

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 704**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/IB2014/002768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14869323 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3080125**

54 Título: **Nuevos derivados de azaindol como inhibidores selectivos de la histona desacetilasa (HDAC) y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:

12.12.2013 KR 20130154455

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

19.03.2019

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)**

**8, Chungjeong-ro Seodaemun-gu
Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, CHANGSIK;
YANG, HYUN-MO;
LEE, CHANGKON;
BAE, MISEON;
KIM, SOYOUNG;
CHOI, YOUNGIL;
HA, NINA;
LEE, JAEKWANG;
OH, JUNGTAEK;
SONG, HYESEUNG;
KIM, ILHYANG;
CHOI, DAEKYU;
MIN, JAEKI;
LIM, HYOJIN y
BAE, DAEKWON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 704 704 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 derivados de azaindol como inhibidores selectivos de la histona desacetilasa (HDAC) y composiciones farmacéuticas que los comprenden

- 5 Campo de la invención
- La presente invención se refiere a nuevos derivados de azaindol, y más particularmente, a nuevos derivados de azaindol que tienen actividad inhibidora de la histona desacetilasa (HDAC), estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos, al uso de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a composiciones farmacéuticas que los contienen para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades tumorales malignas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide o enfermedades neurodegenerativas.
- 10
- 15 Antecedentes de la técnica
- Los compuestos de acuerdo con la presente invención se usan para inhibir o tratar enfermedades mediadas por la HDAC. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades de proliferación celular tales como cáncer, enfermedades autosómicas dominantes tales como enfermedad de Huntington, enfermedades metabólicas genéticas tales como enfermedades de fibrosis, por ejemplo, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis cutánea, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedades neurológicas agudas/crónicas tales como diabetes, apoplejía, hipertrofia tal como hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedades oculares (asociadas con la angiogénesis) o enfermedad de Alzheimer.
- 20
- 25 La regulación de la transcripción en las células es un complejo proceso biológico. Un principio básico en la regulación de la transcripción se basa en la modificación posterior a la traducción de las proteínas histonas, en concreto, las proteínas histonas H2A/B, H3 y H4 que forman el complejo del núcleo octamérico de histona. Las modificaciones complejas N-terminales en los restos de lisina por acetilación o metilación y en los restos de serina por fosforilación constituyen parte del denominado "código de la histona" (véase Strahl y Ellis, *Nature* 403, 41-45, 2000).
- 30
- En un modelo sencillo, la acetilación de los restos de lisina cargados positivamente reduce la afinidad por el ADN cargado negativamente, que se vuelve entonces accesible para la entrada de factores de transcripción.
- 35
- La acetilación y la desacetilación de las histonas son catalizadas por las histonas acetiltransferasas (HAT) y las histonas desacetilasas (HDAC), respectivamente. Las HDAC se asocian con los complejos represores de la transcripción, cambiando la cromatina a una estructura silenciosa, transcripcionalmente inactiva. (véase Marks *et al.*, *Nature cancer Rev.* 1, 189-202, 2001). Lo contrario es activado por las HAT, que están asociadas con complejos activadores de la transcripción. Hasta el momento, se han conocido tres clases diferentes de HDAC, en concreto, la clase I (HDAC 1-3, 8; PM = 42-55 kDa), ubicada principalmente en el núcleo y sensible a la inhibición por la tricostatina A (TSA); a clase II (HDAC 4-7, 9, 10; PM = 120-130 kDa), que muestra sensibilidad hacia TSA; y la clase III (SIRT2) que se distingue por su dependencia de NAD⁺ e insensibilidad hacia TSA.
- 40
- 45 Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) constituyen una nueva clase de fármacos anticancerosos que tienen diferenciación celular y actividad inductora de la apoptosis. Al dirigirse a las histonas desacetilasas (HDAC), los inhibidores de HDAC afectan a la estructura de la cromatina mediante la acetilación de las histonas, lo que induce la reprogramación de una transcripción compleja, por ejemplo, la reactivación de los genes supresores de tumores y la represión de los oncogenes. Además de acetilar el resto de lisina N-terminal de la proteína histona del núcleo, los inhibidores de la HDAC se dirigen a la proteína no histona, algo importante para la biología del cáncer, incluyendo la proteína de choque térmico 90 (HSP90), la tubulina o la proteína supresora de tumores p53. Por lo tanto, el uso médico de los inhibidores de HDAC podría no restringirse a la terapia del cáncer, ya que se ha demostrado la eficacia en modelos animales para enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y neurodegeneración.
- 50
- 55 Los inhibidores de HDAC conocidos hasta la fecha pueden clasificarse de acuerdo con su estructura en cuatro categorías: 1) ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico y ácido valproico); 2) ácidos hidroxámicos (tricostatina A, SAHA y LBH-589); 3) péptidos cíclicos (desipéptido); y 4) benzamidas (MS-275 y MGCD-0103) (Sonia *et al.*, *International Journal of oncology* 33, 637-646, 2008). Estos muchos inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (SAHA, LBH-589 y MS-275, *etc.*) inhiben el crecimiento celular e inducen de manera eficaz la diferenciación celular y la apoptosis de varias células transformadas no solo en medios de cultivo, sino también en modelos animales. Marks *et al.*, *Curr Opin. Oncol.* 13, 477-483, 2001). Por lo tanto, se han evaluado inhibidores de HDAC tales como SAHA, LBH-589 y MS-275 en estudios clínicos con el fin de tratar diversos tipos de cáncer (Johnstone R. W., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 1, 287-299, 2002). Los compuestos representativos, actualmente conocidos como inhibidores de HDAC, incluyen SAHA (Patente de reedición de EE.UU. n.º 385069, Zolinza, Vorinostat), PXD101 (documento WO 02/30879, Belinostat) y LBH-589 (documento WO 02/22577, Panobinostat), que son compuestos de hidroxamato, y
- 60
- 65

MS-275 (Patente EP n.º 0847992 Entinostat) y MGCD0103 (documento WO 04/69823, Mocetinostat), que son compuestos de benzamida. Entre estos compuestos, SAHA se aprobó en octubre de 2006, y se ha usado como agente para el tratamiento del CTCL (linfoma cutáneo de linfocitos T), y sus indicaciones se han ampliado más, pero se sabe que SAHA es insuficiente en términos de eficacia y de efectos secundarios (Paul A. Marks *et al.*, *Cancer Res* 66, 5781-5789, 2006). Además, los inhibidores de HDAC del ácido hidroxámico se describen en el documento WO 2013/062344.

A pesar de que, hasta la fecha, se ha informado de muchos inhibidores de HDAC, ha habido una necesidad de inhibidores de HDAC eficaces que sean más eficaces y tengan menos efectos secundarios (*Mol Cancer Res*, 5, 981, 2007).

Divulgación de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de azaindol, en particular, nuevos derivados de azaindol que tengan actividad inhibidora de la histona desacetilasa (HDAC), estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar el uso de nuevos derivados de azaindol, y más particularmente, nuevos derivados de azaindol que tengan actividad inhibidora de la histona desacetilasa (HDAC), estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos, para la preparación de composiciones farmacéuticas, composiciones farmacéuticas que los contengan, composiciones farmacéuticas que los contengan para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades tumorales malignas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide o enfermedades neurodegenerativas.

Es otro objeto más de la presente descripción proporcionar métodos para la preparación de nuevos derivados de azaindol.

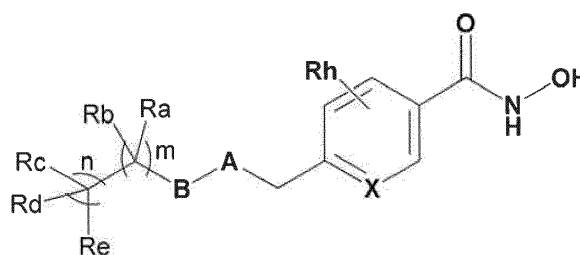
Solución del problema

Nuevos compuestos inhibidores de HDAC

Para lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona derivados de azaindol representados por la siguiente fórmula I, estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos.

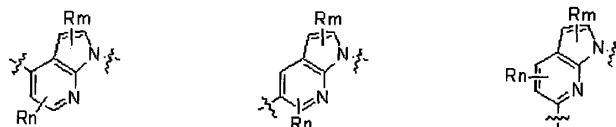
En una primera realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I es el siguiente:

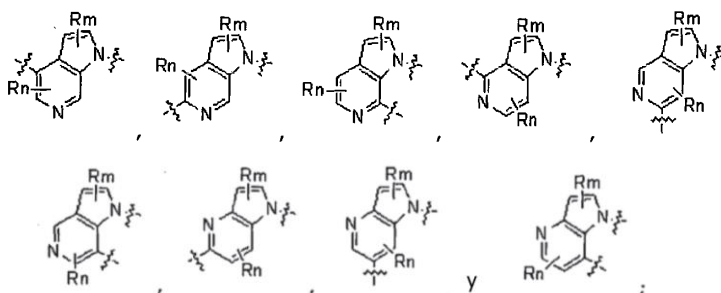
Fórmula I



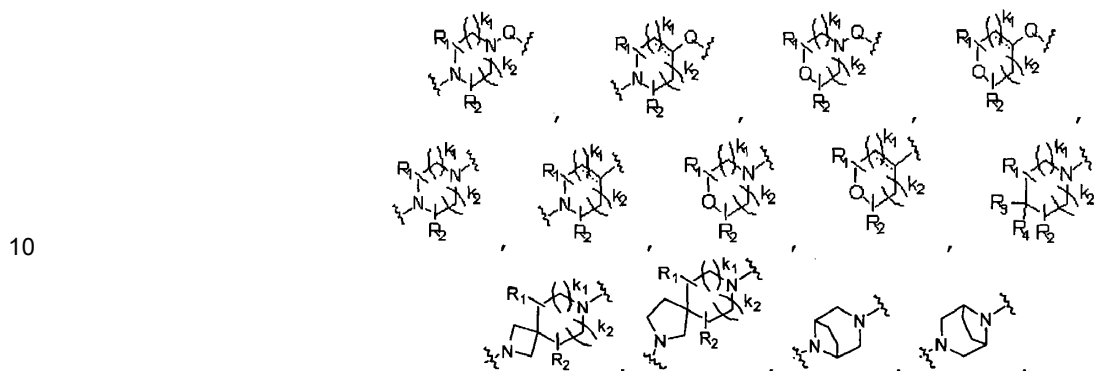
en la que

- X es C o N;
- Rh es hidrógeno, halógeno, -CF₃ o -alquilo C₁₋₅;
- A se selecciona del grupo que consiste en





5 Rm y Rn son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₁₂, pudiendo cada alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CN, -Oalquilo C₁₋₅ o -alquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos; B se selecciona del grupo que consiste en



10 arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₂ y cicloalqueno C₃₋₁₂, pudiendo cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₂ y cicloalqueno C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -alquilo C₁₋₅, -NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₅ o -CF₃ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos, e indicando la línea discontinua un enlace sencillo o doble;

15 Q es arilo, heteroarilo, -alquil C₁₋₅-arilo, -O-arilo, -NR₅-arilo, -alquil C₁₋₅-heteroarilo, -O-heteroarilo o -NR₅-heteroarilo, pudiendo cada arilo y heteroarilo estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -alquilo C₁₋₅, -NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₅, -CF₃, -Nhalquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂ o -NH₂SO₂alquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de carbono de los mismos;

20 R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₅, -NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₅ o -CF₃;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -alquilo C₁₋₅ o -NHCO(O)alquilo C₁₋₅;

R₅ es hidrógeno o -alquilo C₁₋₅;

25 k₁ y k₂ son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₅, -Oalquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₁₂, =O o -SO₂, siempre que si uno cualquiera de Ra y Rb es =O o -SO₂, el otro sea nulo, pudiendo cada -alquilo C₁₋₅ y -cicloalquilo C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CN, -Oalquilo C₁₋₅ o -alquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos;

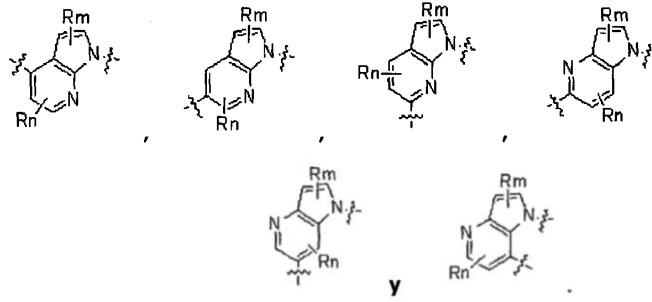
m es 0, 1 o 2;

30 Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, =O, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₁₂, -CO(O)alquilo C₁₋₅, -alquil C₁₋₅-OH, arilo o heteroarilo, o se unen entre sí formando -cicloalquilo C₃₋₁₂, siempre que si uno cualquiera de Rc y Rd es =O, el otro sea nulo, pudiendo cada arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CF₃, -alquilo C₁₋₅ o -Oalquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos;

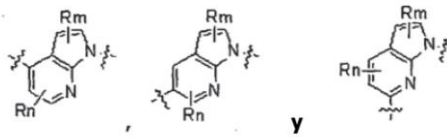
35 n es 0, 1 o 2; y

40 Re es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -perfluoralquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₅, -Oalquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂, -cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, heteroarilo, -OH, -COOH, -NH₂, -Nhalquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂ o nulo, pudiendo cada -alquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂, -cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo y heteroarilo estar independientemente sustituidos o no sustituido con halógeno, -CN, -CF₃, -Oalquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -CO(O)alquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂, -alquil C₁₋₅-heterocicloalquilo C₂₋₁₂ o heteroarilo en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos.

