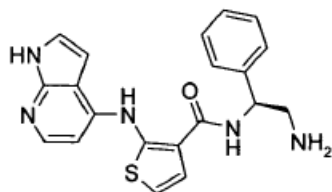


10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto ter-butiléster del ácido 3-[[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico usando (3R)-3-amino-3-fenilpropannitrilo (*Organic Synthesis* 2008, 85, 219-230) en lugar de 1-BOC-3-aminopirrolidina. LCMS (ESI) 388 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO *d*6)  $\delta$ -ppm 11,64 - 11,76 (2H, m) 8,87 (1H, d,  $J=8,44$  Hz) 8,15 (1H, d,  $J=5,61$  Hz) 7,62 (1H, d,  $J=6,15$  Hz) 7,48 (2H, d,  $J=7,18$  Hz) 7,35 - 7,41 (4H, m) 7,27 - 7,33 (1H, m) 6,99 (2H, t,  $J=5,00$  Hz) 6,44 (1H, dd,  $J=3,12, 2,00$  Hz) 5,47 - 5,60 (1H, m) 3,06 - 3,22 (2H, m)

15

IC50 (p70S6K) "+++"

140. ((S)-2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico



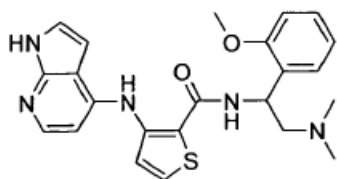
20 Se sometió una solución de ((S)-2-azido-1-feniletíl)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico (40 mg, 0,1 mmol), 5% de Pd/C (cat) en metanol (5 ml) a una atmósfera de hidrógeno (balón). Una vez completada, la solución se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante ISCO Companion (sílice, 10% de metanol, cloruro de metileno, 1% de hidróxido de amonio) para proporcionar ((S)-2-amino-1-feniletíl)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico (35 mg). (ESI) 378 (M+H) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ -ppm 12,61 (1H, br. s.) 11,45 (1H, s) 9,32 (1H, d,  $J=8,20$  Hz) 8,28 (3H, br. s.) 8,08 (1H, d,  $J=6,88$  Hz) 7,75 (1H, d,  $J=5,81$  Hz) 7,47 (2H, d,  $J=5,86$  Hz) 7,33 (2H, dd,  $J=7,57, 1,81$  Hz) 7,12 - 7,24 (3H, m) 6,81 (1H, dd,  $J=2,49, 1,22$  Hz) 6,68 (1H, d,  $J=6,88$  Hz) 5,28 (1H, dd,  $J=10,54, 4,73$  Hz) 3,40 (1H, td,  $J=11,53, 5,44$  Hz) 3,12 (1H, dd,  $J=7,39, 4,61$  Hz)

25

IC50 (p70S6K) "+++"

158. [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

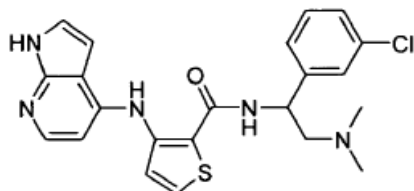
30



- 5 A un vial de 40-ml con barra de agitación magnética a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno se agregó cloruro de 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonilo (0,26 g, 0,94 mmol) y DCM anhidro (8 ml). Luego se agregó 1-(2-metoxifenil)-N\*2\*,N\*2\*-dimetil-etan-1,2-diamina (0,2 g, 1,0 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,6 g, 0,8 ml, 4,7 mmol) y se continuó agitando x 16 horas. El solvente se evaporó bajo flujo de nitrógeno y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de 0,1% de trietilamina/1% de acetonitrilo en agua y metanol) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (59,1 mg, 14% de rendimiento). LCMS m/e 436 (M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO d6) h ppm 2,12 (s, 6 H) 2,25 (dd, J=12,38, 4,27 Hz, 1 H) 2,60 (dd, J=12,34, 9,78 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 5,44 - 5,52 (m, 1 H) 6,41 (dd, J=3,36, 1,18 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=5,44 Hz, 1 H) 6,84 (td, J=7,42, 0,71 Hz, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 (dd, J=7,57, 1,56 Hz, 1 H) 7,26 - 7,28 (m, 1 H) 7,39 (d, J=5,39 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=5,38 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=5,41 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 11,49 (br s, 1 H).

IC50 (p70S6K) "++"

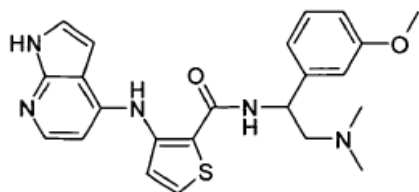
159. [1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminoetil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS m/e 440 (M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) h ppm 2,13 (s, 6 H) 2,39 (dd, J=12,39, 5,64 Hz, 1 H) 2,65 (dd, J=12,32, 9,51 Hz, 1 H) 5,07 - 5,16 (m, 1 H) 6,40 (d, J=3,47 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=5,22 Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,34 (m, 2 H) 7,43 (d, J=5,33 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,82 (d, J=5,36 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=4,61 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 11,50 (br s, 1 H).

20 IC50 (p70S6K) "+++"

160. [2-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

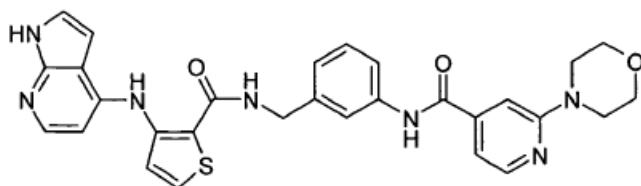


- 25 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS m/e 436 (M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) h ppm 2,13 (s, 6 H) 2,35 (dd, J=12,36, 5,15 Hz, 1 H) 2,65 -2,74 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 5,06 - 5,14 (m, 1 H) 6,40 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=5,39 Hz, 1 H) 6,78 (dd, J=7,95, 2,19 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,20 (t, J=7,89 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,90 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=5,30 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=5,34 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=5,34 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=7,31 Hz, 1 H) 10,07 (s, 1H) 11,50 (br s, 1 H).

IC50 (p70S6K) "+++"

- 30 Ejemplo Comparativo 161. 2-pirrolidin-1-il-N-[3-([3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-metil]-fenil]-isonicotinamida

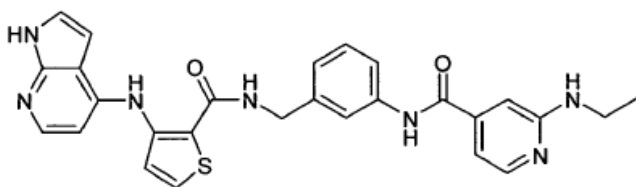




5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS m/e 554 (M+H), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) h ppm 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,68 - 3,73 (m, 4 H) 4,47 (d, J=5,94 Hz, 2 H) 6,42 (d, J=3,17 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=5,47 Hz, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,51 (d, J=5,45 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,81 (d, J=5,44 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=5,42 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=5,19 Hz, 1 H) 8,72 (t, J=5,88 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 11,53 (br s, 1 H).

IC50 (p70S6K) "+++"

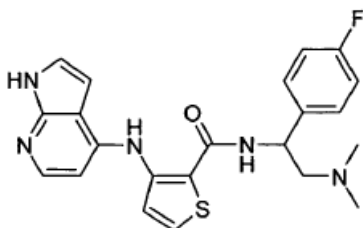
165. 2-etilamino-N-[3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil)-amino]-metil-fenil]-isonicotinamida



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS m/e 512 (M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) h ppm 1,13 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 3,25 - 3,28 (m, 2 H) 4,46 (d, J=5,36 Hz, 2 H) 6,42 (d, J=2,81 Hz, 1 H) 6,71 - 6,75 (m, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,84 - 6,88 (m, 2 H) 7,07 (d, J=6,67 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,51 (d, J=5,46 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,81 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,01 - 8,04 (m, 1 H) 8,08 (d, J=5,22 Hz, 1 H) 8,69 - 8,74 (m, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 11,53 (br. s., 1 H).

15 IC50 (p70S6K) "+++"

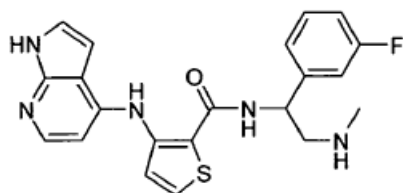
166. [2-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico. LCMS m/e 424 (M+H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm -116,53 (s, 1 F). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,13 (s, 6 H) 2,36 (dd, J=12,43, 5,69 Hz, 1 H) 2,66 (dd, J=12,36, 9,56 Hz, 1 H) 5,08 - 5,16 (m, 1 H) 6,40 (d, J=3,46 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=5,21 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,29 (d, J=3,11 Hz, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 3 H) 7,81 (d, J=4,92 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=5,28 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,51 (br s, 1 H).