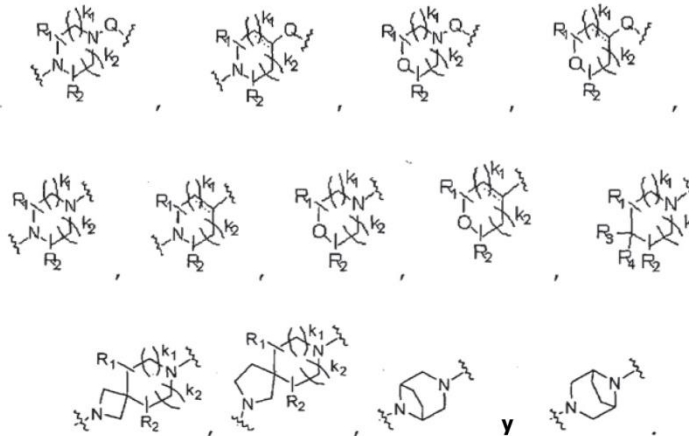
En otra realización de la presente invención, A de la fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en



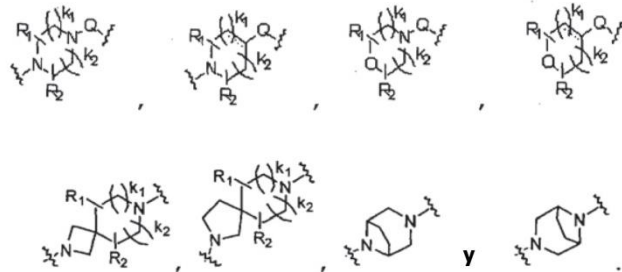
5 En una realización preferida de la presente invención, A de la fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en



10 En otra realización más de la presente invención, B de la fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en



15 En una realización preferida de la presente invención, B de la fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en

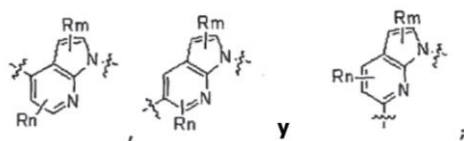


20 En otra realización más de la presente invención,

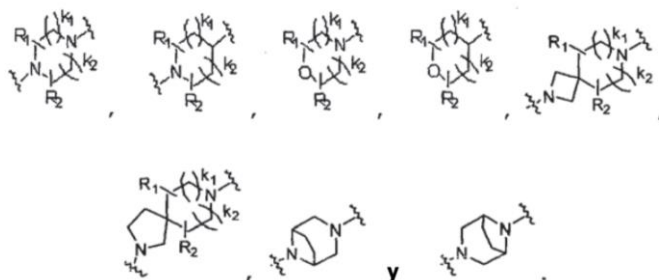
X es C;

Rh es hidrógeno;

A se selecciona del grupo que consiste en



y
B se selecciona del grupo que consiste en



5

En otra realización más de la presente invención,
Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₅;
m es 0 o 1;

10 Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₅, o se unen entre sí formando -cicloalquilo C₃₋₁₂;
n es 0 o 1; y

Re es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -alquilo C₁₋₅, -OH, arilo o heteroarilo, pudiendo cada arilo o heteroarilo estar
independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CF₃, -Oalquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂ o -alquil
C₁₋₅-heterocicloalquilo C₂₋₁₂ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos.

15 En la presente invención, arilo es preferentemente fenilo sustituido o no sustituido; heteroarilo es piridina, pirimidina,
quinolina, pirazina, piridazina, pirrol o pirazol sustituidos o no sustituidos; cicloalquilo C₃₋₁₂ es ciclopropilo, ciclobutilo
o ciclohexeno sustituidos o no sustituidos; y heterocicloalquilo C₃₋₁₂ es piperidina, morfolina, piperazina o indazol
sustituidos o no sustituidos, pero los compuestos de la presente invención no se limitan a estos ejemplos.

20 En otra realización más, el compuesto de fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en los compuestos
mostrados en las siguientes Tablas 1 a 15.

[Tabla 1]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
103		223	
104		224	
124		225	
125		617	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
212		618	

[Tabla 2]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
629		645	
630		647	
635		648	
636		649	
642		650	

[Tabla 3]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
656		686	
657		687	

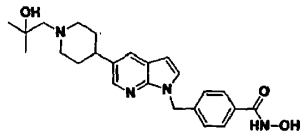
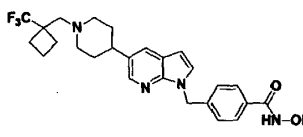
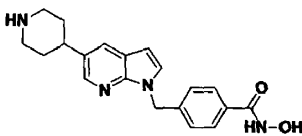
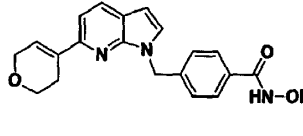
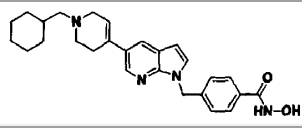
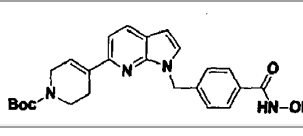
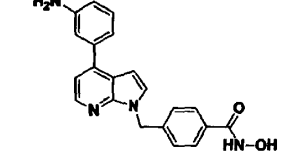
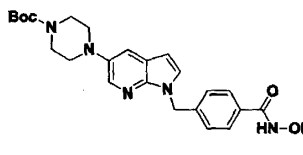
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
658		688	
659		689	
685		690	

[Tabla 4]

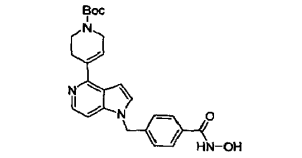
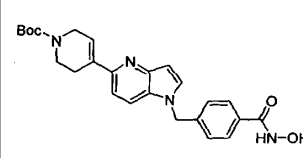
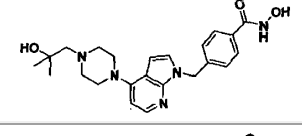
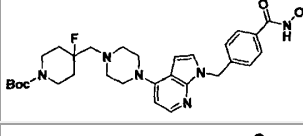
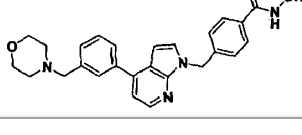
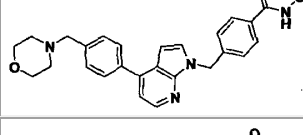
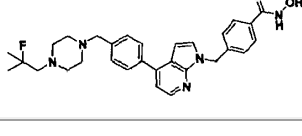
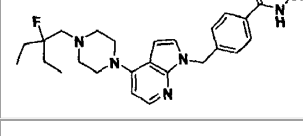
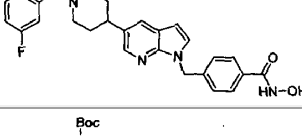
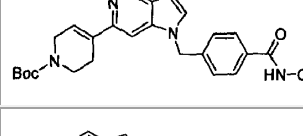
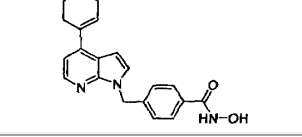
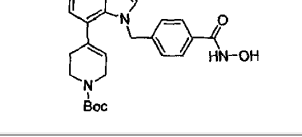
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
691		701	
692		702	
693		703	
694		704	
700		705	

[Tabla 5]

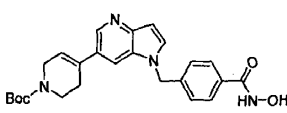
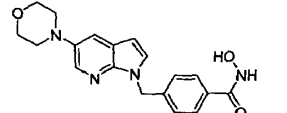
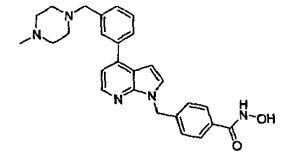
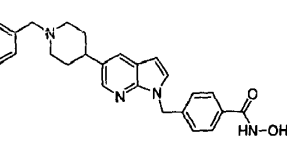
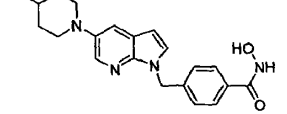
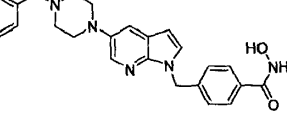
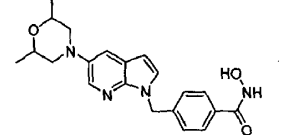
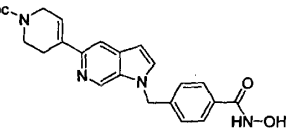
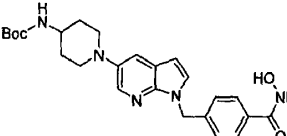
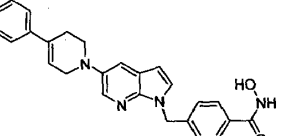
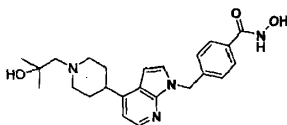
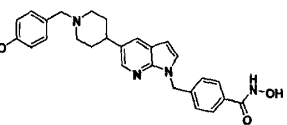
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
706		723	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
714		724	
715		743	
721		744	
722		746	

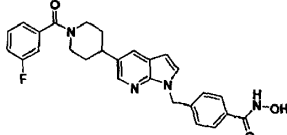
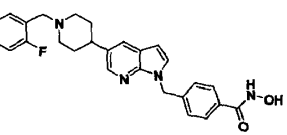
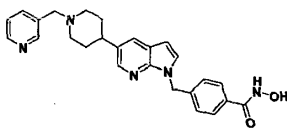
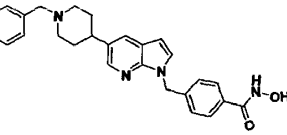
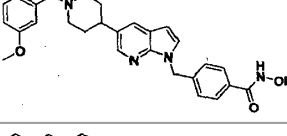
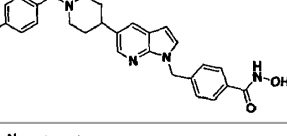
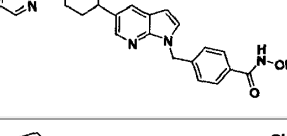
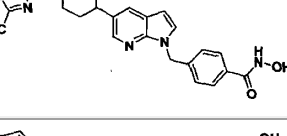
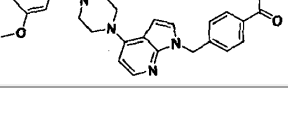
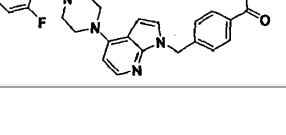
[Tabla 6]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
757		758	
759		760	
761		762	
763		764	
781		783	
784		785	

[Tabla 7]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
786		787	
799		804	
805		806	
807		808	
809		810	
812		830	

[Tabla 8]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
831		839	
840		841	
842		843	
844		845	
846		847	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
848		849	

[Tabla 9]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
850		851	
852		853	
854		855	
856		857	
858		859	
860		861	

[Tabla 10]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
862		863	
864		865	
866		867	

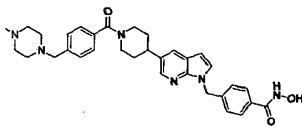
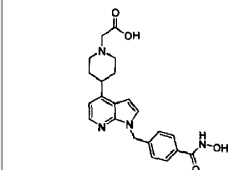
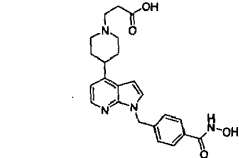
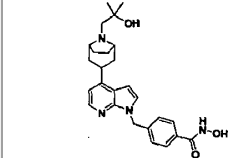
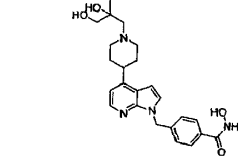
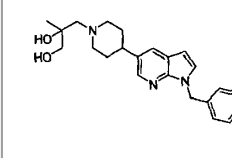
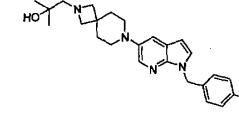
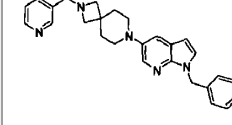
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
868		869	
870		871	
872		873	

[Tabla 11]

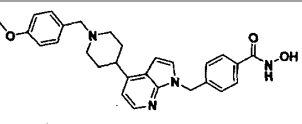
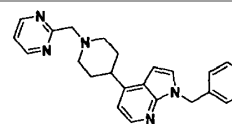
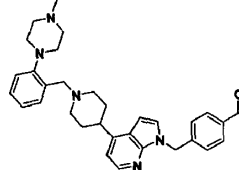
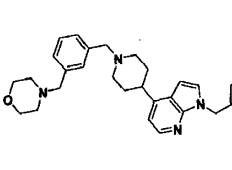
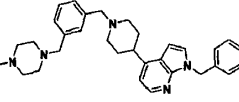
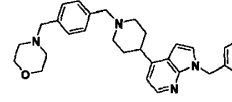
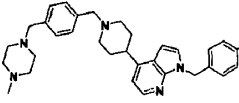
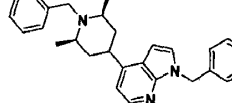
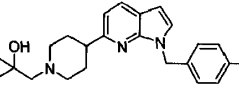
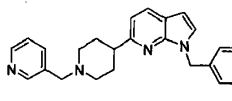
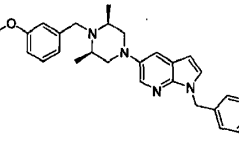
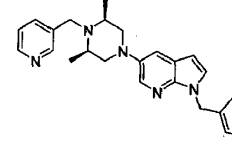
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
874		875	
876		877	
878		879	
880		881	
882		883	
884		885	

[Tabla 12]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
886		895	
896		897	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
898		917	
927		930	
945		946	
956		957	

[Tabla 13]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
959		966	
984		985	
986		987	
988		990	
991		992	
1003		1004	

[Tabla 14]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1005		1014	
1015		1017	
1018		1019	
1020		1021	
1022		1023	
1024		1025	

[Tabla 15]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1028		1098	
1101		1125	
1126			

5 En otra realización más de la presente invención, el compuesto de fórmula I preferentemente se selecciona del grupo que consiste en los compuestos mostrados en las siguientes Tablas 16 a 19.

[Tabla 16]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
223		224	
225		618	
635		636	
642		704	
705		706	
714		724	

[Tabla 17]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
781		806	
830		840	
841		842	
843		844	
846		848	

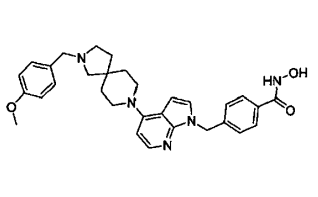
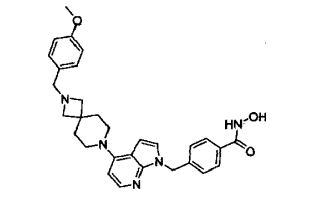
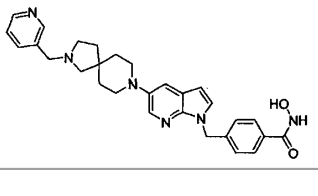
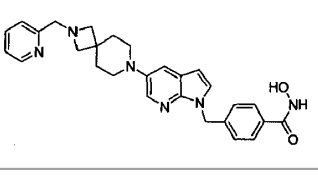
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
851		852	

[Tabla 18]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
853		857	
862		863	
864		865	
878		879	
881		882	
883		957	

[Tabla 19]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
959		984	
985		986	
990		1017	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1021		1023	
1101		1126	

En la presente invención, el compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo, pueden ser cristalinos o amorfos, y la presente invención abarca estos compuestos cristalinos y/o amorfos.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos o sales de metales, que se usan, en general, en la preparación de medicamentos. Los "ácidos inorgánicos" incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los "ácidos orgánicos" incluye ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-morfolinietanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-nitrobenzenosulfónico, ácido hidroxio-O-sulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido galacturónico, ácido embólico, ácido glutámico, ácido aspártico, sal de adipato, sal de camsilato o sal de besilato. Los "metales" incluyen sodio, potasio, calcio, magnesio y similares.

15 En la presente invención, un disolvente "solvato" significa cualquier disolvente convencional que se usa en la preparación de compuestos orgánicos. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-acetato, acetona, ácido acético, anisol, tetrahidrofurano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de *n*-butilo, dimetilsulfóxido, pentano, heptano y similares, pero los solvatos de la presente invención no se limitan a estos ejemplos.