25 IC50 (p70S6K) "+++"

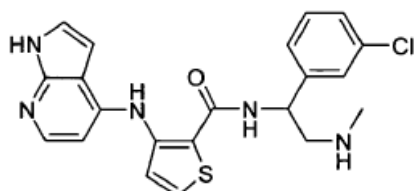
167. [1-(3-fluorofenil)-2-metilaminoetil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico seguido por eliminación del grupo protector Boc con HCl/dioxano. LCMS m/e 410 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,14 (1 H, d, J=8,20 Hz) 10,02 (1 H, s) 8,07 (1 H, d, J=5,47 Hz) 7,40 (2 H, q, J=5,47 Hz) 7,32 (1 H, td, J=7,91, 5,86 Hz) 7,24 - 7,28 (1 H, m) 7,06 - 7,20 (4 H, m) 6,92 - 7,01 (1 H, m) 6,87 (1 H, d, J=5,66 Hz) 6,54 (1 H, d, J=3,51 Hz) 5,23 - 5,31 (1 H, m) 2,93 - 3,19 (2 H, m) 2,48 (3 H, s).

IC50 (p70S6K) "+++"

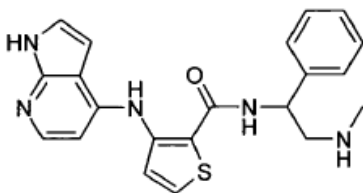
168. [1-(3-clorofenil)-2-metilaminoetil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico seguido por eliminación del grupo protector Boc con HCl/dioxano. LCMS m/e 426 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,50 (1 H, br s) 10,06 (1 H, br s) 8,00 (1 H, d, J=5,47 Hz) 7,83 (1 H, d, J=5,27 Hz) 7,41 - 7,55 (3 H, m) 7,23 - 7,37 (5 H, m) 6,74 (1 H, d, J=5,47 Hz) 6,40 (1 H, dd, J=3,51, 1,76 Hz) 5,13 (1 H, m) 2,85 (1 H, dd, J=12,30, 8,59 Hz) 2,66 - 2,74 (2 H, m) 2,42 (2 H, q, J=7,09 Hz).

15 IC50 (p70S6K) "+++"

169. (2-metilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

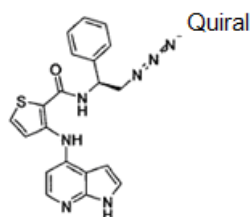


20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto [2-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico seguido por eliminación del grupo protector Boc con HCl/dioxano. LCMS m/e 392 (M+H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,35 (1 H, br s) 10,00 (1 H, s) 8,11 (1 H, d, J=5,47 Hz) 7,37 - 7,42 (1 H, m) 7,30 - 7,37 (5 H, m) 7,20 - 7,28 (2 H, m) 7,16 (1 H, d, J=3,71 Hz) 6,98 (1 H, d, J=6,83 Hz) 6,85 (1 H, d, J=5,66 Hz) 6,55 (1 H, d, J=3,71 Hz) 5,24 (1 H, q, J=5,99 Hz) 2,88 - 3,11 (2 H, m) 2,39 - 2,45 (3 H, m).

25 IC50 (p70S6K) "+++"

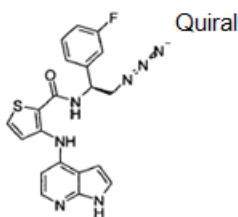
((S)-2-azido-1-feniletil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (bloque de construcción)





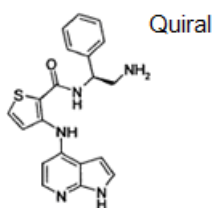
- 5 A una solución de ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiofen-2-carboxílico (130,00 mg; 0,50 mmol; 1,00 eq.), (1S)-2-azido-1-feniletanamina (129,67 mg; 0,55 mmol; 1,10 eq.), n,n-diisopropiletilamina (0,33 ml; 2,01 mmol; 4,00 eq.) en DMF (2,00 ml), se agregó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (209,70 mg; 0,55 mmol; 1,10 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido era demasiado pequeño como para filtrarlo. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título con un 79% de rendimiento. LCMS: m/e 404 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11,56 (1H, br, s.), 10,25 (1H, s.), 8,72 (1H, d, J=8,44 Hz), 8,02 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,85 (1H, d, J=5,52 Hz), 7,50 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, m), 7,26 - 7,35 (4H, m), 6,81 (1H, d, J=5,16 Hz), 6,40 (1H, dd, J=3,28, 1,84 Hz), 5,27-5,32 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J=12,84, 9,52 Hz), 3,60 (1H, dd, J=12,48, 4,76 Hz).

10 [(S)-2-azido-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (bloqueo de construcción)



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto ((S)-2-azido-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico con un 71% de rendimiento. LCMS: m/e 422 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11,56 (1H, br, s.), 10,23 (1H, s.), 8,73 (1H, d, J=8,44 Hz), 8,02 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,86 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,51 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,35 - 7,42 (1H, m), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,08 - 7,14 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=5,12 Hz), 6,41 (1H, dd, J=3,68, 2,20 Hz), 5,30-5,35 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J=12,44, 9,52 Hz), 3,61 (1H, dd, J=12,44, 5,12 Hz).

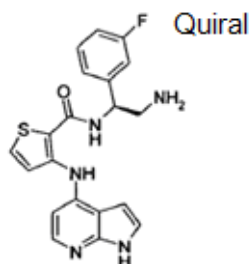
- 20 170. ((S)-2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 25 Se sometió una solución de ((S)-2-azido-1-feniletal)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (130,00 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.) en metanol (50,00 ml) a hidrogenación con 10% de paladio sobre carbón con H-Cube a 1 ml/min. Una vez completada, la solución se concentró en vacío. El crudo se purificó con Yamazen (condición básica, 0,1% de NH<sub>4</sub>OH en agua/ACN) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco con un 66% de rendimiento. LCMS: m/e 378 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11,53 (1H, br. s.), 8,00 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,82 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,45 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,26 - 7,33 (5H, m), 7,18 - 7,22 (1H, m), 6,75 (1H, d, J=5,52 Hz), 6,39 (1H, d, J=3,28 Hz), 4,96 (1H, dd, J=8,08, 5,52 Hz), 2,78 - 2,88 (2H, m).

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

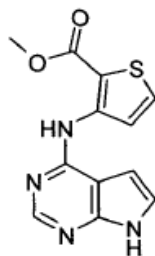
- 30 171. [(S)-2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto ((S)-2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico con un 65% de rendimiento. LCMS: m/e 396 (M+H) 1H NMR (DMSO-d 6)  $\delta$  ppm 11,53 (1H, br. s.), 10,20 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,83 (1H, d, J=5,52 Hz), 7,46 (1H, d, J=5,48 Hz), 7,33 (1H, dd, J=14,32, 7,72 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,50 Hz), 7,16 (1H, d, J=7,68 Hz), 7,01 - 7,06 (1H, m), 6,77 (1H, d, J=5,52 Hz), 6,39 (1H, d, J=3,68 Hz), 4,98 (1H, dd, J=7,68, 5,88 Hz), 2,78 -2,88 (2H, m).

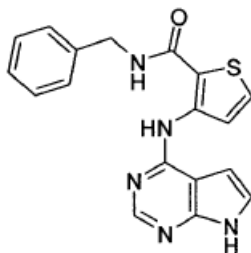
IC50 (p70S6K) "+++"

metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (bloque de construcción)



- 10 Se introdujo una suspensión de 6-cloro-7-deazapurina (750 mg; 4,88 mmol), 3-amino-2-tiofencarboxilato de metilo (1,15 g; 7,33 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (410 ml; 4,9 mmol) en ter-butanol (15 ml) en un microondas a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (15 ml) y se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó en vacío para proporcionar la sal clorhidrato de metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (900 mg, 59%) como un sólido verde-grisáceo (HPLC: 99%, RT: 6,50 min). 1H NMR (DMSO-d6)  $\delta$  12,47 (br s, 1H), 10,68 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 6,66 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H); MS (m/z) 275 [M + H]<sup>+</sup>.
- 15

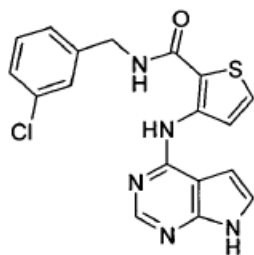
172. Bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



- 20 A una solución de bencilamina (99 ml; 98 mg; 0,91 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) colocado en un tubo sellado bajo nitrógeno se agregó una solución de trimetilaluminio (365 ml; 2 M; 0,73 mmol) en tolueno. La solución incolora se agitó a 25 °C durante 1 h, antes de agregar metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (50 mg; 0,18 mmol) y las suspensión amarilla resultante se calentó a 105 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara antes de agregar agua (0,1 ml). La suspensión azul resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, se diluyó con metanol y se purificó mediante cromatografía con un sistema SP1 Biotage, usando diclorometano y metanol como eluyentes para proporcionar bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (26 mg, 39%) como un sólido gris (HPLC: 95%, RT: 6,04 min). 1H NMR (DMSO-d6)  $\delta$  11,96 (br s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 5H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,43 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H); MS (m/z) 350 [M + H]<sup>+</sup>.
- 25

IC50 (p70S6K) "+++"

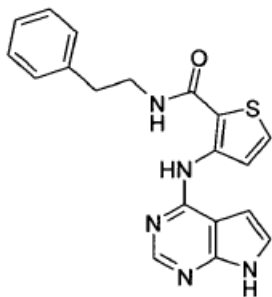
## 173. 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-clorobencilamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 15% de rendimiento (HPLC: 94%, RT: 6,54 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (br s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,43 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H); MS (m/z) 384 [M + H]<sup>+</sup> (35 Cl).