20 En la presente invención, el "hidrato" y el "solvato" pueden estar contenidos en una cantidad de 0,25-10 moles, por ejemplo, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 o 5 moles, por mol del compuesto de fórmula I, pero el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

25 En la presente invención, "isómero" se refiere a estereoisómeros.

Composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto inhibidor de HDAC

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 El vehículo puede ser cualquier vehículo general en la técnica. Los ejemplos del vehículo incluyen, pero sin limitación, azúcar, almidón, celulosa microcristalina, lactosa (hidrato de lactosa), glucosa, D-manitol, alginato, una sal de metal alcalinotérreo, arcilla, polietilenglicol, hidrogenofosfato de calcio anhidro y mezclas de los mismos.

40 En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede contener aditivos tales como un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente de ajuste del pH o un antioxidante.

Los ejemplos del aglutinante incluyen, pero sin limitación, almidón, celulosa microcristalina, sílice altamente dispersiva, manitol, D-manitol, sacarosa, hidrato de lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (povidona), un copolímero de polivinilpirrolidona (copovidona), hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, goma natural, goma sintética, copovidona, gelatina y mezclas de los mismos.

45 Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidones o almidones modificados tales como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado; arcillas tales como bentonita, montmorillonita y veegum; celulosas tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa; alginas tales como alginato de sodio y ácido algínico; celulosas reticuladas tales como croscarmelosa sódica; gomas

tales como goma guar y goma xantana; polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona); agentes efervescentes tales como bicarbonato de sodio y ácido cítrico; y mezclas de los mismos.

5 Los ejemplos del lubricante incluyen, pero sin limitación, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, benzoato de sodio, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitestearato de glicerilo, dióxido de silicio coloidal y mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen, pero sin limitación, agentes acidificantes tales como ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, eterato de sodio, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido cítrico, y agentes basificantes tales como carbonato de calcio precipitado, amoníaco acuoso, meglumina, carbonato de sodio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, citrato de sodio y fosfato de calcio tribásico.

15 Los ejemplos del antioxidante incluyen, pero sin limitación, dibutilhidroxi-tolueno, hidroxianisol butilado, acetato de tocoferol, tocoferol, galato de propilo, hidrógenosulfito de sodio y piro-sulfito de sodio. Los ejemplos del solubilizante en un compartimiento de liberación inmediata de la presente invención incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán (tal como polisorbato), docusato de sodio y poloxámero.

20 La composición farmacéutica de la presente invención presenta el efecto de inhibir la actividad de HDAC, y puede usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de HDAC.

Las enfermedades asociadas con la actividad de HDAC incluyen enfermedades tumorales malignas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y enfermedades neurodegenerativas.

25 Uso de los compuestos de Fórmula I

La presente invención también proporciona una composición que comprende el compuesto de Fórmula I como un principio activo para su uso en el tratamiento o en la prevención de enfermedades tumorales malignas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide o enfermedades neurodegenerativas.

30 La composición que es para su uso en el tratamiento o en la prevención de enfermedades tumorales malignas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide o enfermedades neurodegenerativas de la presente invención pretende incluir la composición farmacéutica descrita en la memoria descriptiva.

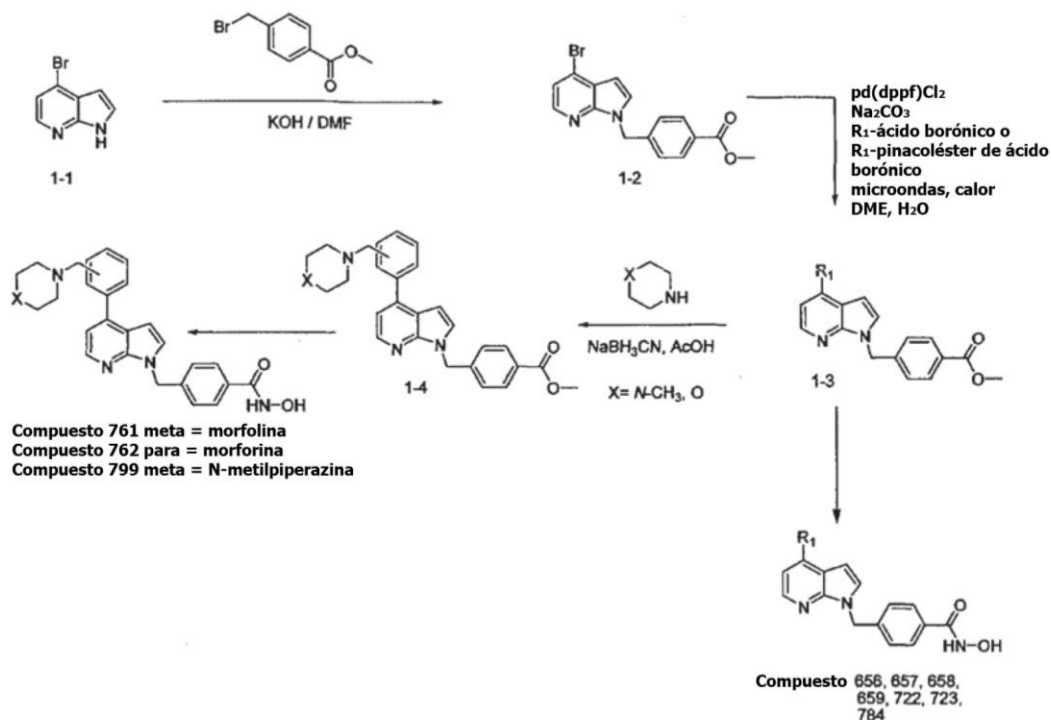
35 Método para preparar un nuevo compuesto inhibidor de HDAC

El compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención puede prepararse de acuerdo con los métodos desvelados en diversas publicaciones (patente de EE.UU. n° 8.466.161 y documento WO2011/011186), pero no se limita a los mismos.

40 De aquí en adelante, se describirá en detalle un método para preparar el compuesto de fórmula I con referencia a los siguientes esquemas de reacción.

45

Esquema de reacción 1

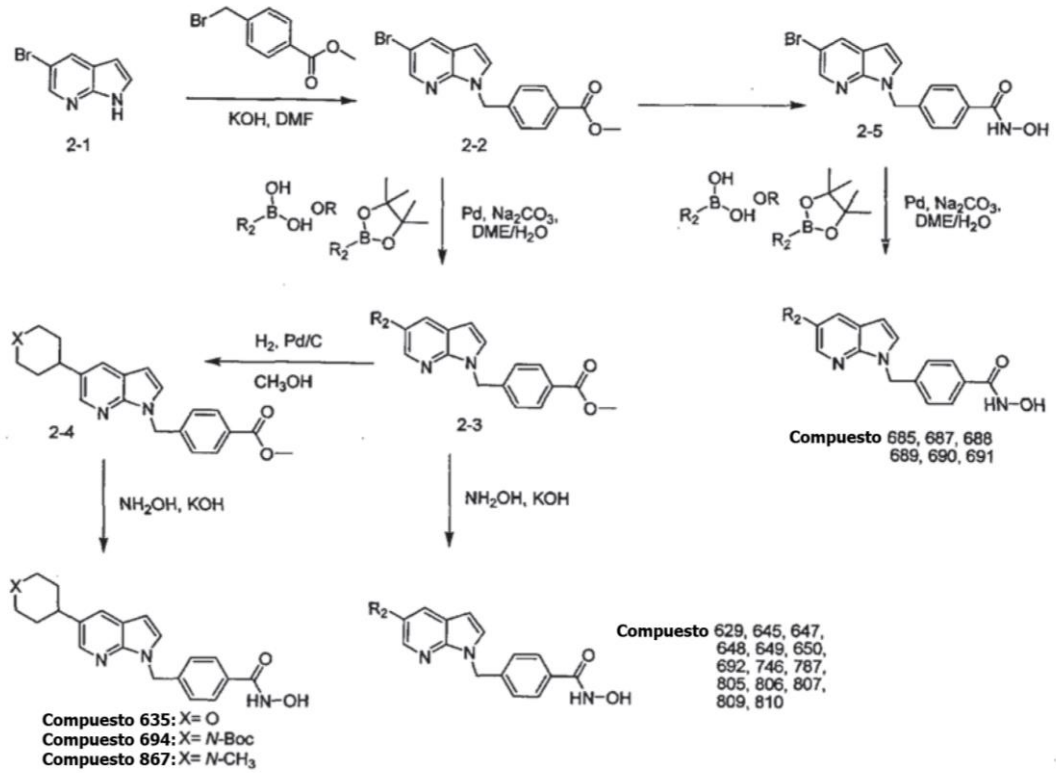


Compuesto	R ₁	Compuesto	R ₁
656		657	
658		659	
722		723	
784			

5 Como se muestra en el esquema de reacción 1 anterior, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 1-1 con 4-(bromometil)benzoato de metilo a la temperatura normal para sintetizarse un compuesto de fórmula 1-2, que después se somete a una reacción de Suzuki con ácido borónico o éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 1-3 que tiene un sustituyente R, introducido en el mismo. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 1-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 656, 657, 658, 659, 722, 723 y 784.

15 Además, el compuesto de fórmula 1-3 puede someterse a aminación reductora para sintetizarse un compuesto de fórmula 1-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 1-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 761, 762 y 799.

Esquema de reacción 2



Compuesto	R ₂	Compuesto	R ₂
629		645	
647		648	
649		650	
685		687	
688		689	
690		691	
692		746	
787		805	
806		807	
809		810	

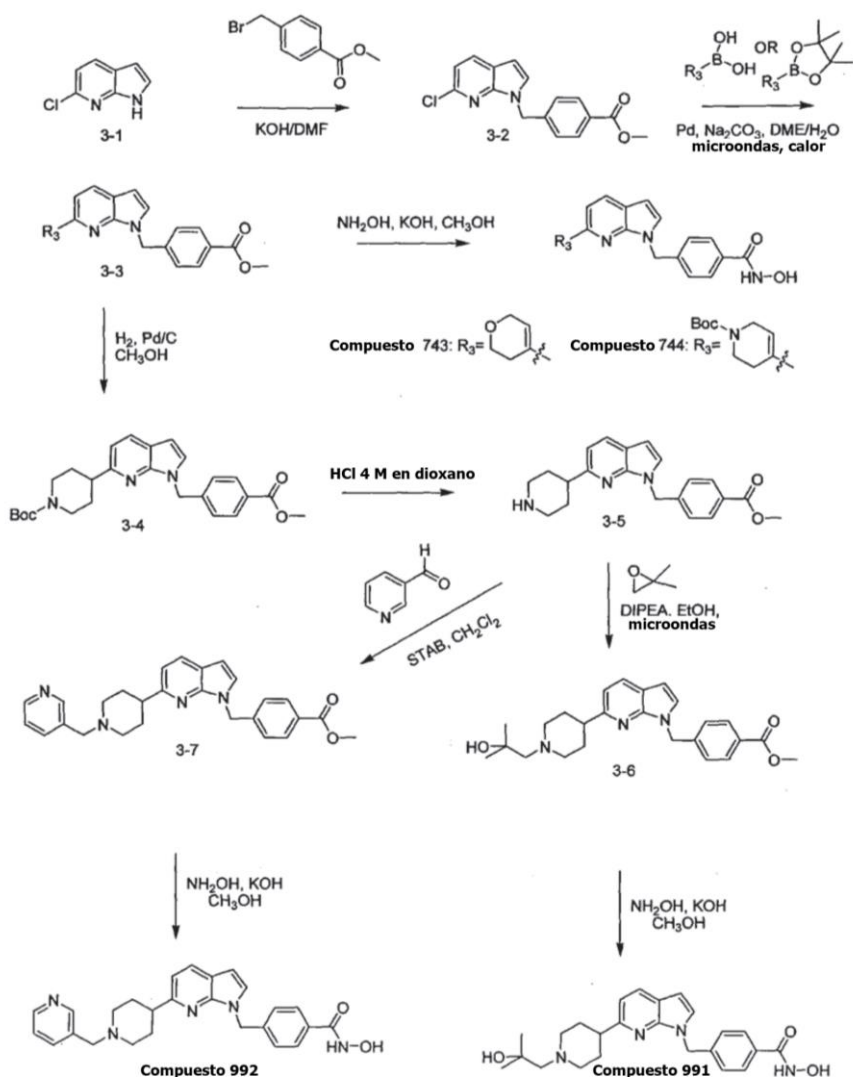
Como se muestra en el esquema de reacción 2, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 2-1 con 4-(bromometil)benzoato de metilo a la temperatura normal para sintetizarse un compuesto de fórmula 2-2. Se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 2-2, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente para sintetizarse un compuesto de fórmula 2-5. Finalmente, se introduce el sustituyente R₂ en el compuesto de fórmula 2-5 mediante una reacción de Suzuki con ácido borónico o éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose así los compuestos finales 685, 687, 688, 689, 690 y 691.

Además, el sustituyente R₂ puede introducirse en el compuesto de fórmula 2-2 mediante una reacción de Suzuki con ácido borónico o éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 2-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 2-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 629, 645, 647, 648, 649, 650, 692 y 746.

Además, el sustituyente R₂ puede introducirse en el compuesto de fórmula 2-2 mediante una reacción de Buchwald con amina secundaria, sintetizándose así un compuesto de fórmula 2-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 2-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 787, 805, 806, 807, 809 y 810.

Además, el compuesto de fórmula 2-3 se puede hidrogenar en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 2-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 2-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 635, 694 y 867.