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

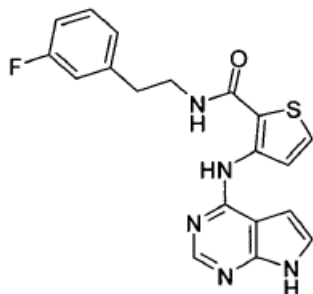
## 174. Fenetilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando fenetilamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 25% (HPLC: 90%, RT: 6,36 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (br s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 6,46 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H); MS (m/z) 364 [M + H]<sup>+</sup>.

15 IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

## 175. [2-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



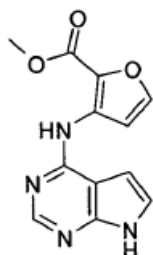
20 A una solución de 3-fluorofenetilamina (130 ml; 134 mg; 0,97 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) introducida en un tubo para microondas bajo nitrógeno se agregó una solución de trimetilaluminio (390 ml; 2,00 M; 0,77 mmol) en tolueno. La solución incolora se agitó a 25 °C durante 15 min, antes de agregar bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (60 mg; 0,19 mmol). La solución verde resultante se agitó durante 15 min bajo flujo de nitrógeno, y se llevó a microondas a 120 °C durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara antes de agregar agua (0,1 ml). La suspensión beige resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, se diluyó con metanol y se purificó mediante cromatografía con un sistema SP1 Biotage, usando diclorometano y metanol como

25

- 5 eluyentes, para proporcionar [2-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (9 mg, 12%) como un sólido blanco (HPLC: 98%, RT: 6,33 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (br s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,03 (td, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 3,53 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,1 Hz, 2H); MS (m/z) 382 [M + H]<sup>+</sup>.

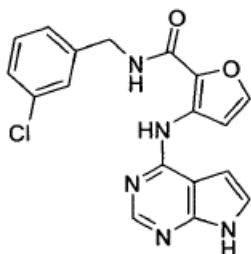
IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carboxílico (bloque de construcción)



- 10 Se introdujo una suspensión de 6-cloro-7-deazapurina (100,00 mg; 0,65 mmol), 3-amino-2-furoato de metilo (138 mg; 0,98 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (55 ml; 0,65 mmol) en ter-butanol (2 ml) en un microondas a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y se purificó mediante cromatografía con un sistema SP1 Biotage, usando diclorometano y metanol como eluyentes, para proporcionar metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carboxílico (30 mg, 18%) como un sólido blanco. HPLC: 99%, RT: 5,43 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,03 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); MS (m/z) 259 [M + H]<sup>+</sup>.
- 15

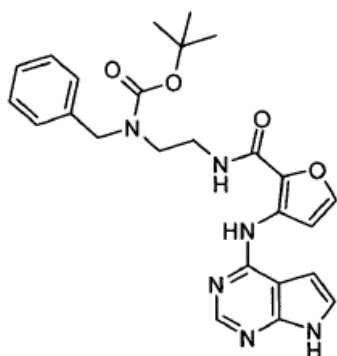
Ejemplo Comparativo 176. 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carboxílico en lugar de metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico y se obtuvo con un 9% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (br s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,01 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,9 Hz, 2H); MS (m/z) 368 [M + H]<sup>+</sup> (35 Cl).

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

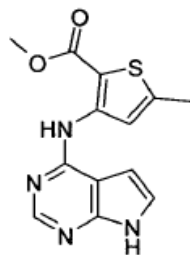
- 25 177. Ter-butiléster del ácido bencil-(2-[[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carbonil]-amino]-etil)-carbámico)



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-furan-2-carboxílico usando ter-butiléster del ácido (2-aminoetil)-bencilcarbámico en lugar de 3-clorobencilamina y se obtuvo con un 8% de rendimiento (HPLC: 90%, RT: 6,60 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,99 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,37 (dd, J = 3,3, 2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 6,42 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,40 (br s, 2H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 477 [M + H]<sup>+</sup>.

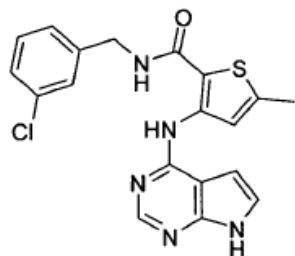
IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+"

metiléster del ácido 5-metil-3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (bloque de construcción)



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-amino-5-metiltiofen-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-amino-2-tiofencarboxilato de metilo y se obtuvo con un 45% de rendimiento. (HPLC: 99%, RT: 6,89 min), <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (br s, 1H), 10,58 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,47 (dd, J = 3,1, 2,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 3,3, 1,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); MS (m/z) 289 [M + H]<sup>+</sup>.

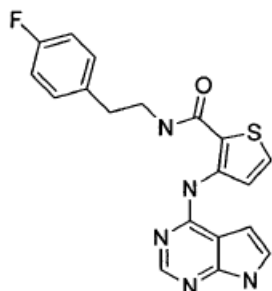
178. 3-cloro-bencilamida del ácido 5-metil-3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando metiléster del ácido 5-metil-3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico en lugar de metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico y se obtuvo con un 50% de rendimiento. (HPLC: 98%, RT: 3,85 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (br s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,41 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H); MS (m/z) 398 [M + H]<sup>+</sup> (35 Cl).

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "++"

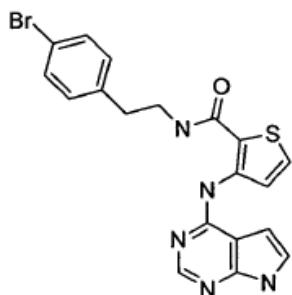
179. [2-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-fluorofenetilamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 14% de rendimiento. (HPLC: 92%, RT: 6,36 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (br s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,4, 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 14,3, 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H); MS (m/z) 382 [M + H]<sup>+</sup>.

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

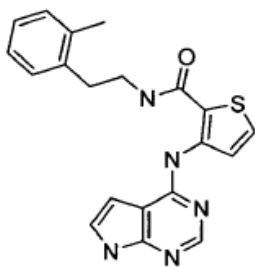
10 180. [2-(4-bromofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 4-bromofenetilamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 20% de rendimiento. (HPLC: 60%, RT: 6,81 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (br s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H); MS (m/z) 442 [M + H]<sup>+</sup>.

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

181. (2-o-tolil-etil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

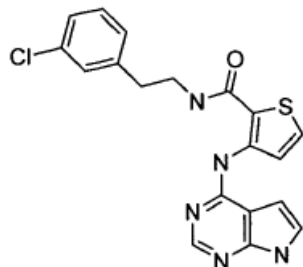


20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 2-metilfenetilamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 39% de rendimiento. (HPLC: 95%, RT: 6,67 min). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (br s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 4H), 6,46 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 3,47-3,43 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H); MS (m/z) 378 [M + H]<sup>+</sup>.

25

IC50 (p70S6K) "+++"

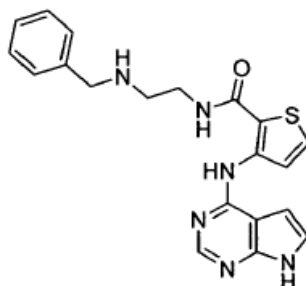
182. [2-(3-clorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-clorofenetilamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 32% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (br s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 6,45 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H); MS (m/z) 398 [M + H]<sup>+</sup>.

IC50 (p70S6K) "+++"

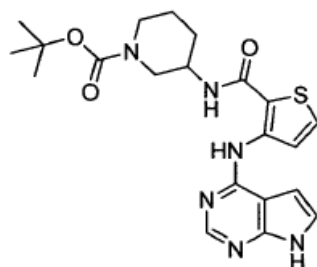
10 183. (2-bencilamino-etil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando N-benciletan-1,2-diamina en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 61% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (br s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38-7,18 (m, 7H), 6,46-6,43 (m, 1H), 3,73 (s, 2H) 3,37 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H); MS (m/z) 393 [M + H]<sup>+</sup>.

IC50 (p70S6K) "+++"

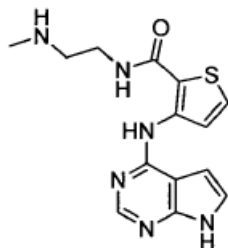
184. ter-butiléster del ácido 3-([3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico usando 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de bencilamina y se obtuvo con un 14% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (br s, 1H), 11,39 (br s, 1H), 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,38-7,14 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 3H), 2,80-2,62 (m, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); MS (m/z) 443 [M + H]<sup>+</sup>.