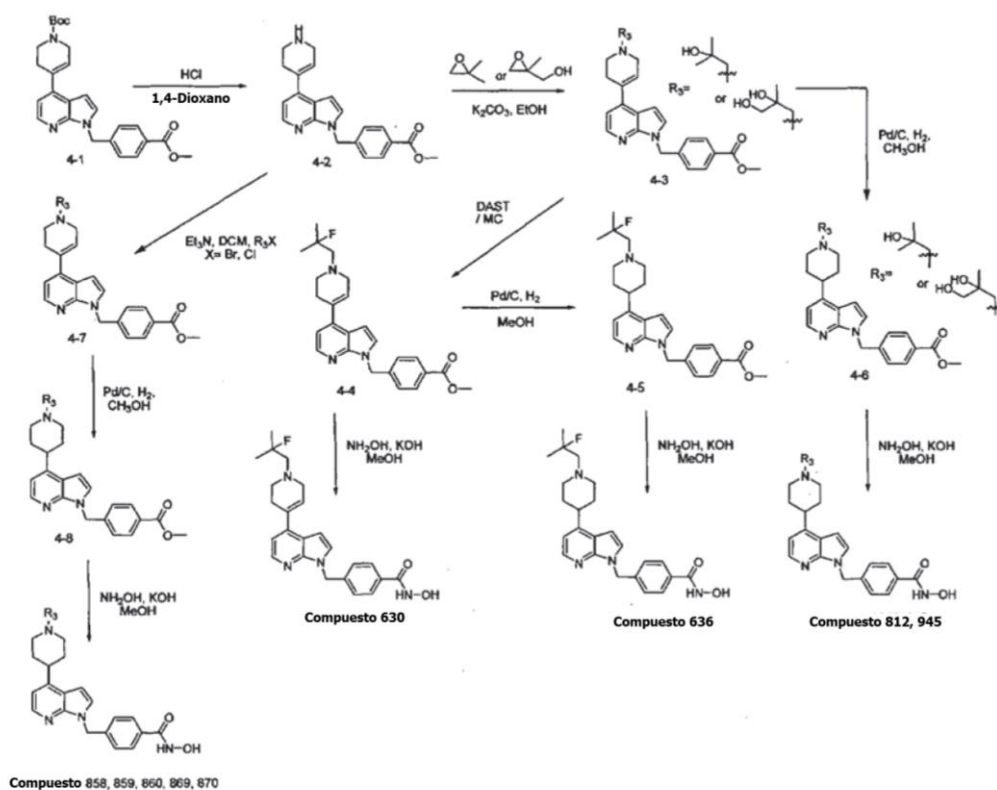
Esquema de reacción 3



En el esquema de reacción 3, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 3-1 con 4-(bromometil)benzoato a la temperatura normal para sintetizarse un compuesto de fórmula 3-2. Se introduce el sustituyente R₃ en el compuesto de fórmula 3-2 mediante una reacción de Suzuki con ácido borónico o éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 3-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 3-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 743 y 744.

Además, se puede hidrogenar un compuesto de fórmula 3-3 en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 3-4. El compuesto de fórmula 3-4 se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico 4 M para sintetizarse un compuesto de fórmula 3-5, que luego se somete a una aminación reductora con aldehído de nicotina o se hace reaccionar con oxirano usando microondas, respectivamente, sintetizándose así los compuestos de fórmulas 3-7 y 3-6. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina a cada uno de los compuestos de fórmulas 3-7 y 3-6, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 991 y 992.

Esquema de reacción 4



Compuesto	R ₃	Compuesto	R ₃
812		858	
859		860	
869		870	
945			

20 Como se muestra en el esquema de reacción 4 anterior, se retira el grupo protector de amino (Boc) de un compuesto de fórmula 4-1 para sintetizarse un compuesto de fórmula 4-2, que se hace reaccionar luego con un

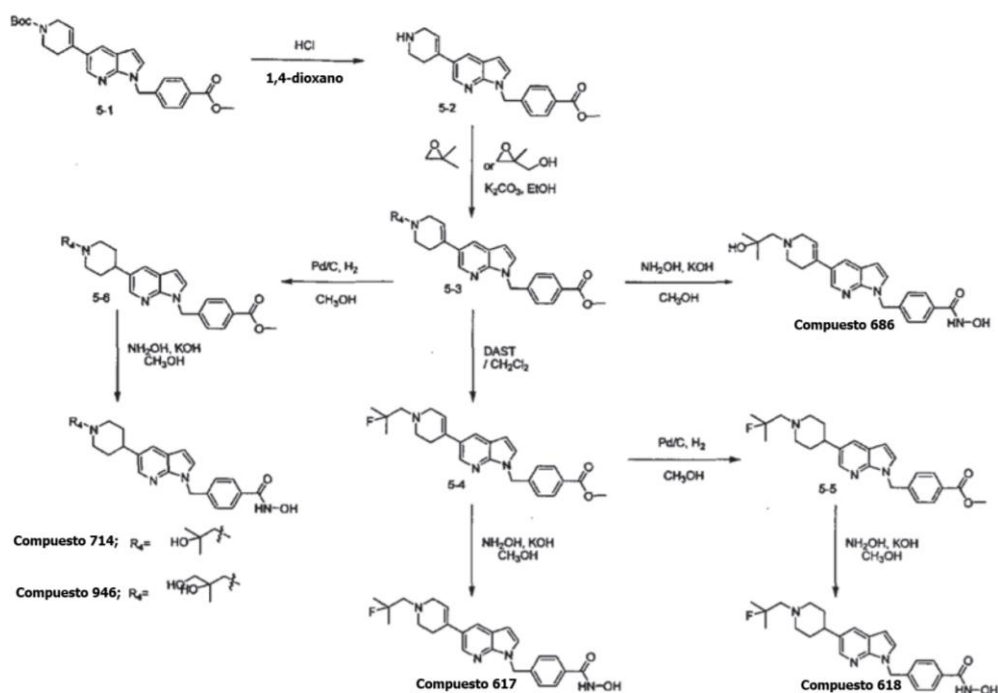
compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 4-3. Se sustituye el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 4-3 con flúor para sintetizarse un compuesto de fórmula 4-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol y clorhidrato de hidroxilamina al compuesto de fórmula 4-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 630.

Además, el compuesto de fórmula 4-4 se puede hidrogenar en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 4-5. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 4-5, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 636.

Además, el compuesto de fórmula 4-3 se puede hidrogenar en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 4-6. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 4-6, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 812 y 945.

Además, el compuesto de fórmula 4-2 se puede someter a alquilación o acilación para sintetizarse un compuesto de fórmula 4-7, que después se hidrogena en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 4-8. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 4-8, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 858, 859, 860, 869 y 870.

Esquema de reacción 5



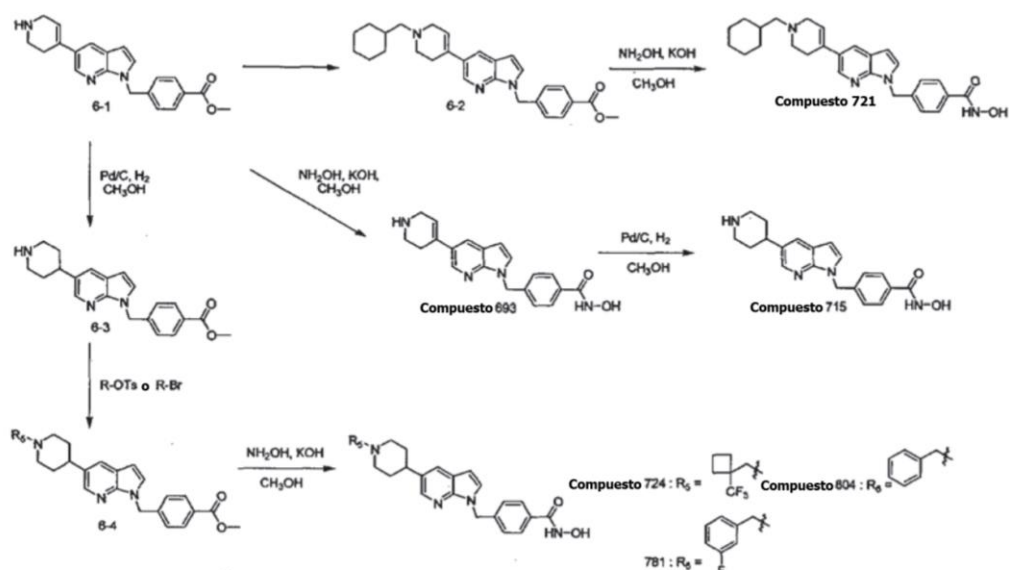
Como se muestra en el esquema de reacción 5 anterior, se retira el grupo protector de amino (Boc) de un compuesto de fórmula 5-1 para sintetizarse un compuesto de fórmula 5-2, que se hace reaccionar luego con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 5-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 5-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 686.

Además, se puede hidrogenar el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 5-3 en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 5-6. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 5-6, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 714 y 946.

Además, se puede sustituir el compuesto de fórmula 5-3 con flúor para sintetizarse un compuesto de fórmula 5-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 5-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 617.

Además, se puede hidrogenar el compuesto de fórmula 5-4 en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 5-5. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 5-5, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 618.

Esquema de reacción 6

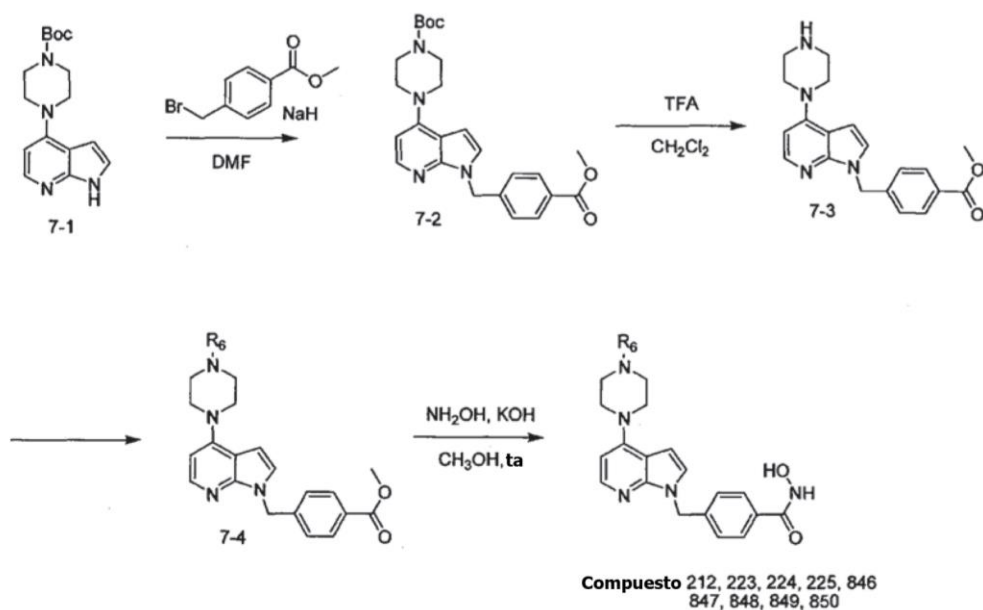


5 Como se muestra en el esquema de reacción 6 anterior, se introduce un sustituyente en un compuesto de fórmula 6-1 para sintetizarse un compuesto de fórmula 6-2. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 6-2 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 721.

10 Además, se pueden hidrogenar el compuesto de fórmula 6-1 en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 6-3, y se introduce un sustituyente en el compuesto de fórmula 6-3 para sintetizarse un compuesto de fórmula 6-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 6-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 724, 781 y 804.

15 Además, se pueden añadir hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 6-1, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente para sintetizarse el compuesto 693 de fórmula 6-5. El compuesto de fórmula 693 se puede hidrogenar en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 715.

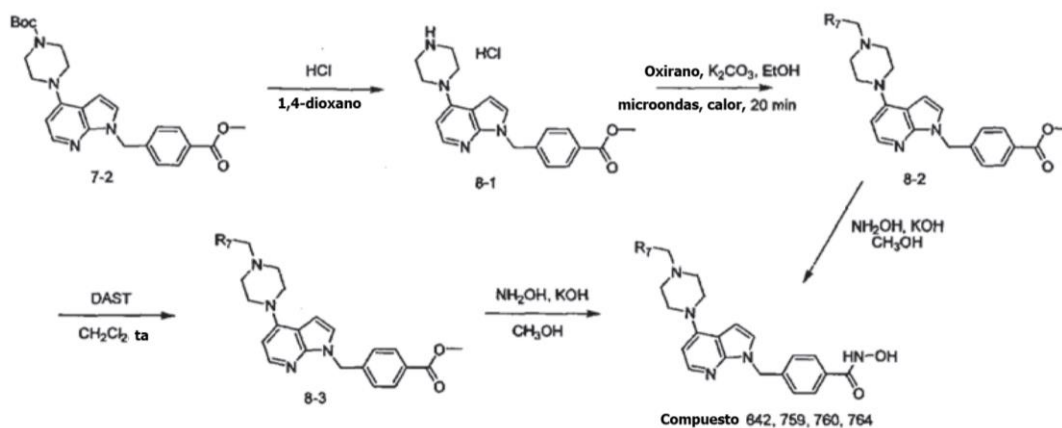
Esquema de reacción 7



Compuesto	R ₆	Compuesto	R ₆
212		223	
224		225	
846		847	
848		849	
850			

5 Como se muestra en el esquema de reacción 7 anterior, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 7-1 con 4-(bromometil)benzoato de metilo a la temperatura normal para sintetizarse un compuesto de fórmula 7-2, que luego se desprotege, sintetizándose así un compuesto de fórmula 7-3. A continuación, se introduce R₆ en el compuesto de fórmula 7-3, ya sea sometiendo el compuesto 7-3 a una aminación reductora a 40~60 °C o a temperatura normal, o mediante la reacción de sustitución del compuesto 7-3 con R₆-X, obteniéndose así un compuesto de fórmula 7-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 7-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 212, 223, 224, 225, 846, 847, 848, 849 y 850.

Esquema de reacción 8



15

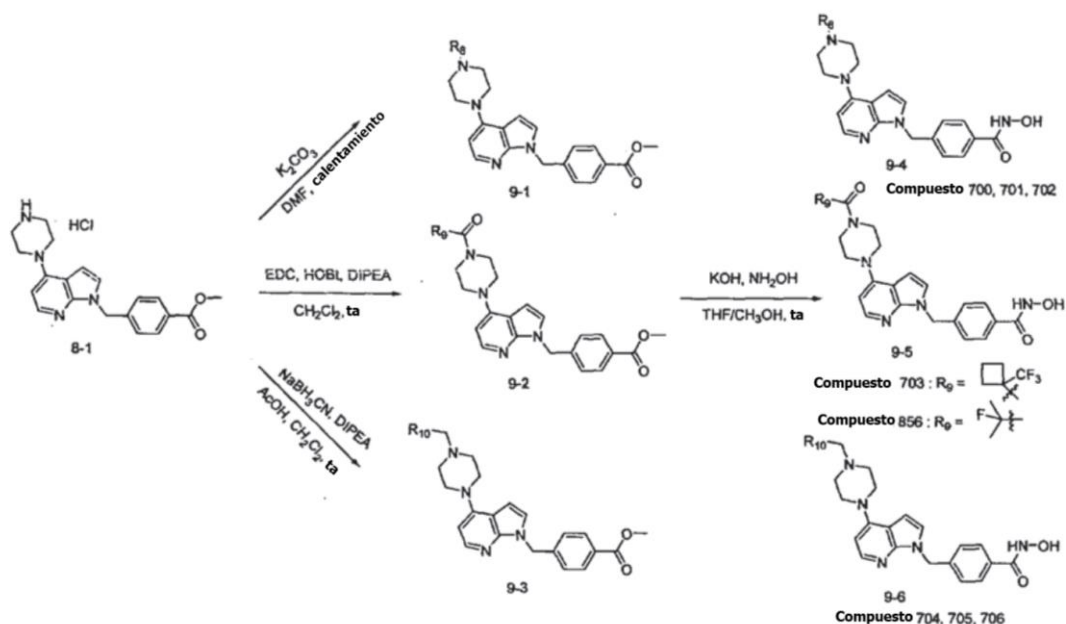
Compuesto	R ₇	Compuesto	R ₇
642		759	
760		764	

20 Como se muestra en el esquema de reacción 8 anterior, se retira el grupo protector amino (Boc) del compuesto 7-2 obtenido mediante el esquema de reacción 7, obteniéndose un compuesto de fórmula 8-1, que luego se hace reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 8-2. El compuesto de fórmula 8-2 se hace reaccionar con hidróxido de potasio (KOH), metol e hidroxilamina para sintetizarse el compuesto final 759.