IC50 (p70S6K) "++"

185. (2-metilamino-etil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



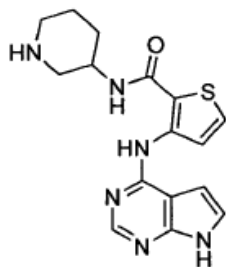
5 A una solución de (2-aminoetil)(metil)carbamato de ter-butilo (158 ml; 154 mg; 0,88 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) colocada en un tubo sellado bajo nitrógeno se agregó una solución de trimetilaluminio (354 ml; 2 M; 0,71 mmol) en tolueno. La solución incolora se agitó a 25 °C durante 1 h, antes de agregar metiléster del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (55 mg; 0,18 mmol) y la suspensión amarilla resultante se calentó a 105 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara antes de agregar agua (0,1 ml). La suspensión gris resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, se diluyó con metanol y se purificó mediante cromatografía con un sistema

10 SP1 Biotage, usando hexano y acetato de etilo como eluyentes, para proporcionar el metil[2-((3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-tienil)carbonil)amino]etil]carbamato de ter-butilo crudo como un sólido blanco. El sólido se suspendió en metanol (1 ml) en un matraz de 5 ml equipado con una barra de agitación magnética. A la suspensión blanca se agregó ácido clorhídrico (0,21 ml, 2,0 N en éter dietílico, 0,42 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante la noche y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El precipitado se purificó usando

15 HPLC preparativa para proporcionar (2-metilamino-etil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (1 mg, 2%) como un sólido marrón. 1H NMR (MeOH-d4) δ 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H); MS (m/z) 317 [M + H]+.

IC50 (p70S6K) "++"

20 186. piperidin-3-ilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico



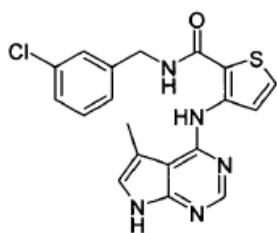
25 A un matraz de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se agregó ter-butiléster del ácido 3-((3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil)-amino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (2 ml). A la solución agitada se agregó ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,0 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se concentró con un evaporador rotatorio y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar piperidin-3-ilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo (14 mg, 13%). (HPLC: 99%, RT: 2,81 min). 1H NMR (DMSO-d6) δ 12,02 (br s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,68-8,52 (m, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,40-3,17 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H); MS (m/z) 343 [M + H]+.

30

IC50 (p70S6K) "+++"

187. 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico





5 Se agregó trimetilaluminio (0,35 ml, 0,69 mmol, 2 M en tolueno) a una solución de metiléster del ácido 3-(5-metil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,17 mmol) y 3-clorobencilamina (0,11 ml, 0,87 mmol) en tolueno (2 ml), y se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOAC, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAC y se concentró el filtrado. El producto crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAC en hexanos para proveer el producto deseado (34 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (M+H = 398, obs. = 398).

IC<sub>50</sub> (p70S6K) "+++"

10 Actividad biológica

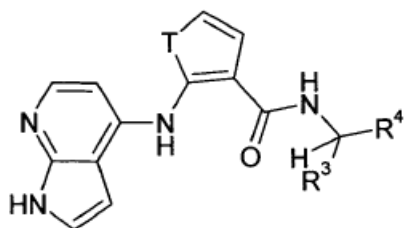
*Ensayo con la enzima p70S6K*

15 Los compuestos inhibidores de p70S6K se diluyen y plaquean en placas de 96 pocillos. Luego se agrega una mezcla de reacción que incluye los siguientes componentes a la placa de los compuestos para iniciar la reacción enzimática; se mezcla p70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 mM en una solución amortiguadora de ensayo que contiene Hepes 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, 0,015% de Brij y 1 mM del sustrato peptídico FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia proteica ribosomal S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). La reacción se incuba durante 90 min a 25° C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. La proporción de sustrato y producto peptídico (fosforilado) se analiza con un  
20 equipo Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de - 1,4 psi, y voltajes corriente arriba y corriente abajo de - 3000 y - 700, respectivamente. Los picos de producto se resuelven antes de los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes.

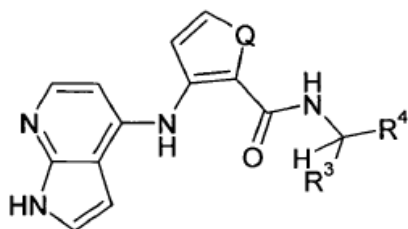
Para evaluar el potencial inhibitor de los compuestos, se determinaron los valores de IC<sub>50</sub>, que se muestran en la Tabla 1, precedente.

## REIVINDICACIONES

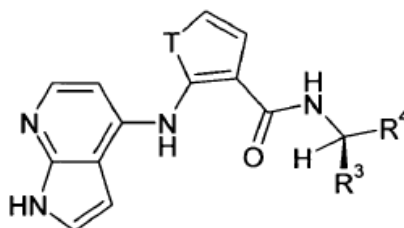
1. Compuestos definidos por las Fórmulas (II), (III), (IV) o (V)



(II),

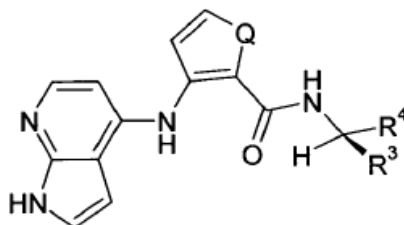


(III),



(IV),

5



(V),

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

T, Q son S,

R<sup>3</sup> es H, hidroximetilo, aminometilo, azidometilo o cianometilo,

10 R<sup>4</sup> es fenilo o bencilo, que no está sustituido o, de manera independiente entre sí, está mono, di o trisustituido con metilo, metoxi, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, Cl o F; o

R<sup>4</sup> es bencilamino-metilo, en donde el anillo fenilo no está sustituido o, de manera independiente entre sí, está mono, di o trisustituido con metilo, metoxi, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, Cl o F; o

15 R<sup>4</sup> es aminometilo, (fluorbenzoilamino)-bencilo, (benzoilamino)-bencilo, (cloro-azabenzoilamino)-bencilo, pirrolidinilo, (tiofenilmetil)amino-etilo, (indolilmetil)amino-metilo, (1-fenil-etilamino)-metilo, benciloxi-metilo, fenilamino-metilo, isobutilo, [furanilmetil]amino]metilo, [pirrolilmetil]amino]metilo, tiofenil-metilo, (sulfamoil-fenil)-metilo, ciclohexenil-metilo, benzoilamino-metilo, 1-hidroxi-1-fenil-metilo, (furanilmetilsulfanil)-metilo o bencensulfonilamino-metilo, o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de C al cual están unidos, forman piperidinilo, fenilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, cada

uno de los cuales no está sustituido o, de manera independiente entre sí, está mono, di o trisustituido con metilo, metoxi, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, Cl o F.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 [2-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-clorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico, ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-bromofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 10 (2-o-tolil-etil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 piperidin-3-ilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 15 3-cloro-bencilamida del ácido 5-metil-3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 pirrolidin-3-ilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 20 (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-o-tolil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 25 [2-(3-metoxifenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-metoxifenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 30 (2-fenilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (4-cloro-fenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (4-metoxi-fenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,

- (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 {2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-amino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 5 S-[(2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico],  
 {2-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-trifluorometoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 10 [2-(4-trifluorometoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-trifluorometil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 {2-[(furan-3-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 {2-[(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-metil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 15 [2-(3-cloro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(2-fluoro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 {2-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-etil}-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(2-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(4-fluoro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 20 [2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-benciloxi-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-benzoilamino-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 ((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,
- 25 (2-azido-1-feniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-amino-1-feniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-amino-2-feniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 ((S)-1-bencil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 3-amino-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,
- 30 [2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 3-metoxibencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,

- 4-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-hidroxi-2-feniletíl)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencilamida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 pirrolidin-3-ilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 5 piperidin-3-ilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-amino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 [2-amino-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 10 [2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 3-amino-bencilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 Bencilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico  
 [2-amino-1-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 ((S)-2-azido-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 15 ((R)-2-ciano-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (ciano-fenilmetil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 ((S)-1-hidroximetil-3-metilbutil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 ((S)-1-hidroximetil-2-feniletíl)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 ((R)-2-carbamoil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 20 3-cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 (2-amino-1-p-tolil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3-clorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 25 (2-amino-1-p-tolil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 [2-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 2-cloro-N-[3-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-isonicotinamida,  
 [2-amino-1-(3-clorofenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 30 [2-(1-fenil-etilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,

- [2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 [2-(4-metil-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 ((R)-2-ciano-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 5 ((S)-2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-3-carboxílico,  
 [1-(3-fluoro-fenil)-2-metilaminoetil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [1-(3-cloro-fenil)-2-metilaminoetil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 (2-metilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 ((S)-2-amino-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 10 [(S)-2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 bencilamida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 [2-(3-clorofenil)-etil]-amida del ácido 3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico,  
 3-cloro-bencilamida del ácido 3-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico.  
 15 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, de células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides, o melanoma, leucemia mielogénica aguda, mieloma múltiple, leucemia mielogénica crónica, leucemia de células mieloides, glioma o sarcoma de Kaposi.
7. Un conjunto de elementos (kit) que consiste en envases separados de  
 30 a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y  
 b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo farmacológico adicional.