Además, se puede sustituir el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 8-2 con flúor para sintetizarse un compuesto de 8-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 8-3 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 642, 760 y 764.

5

Esquema de reacción 9

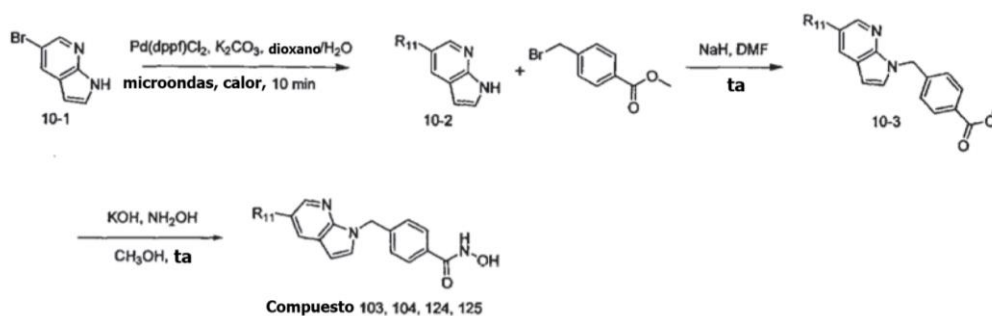


Compuesto	R ₈	Compuesto	R ₁₀
700		704	
701		705	
702		706	

10 Como se muestra en el esquema de reacción 9 anterior, el compuesto de fórmula 8-1 obtenido mediante el esquema de reacción 8 se hace reaccionar con R₈X para sintetizarse un compuesto de fórmula 9-1, se somete a un acoplamiento de amida con ácido carboxílico para sintetizarse un compuesto de fórmula 9-2 o se somete a una aminación reductora con aldehído para sintetizarse un compuesto de fórmula 9-3, respectivamente. A continuación, se hacen reaccionar los compuestos de fórmulas 9-1, 9-2 y 9-3 con hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina para sintetizarse los compuestos 700, 701 y 702 de fórmula 9-4, los compuestos 703 y 856 de fórmula 9-5 y los compuestos 704, 705 y 706 de fórmula 9-6, respectivamente.

15

Esquema de reacción 10



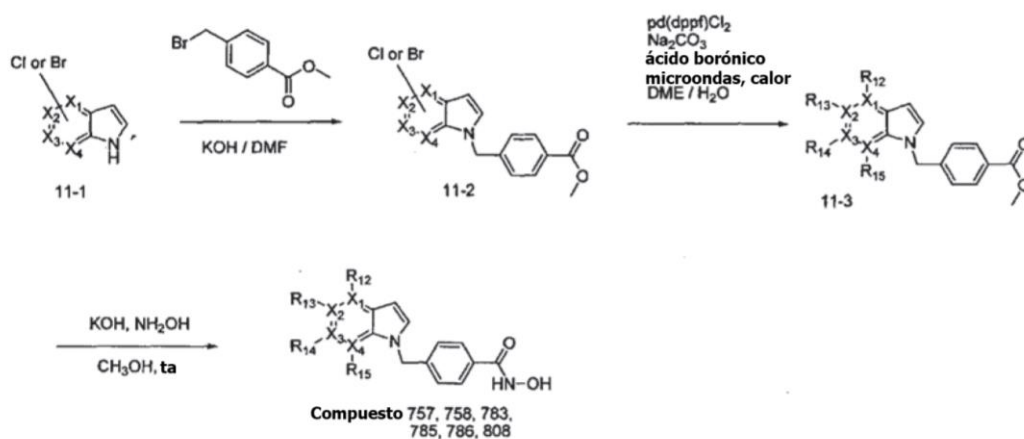
5

Compuesto	R ₁₁	Compuesto	R ₁₁
103		104	
124		125	

Como se muestra en el esquema de reacción 10 anterior, se somete un compuesto de fórmula 10-1 a una reacción de Suzuki con ácido borónico o éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose de ese modo un compuesto de fórmula 10-2 que tiene sustituyente R₁₁ introducido en el mismo. A continuación, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 10-2 con 4-(bromometil)benzoato de metilo a temperatura normal para sintetizarse un compuesto de fórmula 10-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 10-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 103, 104, 124 y 125.

15

Esquema de reacción 11

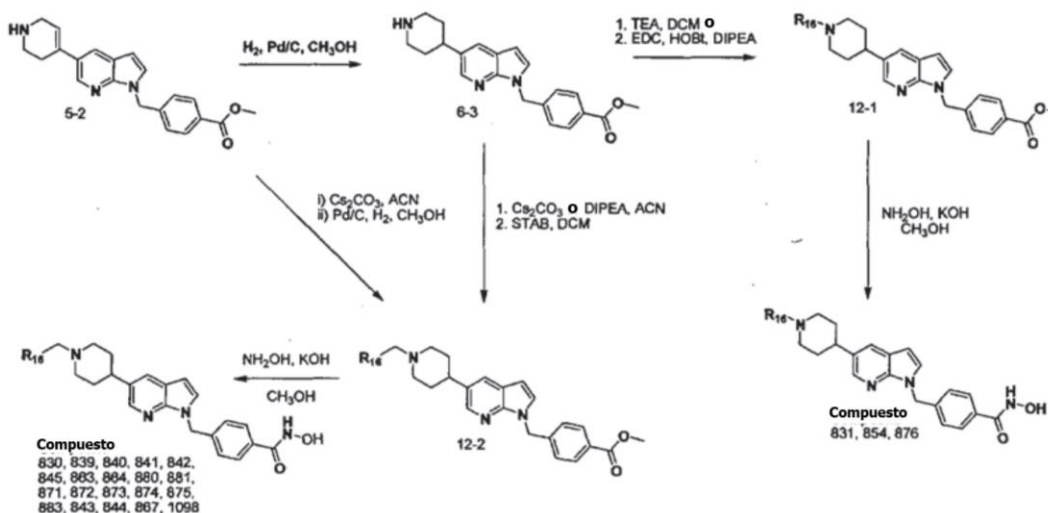


757	X _{1,3,4} = C	X ₂ = N	R _{14,15} = H	R ₁₂ =
758	X _{2,3,4} = C	X ₁ = N	R _{14,15} = H	R ₁₃ =
783	X _{1,3,4} = C	X ₂ = N	R _{12,15} = H	R ₁₄ =

785	X _{1,3,4} = C	X ₂ = N	R _{12,14} = H	R ₁₅ =	
786	X _{2,3,4} = C	X ₁ = N	R _{13,15} = H	R ₁₄ =	
808	X _{1,2,4} = C	X ₃ = N	R _{12,15} = H	R ₁₃ =	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 11 anterior, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 11-1 con 4-(bromometil)benzoato de metilo para sintetizarse un compuesto de fórmula 11-2. Luego, se introduce el sustituyente R₁₂, R₁₃, R₁₄ o R₁₅ en el compuesto de fórmula 11-2 mediante una reacción de Suzuki con ácido borónico o éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose así el compuesto de fórmula 11-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 11-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 757, 758, 783, 785, 786 y 808.

10 Esquema de reacción 12



Compuesto	R ₁₆	Compuesto	R ₁₆
830		831	
839		840	
841		842	
843		844	
845		854	
863		864	
871		872	

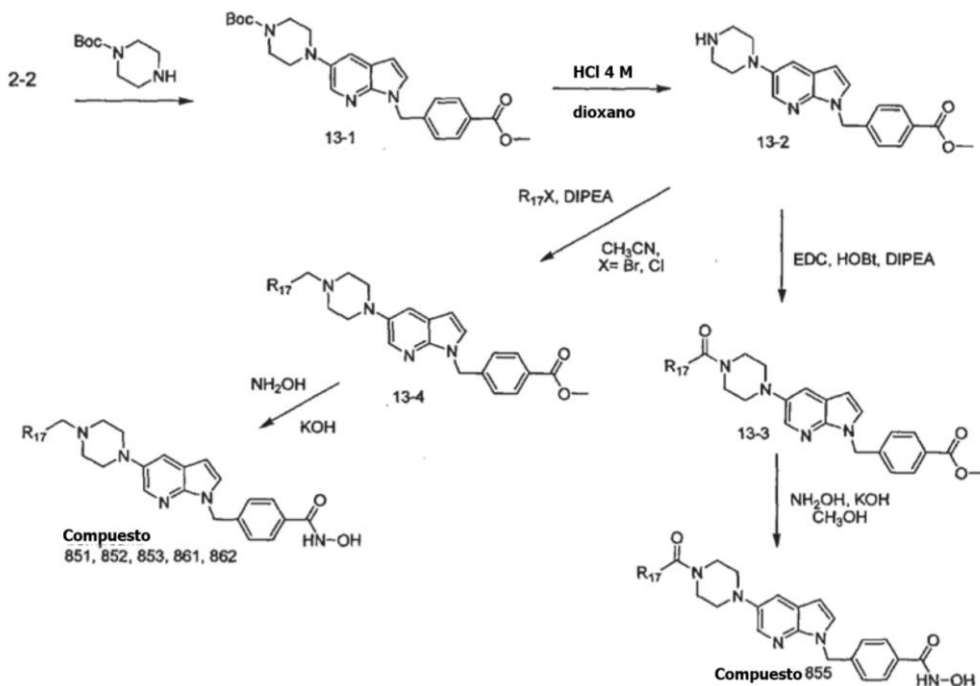
Compuesto	R ₁₆	Compuesto	R ₁₆
873		874	
875		876	
880		881	
883		1098	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 12 anterior, se hidrogena un compuesto de fórmula 5-2 en presencia de Pd/C para sintetizarse un compuesto de fórmula 6-3, que después se sometió a acilación, sulfonilación y a acoplamiento de amida con ácido carboxílico, sintetizándose así un compuesto de fórmula 12-1 que tiene R₁₆ introducido en el mismo. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 12-1, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 831, 854 y 876.

10 Además, el compuesto de fórmula 6-3 puede someterse a aminación reductora o hacerse reaccionar con R₁₆-CH₂-X, obteniéndose un compuesto de fórmula 12-2. El compuesto de fórmula 12-2 también puede obtenerse mediante la reacción de un compuesto de 5-2 con R₁₆-CH₂-X, seguido de hidrogenación. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 12-2 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 830, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 863, 864, 871, 872, 873, 874, 875, 880, 881, 883 y 1098.

15

Esquema de reacción 13



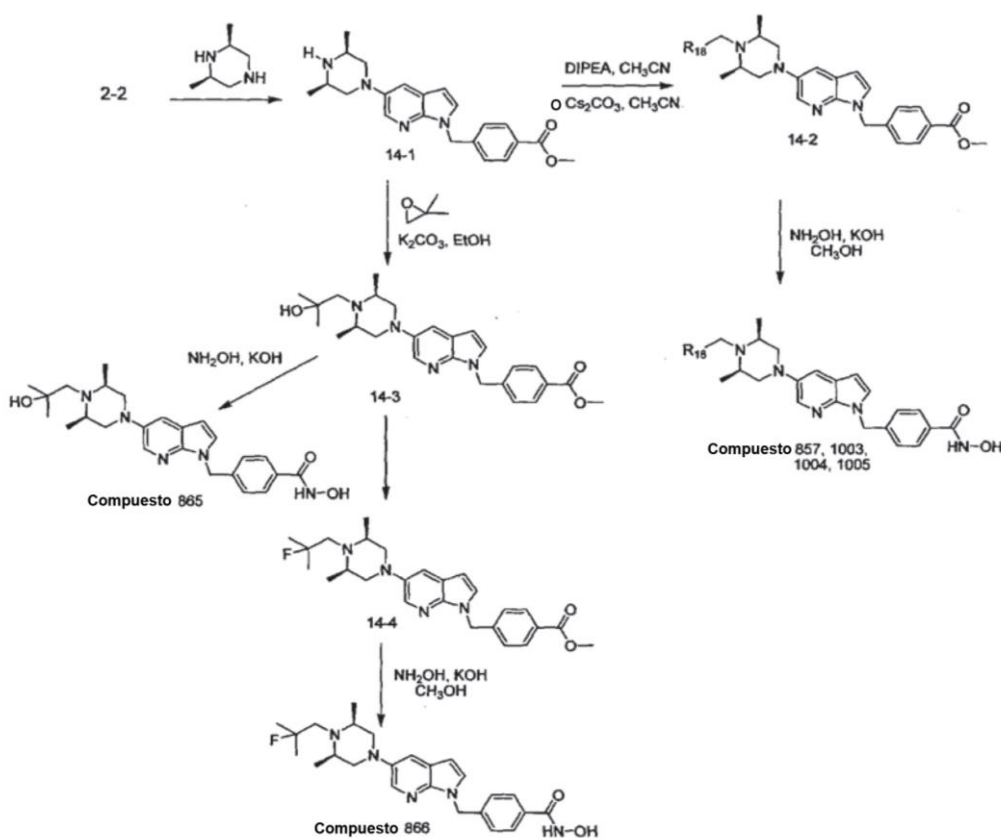
Compuesto	R ₁₇	Compuesto	R ₁₇
851		852	

Compuesto	R ₁₇	Compuesto	R ₁₇
853		855	
861		862	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 13 anterior, el compuesto de fórmula 2-2, obtenido mediante el esquema de reacción 2 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con amina secundaria, obteniéndose un compuesto de fórmula 13-1, que se trata después con ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), y luego se hace reaccionar con R₁₇-CH₂-X, sintetizándose así un compuesto de fórmula 13-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 13-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 851, 852, 853, 861 y 862.

10 Además, se puede someter un compuesto de fórmula 13-2 al acoplamiento de amida con el ácido carboxílico, sintetizándose un compuesto de fórmula 13-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 13-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 855.

15 Esquema de reacción 14



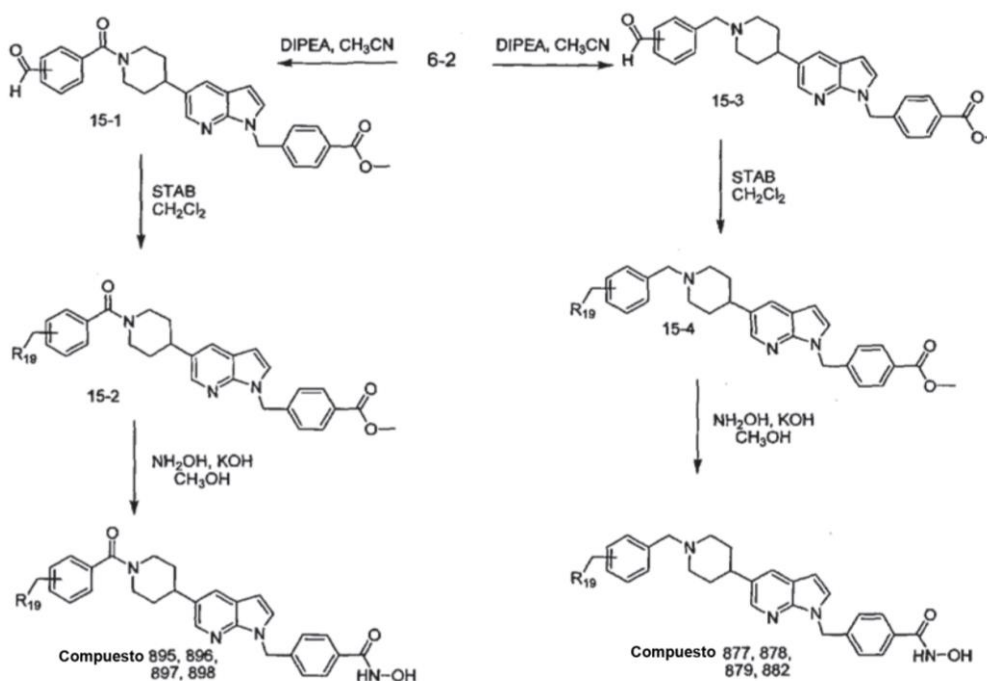
Compuesto	R ₁₈	Compuesto	R ₁₈
857		1003	
1004		1005	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 14 anterior, el compuesto de fórmula 2-2, obtenido mediante el esquema de reacción 2 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con una amina secundaria, sintetizándose un compuesto de fórmula 14-1, que luego se hace reaccionar con R₁₈-CH₂-X, sintetizándose un compuesto de fórmula 14-2. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 14-2, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 857, 1003, 1004 y 1005.

10 Además, se puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14-1 con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose un compuesto de fórmula 14-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 14-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 865.

15 Además, se puede sustituir el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 14-3 con flúor, sintetizándose un compuesto de fórmula 14-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 14-4 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 866.

Esquema de reacción 15



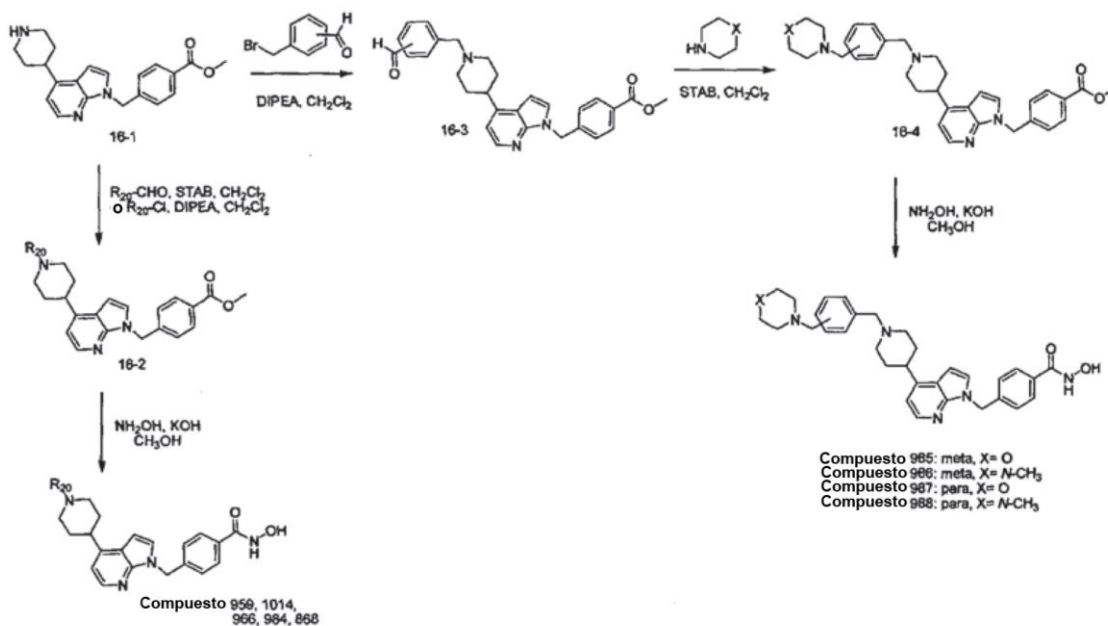
20

Compuesto	R ₁₉	Compuesto	R ₁₉
877	<i>para</i> , 	878	<i>meta</i> ,
879	<i>meta</i> , 	882	<i>para</i> ,
895	<i>meta</i> , 	896	<i>meta</i> ,
897	<i>para</i> , 	898	<i>para</i> ,

Como se muestra en el esquema de reacción 15 anterior, el compuesto de fórmula 6-2, obtenido mediante el esquema de reacción 6 anterior, se hace reaccionar con un compuesto sustituido con aldehído, obteniéndose un compuesto de fórmula 15-3, que después se somete a aminación reductora, sintetizándose un compuesto de fórmula 15-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 15-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 877, 878, 879 y 882.

Además, el compuesto de fórmula 6-2 puede someterse a acoplamiento de amida con ácido carboxílico, sintetizándose un compuesto de fórmula 15-1, que después se somete a aminación reductora, sintetizándose de ese modo un compuesto de fórmula 15-2. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 15-2, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 895, 896, 897 y 898.

Esquema de reacción 16

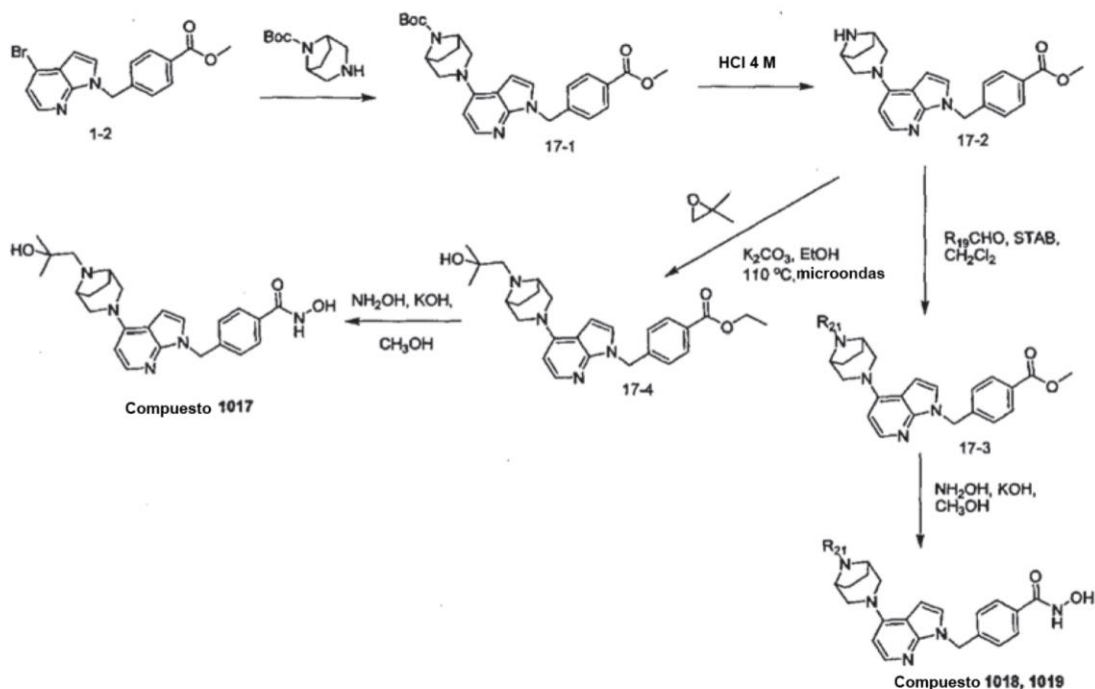


Compuesto	R ₂₀	Compuesto	R ₂₀
868		959	
966		984	
1014			

Como se muestra en el esquema de reacción 16 anterior, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 16-1 con un compuesto sustituido con aldehído, obteniéndose un compuesto de fórmula 16-3, que después se somete a aminación reductora, sintetizándose un compuesto de fórmula 16-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 16-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 985, 986, 987 y 988.

Además, el compuesto de fórmula 16-1 puede someterse a acoplamiento de amida con ácido carboxílico o cloruro de acilo, sintetizándose un compuesto de fórmula 16-2. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 16-2 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 868, 959, 966, 984 y 1014.

Esquema de reacción 17

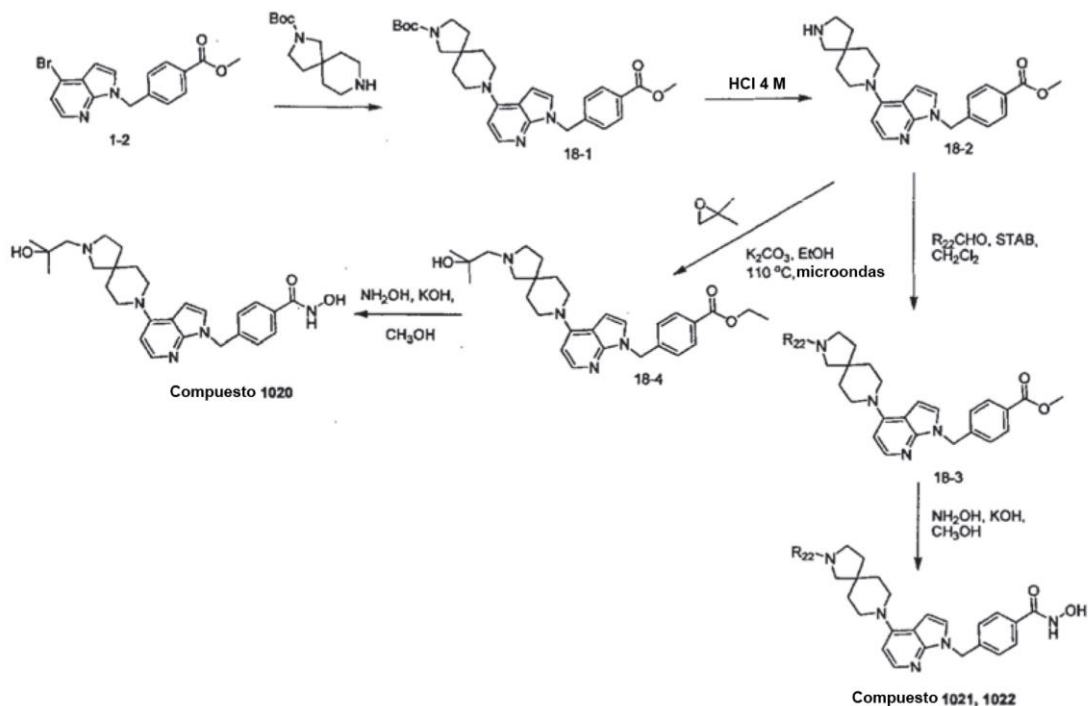


Compuesto	R ₂₁	Compuesto	R ₂₁
1018		1019	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 17 anterior, el compuesto de fórmula 1-2, obtenido mediante el esquema de reacción 1 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con amina secundaria, obteniéndose un compuesto de fórmula 17-1, que se trata después con ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), y luego se hace reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 17-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 17-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 1017.

15 Además, el compuesto de fórmula 17-2 puede someterse a aminación reductora para sintetizarse un compuesto de fórmula 17-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 17-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 1018 y 1019.

Esquema de reacción 18

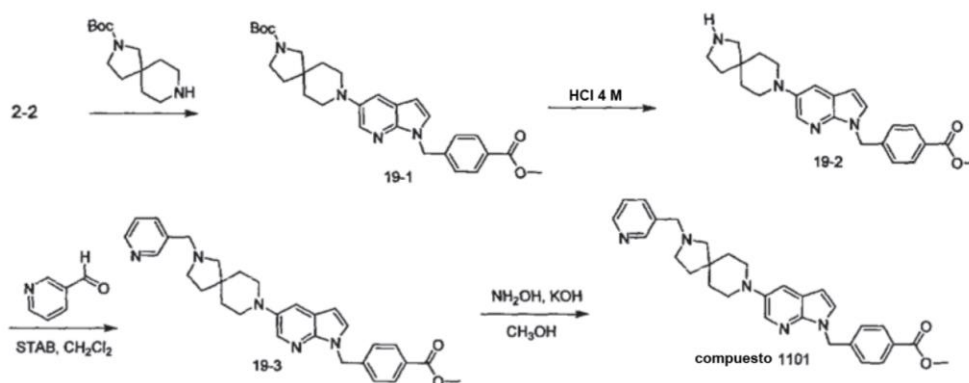


Compuesto	R ₂₂	Compuesto	R ₂₂
1021		1022	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 18 anterior, el compuesto de fórmula 1-2, obtenido mediante el esquema de reacción 1 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con amina secundaria, sintetizándose un compuesto de fórmula 18-1, que se trata después con ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), y luego se hace reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 18-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 18-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 1020.

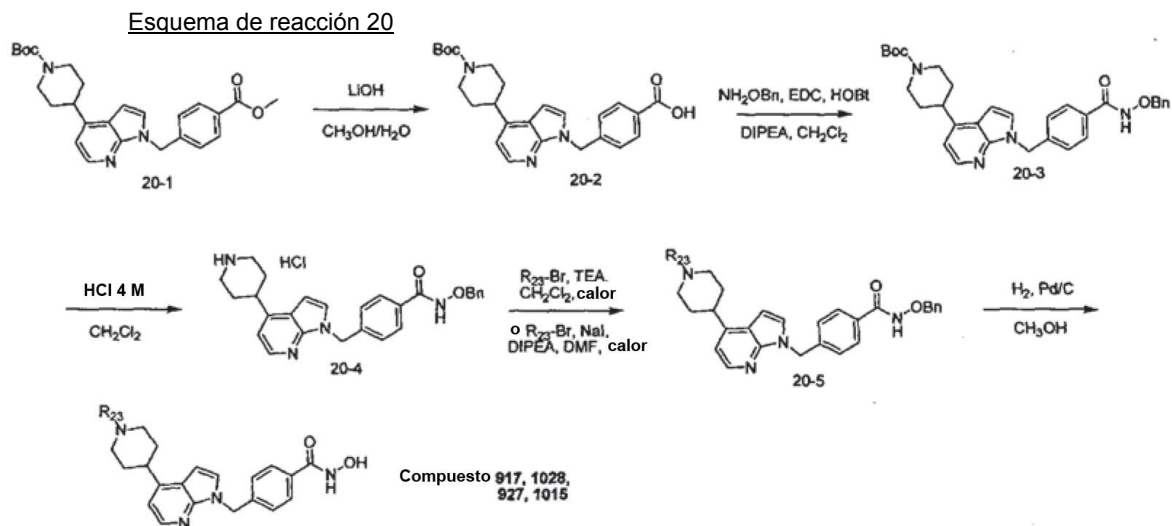
10 Además, el compuesto de fórmula 18-2 puede someterse a aminación reductora para sintetizarse un compuesto de fórmula 18-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 18-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 1021 y 1022.

Esquema de reacción 19



20

5 Como se muestra en el esquema de reacción 19 anterior, el compuesto de fórmula 2-2, obtenido mediante el esquema de reacción 2 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con amina secundaria, sintetizándose un compuesto de fórmula 19-1, que se trata después con ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), y se somete a aminación reductora, sintetizándose un compuesto de fórmula 19-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 19-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 1101.

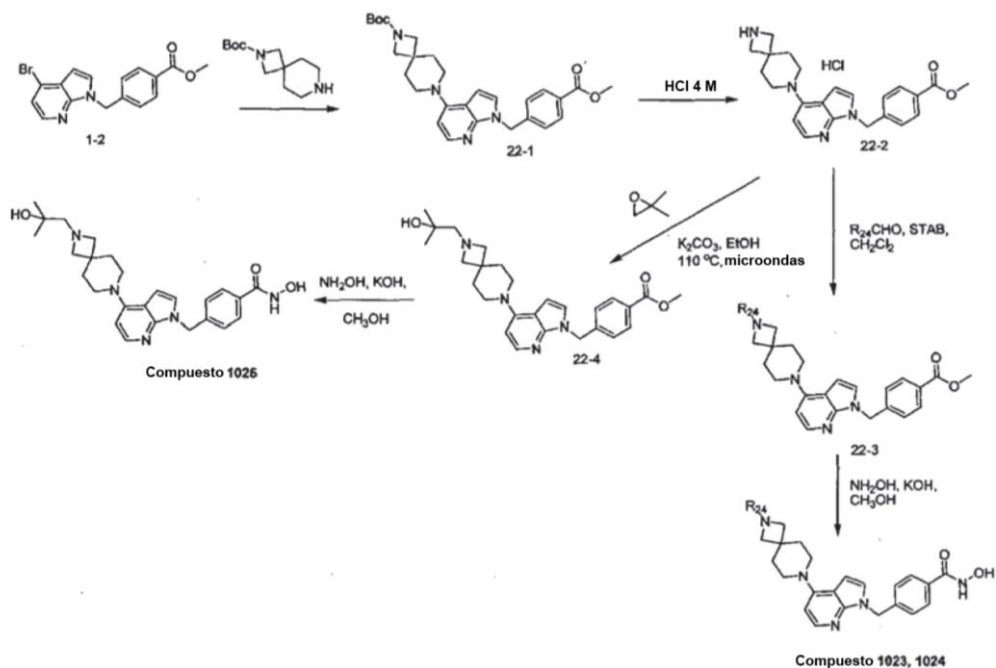


10

Compuesto	R ₂₃	Compuesto	R ₂₃
917		927	
1015		1028	

15 Como se muestra en el esquema de reacción 20 anterior, se hidroliza un compuesto de fórmula 20-1 y, a continuación, se sometió a acoplamiento de amida con un compuesto de amina protegido con bencilo, sintetizándose un compuesto de fórmula 20-3, que después se trata con ácido clorhídrico, retirándose el grupo protector de amino (Boc), y se hace reaccionar con R₂₃-X, sintetizándose un compuesto de fórmula 20-5. Finalmente, se hidrogena el compuesto de fórmula 20-5 en presencia de Pd/C, sintetizándose así los compuestos finales 917, 927, 1015 y 1028.

Esquema de reacción 22

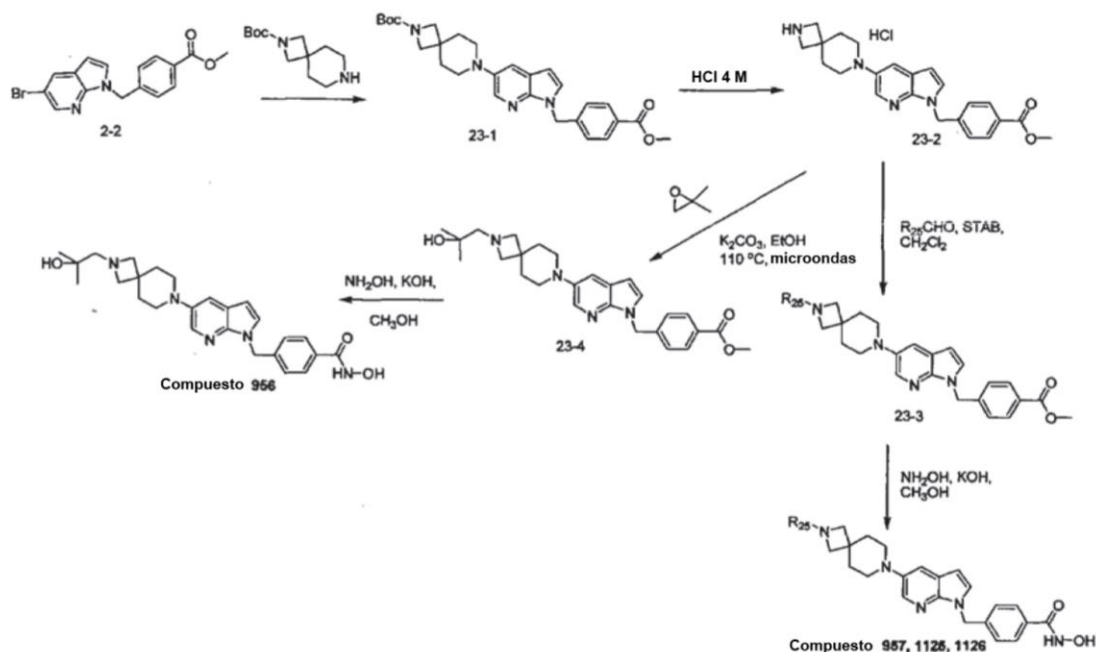


Compuesto	R ₂₄	Compuesto	R ₂₄
1023		1024	

5 Como se muestra en el esquema de reacción 22 anterior, el compuesto de fórmula 1-2, obtenido mediante el esquema de reacción 1 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con amina secundaria, sintetizándose un compuesto de fórmula 22-1, que se trata después con ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), y luego se hace reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 22-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 22-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 1025.

15 Además, el compuesto de fórmula 22-2 puede someterse a aminación reductora para sintetizarse un compuesto de fórmula 22-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 22-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 1023 y 1024.

Esquema de reacción 23

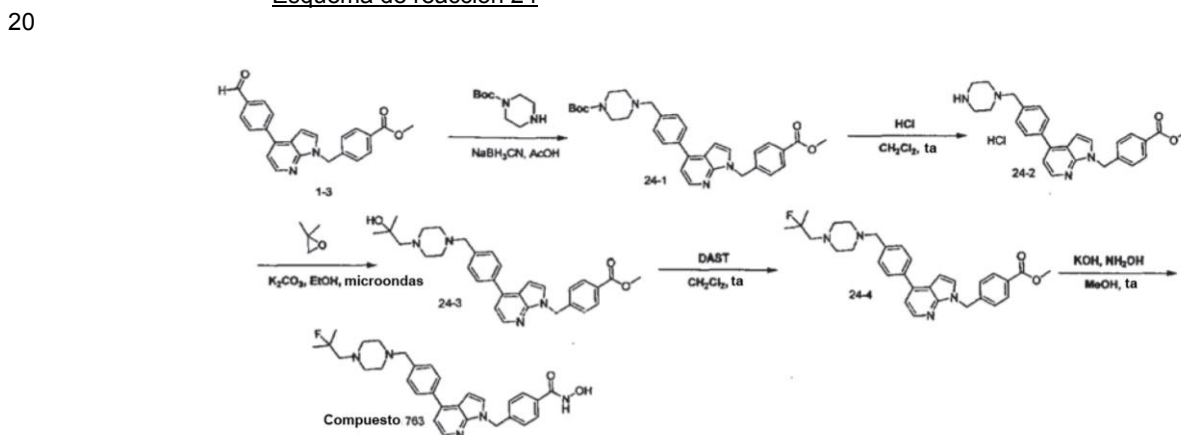


Compuesto	R ₂₅	Compuesto	R ₂₅
957		1125	
1126			

5
 Como se muestra en el esquema de reacción 23 anterior, el compuesto de fórmula 1-2, obtenido mediante el esquema de reacción 1 anterior, se somete a una reacción de Buchwald con amina secundaria, sintetizándose un compuesto de fórmula 23-1, que se trata después con ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), y luego se hace reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose así un compuesto de fórmula 23-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 23-4, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 956.

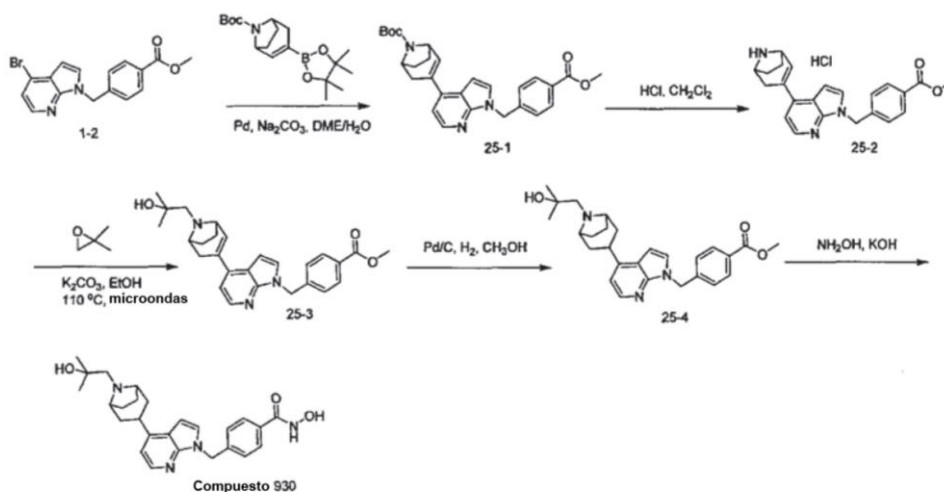
10
 Además, el compuesto de fórmula 23-2 puede someterse a aminación reductora para sintetizarse un compuesto de fórmula 23-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 23-3, y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 957, 1125 y 1026.

Esquema de reacción 24



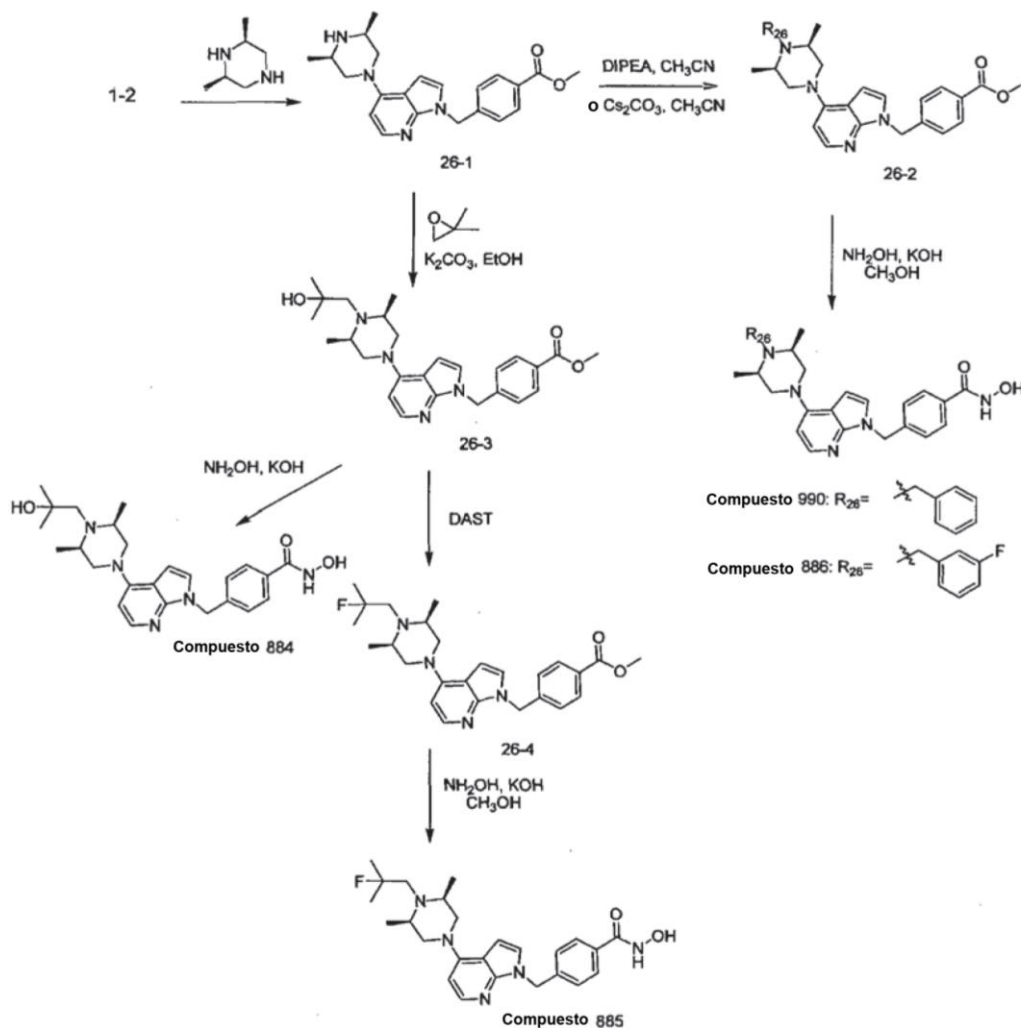
Como se muestra en el esquema de reacción 24 anterior, el compuesto de fórmula 1-3, obtenido mediante el esquema de reacción 1 anterior, se somete a aminación reductora, sintetizándose un compuesto de fórmula 24-1. Se retira el grupo protector de amino (Boc) del compuesto de fórmula 24-1, y el compuesto desprotegido se hace reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose un compuesto de fórmula 24-3. Se sustituye el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 24-3 con flúor, sintetizándose un compuesto de fórmula 24-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 24-4 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 763.

Esquema de reacción 25



Como se muestra en el esquema de reacción 25 anterior, el compuesto de fórmula 1-2, obtenido mediante el esquema de reacción 1, se somete a una reacción de Suzuki con éster de ácido borónico usando microondas, sintetizándose un compuesto de fórmula 25-1. Se retira el grupo protector amino (Boc) del compuesto de fórmula 25-1, y se hace reaccionar el compuesto desprotegido con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose un compuesto de fórmula 25-3, que luego se hidrogena, sintetizándose un compuesto de fórmula 25-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 25-4 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 930.

Esquema de reacción 26



5 Como se muestra en el esquema de reacción 26 anterior, se somete el compuesto de fórmula 1-2, obtenido mediante el esquema de reacción 1 anterior, a una reacción de Buchwald con una amina secundaria, sintetizándose un compuesto de fórmula 26-1, que se hace reaccionar luego con R₂₆-X, sintetizándose un compuesto de fórmula 26-2. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 26-2 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así los compuestos finales 886 y 990.

10 Además, el compuesto de fórmula 26-1 puede hacerse reaccionar con un compuesto de oxirano usando microondas, sintetizándose un compuesto de fórmula 26-3. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 26-3 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto 884.

15 Además, se puede sustituir el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 26-3 con flúor, sintetizándose un compuesto de fórmula 26-4. Finalmente, se añaden hidróxido de potasio (KOH), metanol e hidroxilamina al compuesto de fórmula 26-4 y luego se hacen reaccionar a temperatura ambiente, sintetizándose así el compuesto final 885.

20 Efectos ventajosos de la invención

Los nuevos compuestos inhibidores de HDAC de acuerdo con la presente invención, los estereoisómeros de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los hidratos de los mismos o los solvatos de los mismos, tienen menos efectos secundarios y presentan un excelente efecto de inhibición de la actividad de HDAC.

25 Los nuevos compuestos inhibidores de HDAC de acuerdo con la presente invención, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos o sus solvatos pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la actividad de HDAC.

Además, los nuevos compuestos inhibidores de HDAC de la presente invención se pueden preparar mediante métodos de preparación de acuerdo con la presente descripción.

Breve descripción de las figuras

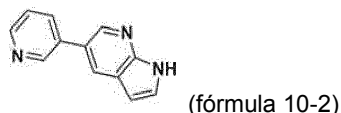
- 5 La FIG. 1 muestra los resultados del análisis de transferencia Western realizado para examinar el grado de acetilación de tubulina y acetilación de histonas causadas por los compuestos de la presente invención.
 Las FIG. 2a y 2b muestran los resultados del análisis del cambio en la expresión de CTLA4 en linfocitos iTreg por un compuesto de la presente invención.
 10 La FIG. 3 muestra los resultados del análisis del efecto de un compuesto de la presente invención sobre la mejora funcional de los linfocitos Treg.
 La FIG. 4 muestra los resultados del análisis del efecto de un compuesto de la presente invención sobre la muerte de los linfocitos Tef.
 15 La FIG. 5 muestra los resultados del análisis del efecto de un compuesto de la presente invención sobre la inhibición de la secreción de TNFa.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 20 En lo sucesivo, se describirá la presente invención con más detalle con referencia a ejemplos y ejemplos experimentales. Sin embargo, se ha de entender que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y que no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 103

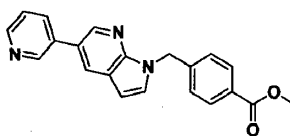
- 25 Etapa 1: Síntesis de 5-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (fórmula 10-2)



- 30 Se añadieron el compuesto de fórmula 10-1 (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (0,3 g, 1,52 mmol), ácido piridin-2-borónico (0,22 g, 1,84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (0,63 g, 4,57 mmol) a 1,4-dioxano (20 ml)/agua (10 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida para retirar el disolvente. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 35 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-2 (0,21 g, 72 %) en forma de un sólido pardusco pálido.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato metílico (fórmula 10-3)

- 40 (fórmula 10-3)

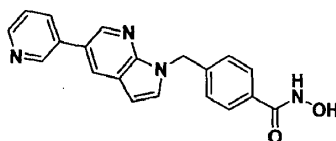


- 45 Se disolvió el compuesto de fórmula 10-2 (0,30 g, 1,54 mmol), preparado en la etapa 1, en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,42 g, 1,84 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió hidruro de sodio (55,0 %, 0,13 g, 3,07 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 4 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-3 (0,103 g, 20 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 103)

- 55

(compuesto 103)



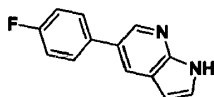
5 Se disolvió el compuesto de fórmula 10-3 (0,103 g, 0,30 mmol), preparado en la etapa 2, en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,104 g, 2,12 mmol) e hidróxido de potasio (0,168 g, 1,50 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (2 ml), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % to 50 %), proporcionando el compuesto deseado 103 (0,047 g, 46 %) en forma de un sólido blanco.

15 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 4,7, 1,5 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,13 (dt, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,50 (q, 1H, J = 4,2 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 3,5 Hz), 5,57 (s, 2H); MS (ESI) m/z 345 (M⁺ + H)

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 104

20 Etapa 1: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (fórmula 10-2)

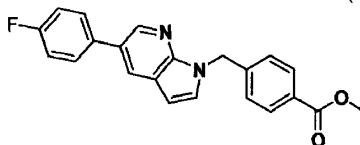
(fórmula 10-2)



25 Se añadieron el compuesto de fórmula 10-1 (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (0,300 g, 1,523 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,256 g, 1,827 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,124 g, 0,152 mmol) y carbonato de potasio (0,631 g, 4,568 mmol) a 1,4-dioxano (20 ml)/agua (10 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida para retirar el disolvente. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-2 (0,237 g, 73 %) en forma de un sólido amarillo.

35 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 10-3)

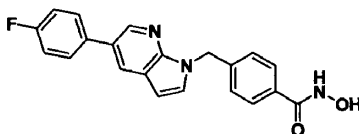
(fórmula 10-3)



40 Se disolvió el compuesto de fórmula 10-2 (0,108 g, 0,509 mmol), preparado en la etapa 1, en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió hidruro de sodio (0,024 g, 1,019 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,140 g, 0,611 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 4 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % to 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-3 (0,13 g, 73 %) en forma de un sólido blanco.

50 Etapa 3: Síntesis de 4-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 104)

(compuesto 104)



5 El compuesto de fórmula 10-3 (0,153 g, 0,425 mmol), preparado en la etapa 2, se disolvió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,147 g, 2,123 mmol) e hidróxido de potasio (0,24 g, 4,25 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,130 ml, 2,123 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado 104 (0,083 g, 54 %) en forma de un sólido blanco.

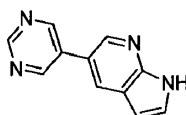
15 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76-7,66 (m, 5H), 7,33-7,25 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J = 0,0 Hz), 5,55 (s, 2H); MS (ESI) m/z 362 (M⁺ + H)

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 124

Etapa 1: Síntesis de 5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (fórmula 10-2)

20

(fórmula 10-2)

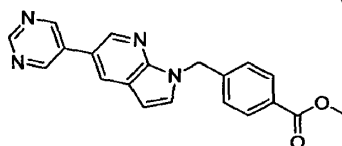


25 Se añadieron el compuesto de fórmula 10-1 (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (0,30 g, 1,52 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,23 g, 1,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,15 mmol), carbonato de potasio (0,63 g, 4,57 mmol) y 1,4-dioxano/agua (20 ml/10 ml) a un vial apto para microondas, y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con metanol. Se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % to 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-2 (0,14 g, 47 %).

30

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(piridin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato metílico (fórmula 10-3)

(fórmula 10-3)

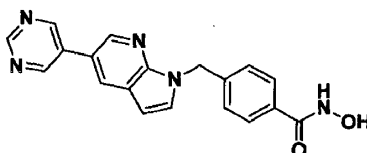


35

40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 10-2 (0,14 g, 0,72 mmol), preparado en la etapa 1, 4-(bromometil)benzoato metílico (0,19 g, 0,86 mmol), e hidruro de sodio (0,034 g, 1,43 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 40 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-3 (0,096 g, 39 %).

40

45 Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 124)
(compuesto 124)



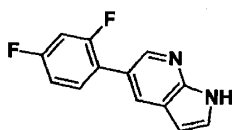
Se mezclaron el compuesto de fórmula 10-3 (0,096 g, 0,28 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de hidroxilamina (0,096 g, 1,39 mmol), hidróxido de potasio (0,16 g, 2,77 mmol) y metanol (10 ml), y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió a ello una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (4 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Una vez completada la reacción, se retiró el metanol de la mezcla de reacción por destilación bajo presión reducida, y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M al residuo para ajustar el pH hasta aproximadamente 9. El sólido blanco producido se filtró, se lavó con éter dietílico para retirar las impurezas, y después se secó, obteniéndose así el compuesto 124 (0,052 g, 54 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s a, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 9,04 (s a, 2H), 8,67 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,58 (s, 2H); MS (ESI) m/z 346 (M⁺ + H)

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 125

Etapa 1: Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (fórmula 10-2)

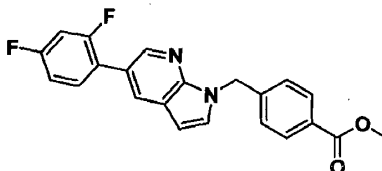
(fórmula 10-2)



Se añadieron el compuesto de fórmula 10-1 (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (0,300 g, 1,52 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (0,288 g, 1,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,124 g, 0,15 mmol), carbonato de potasio (0,631 g, 4,57 mmol) y 1,4-dioxano/agua (20 ml/ 10 ml) a un vial apto para microondas, y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con metanol. Se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-2 (0,24 g, 70 %).

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato metílico (fórmula 10-3)

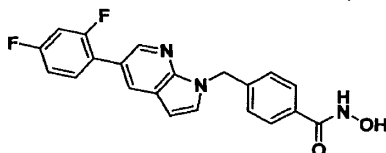
(fórmula 10-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 10-2 (0,246 g, 1,07 mmol) preparado en la etapa 1, 4-(bromometil)benzoato metílico (0,293 g, 1,28 mmol) e hidruro de sodio (0,093 g, 2,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 40 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 10-3 (0,23 g, 56 %).

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 125)

(compuesto 125)



Se mezclaron el compuesto de fórmula 10-3 (0,227 g, 0,208 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de hidroxilamina (0,208 g, 3,00 mmol), hidróxido de potasio (0,337 g, 5,9 mmol) y metanol (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió a ello una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (4 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Una vez completada la reacción, se retiró el metanol de la mezcla de reacción por destilación bajo presión reducida, y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M al residuo para ajustar el pH hasta aproximadamente 9. Se filtró el sólido blanco producido, se lavó con éter dietílico

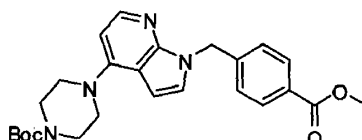
para retirar las impurezas, y después se secó, obteniéndose así el compuesto 125 (0,054 g, 24 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,17 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,40 (td, 1H, J = 10,1, 2,4 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,57 (s, 2H); MS (ESI) m/z 380 (M^+ + H)

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 212

Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 7-2)

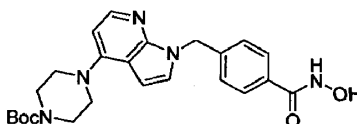
(fórmula 7-2)



Se disolvió el compuesto de fórmula 7-1 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). A la solución, se añadieron metil-4-(bromometil)benzoato (0,34 g, 1,49 mmol), hidruro de sodio (0,04 g, 1,98 mmol) y una pequeña cantidad de yoduro de potasio. Después, se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = from 0 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-2 (0,39 g, 87 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 212)

(compuesto 212)



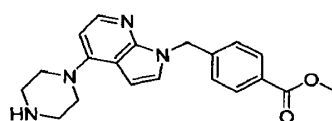
Se disolvió el compuesto de fórmula 7-2 (0,08 g, 0,18 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml), y se añadió lentamente a ello clorhidrato de hidroxilamina (0,06 g, 0,89 mmol). Después, se añadió a ello hidróxido de potasio (0,10 g, 1,78 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, y después se añadió a ello una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,21 ml, 3,55 mmol). Después, se agitó la solución a 60 °C durante 3 horas, y se concentró bajo presión reducida, y se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. Se lavó el sólido producido varias veces con agua en exceso y se secó, obteniéndose así el compuesto 212 (0,05 g, 62 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400Mhz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,64 (s a, 4H), 3,52 (s a, 4H), 1,50 (s, 9H); MS (ESI) m/z 452 (M^+ + H).

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 223

Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato metílico (fórmula 7-3)

(fórmula 7-3)



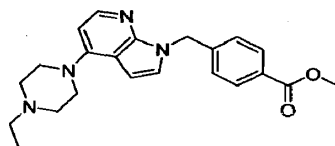
Se disolvió el compuesto de fórmula 7-2 (0,05 g, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (0,28 ml, 3,66 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y después se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se

purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-3 (0,23 g, 89 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)

5

(fórmula 7-4)



Se disolvió el compuesto de fórmula 7-3 (0,10 g, 2,28 mmol) preparado en la etapa 1 en ácido acético (2 ml), y se añadió lentamente a ello acetaldehído (1,00 g, 22,8 mmol). Se agitó la solución a 50 °C durante 3 horas, y después se añadió a ello NaCNBH_3 a 0 °C, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadió una pequeña cantidad de agua para finalizar la reacción, y se retiró el disolvente bajo presión reducida. Después, se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = from 0 % to 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,008 g, 7 %) en forma de un líquido transparente.

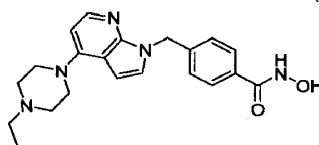
10

15

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 223)

20

(compuesto 223)



25

30

Se disolvió el compuesto de fórmula 7-4 (0,008 g, 0,02 mmol) preparado en la etapa 2 en metanol (5 ml), y después se añadieron a ello clorhidrato de hidroxilamina (0,007 g, 0,11 mmol) e hidróxido de potasio (0,01 g, 0,21 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, y después se añadió a ello una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,02 ml, 0,42 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se retiró el disolvente orgánico bajo presión reducida, y se añadió una pequeña cantidad de agua (5 ml) al residuo. Después, se neutralizó la solución mediante la adición de Solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y se filtró. Se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto 223 (0,007 g, 87 %) en forma de un sólido blanco.

35

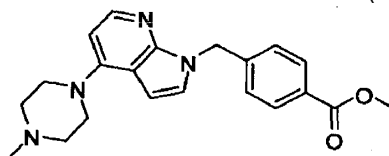
^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,32-6,76 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,55 (s a, 4H), 2,69 (s a, 4H), 2,53 (q, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,17 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz); MS (ESI) m/z 380 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 224

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)

40

(fórmula 7-4)



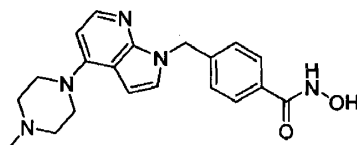
45

50

Se disolvió el compuesto de fórmula 7-3 (4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,05 g, 0,14 mmol) en ácido acético (2 ml), y después se añadió lentamente formaldehído (0,04 g, 1,43 mmol) a ello. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas, y después se añadió NaCNBH_3 a ello a 0 °C, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadió una pequeña cantidad de agua para finalizar la reacción, y se retiró el disolvente bajo presión reducida. Después, se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = from 0 % to 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,02 g, 38 %) en forma de un líquido transparente.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 224)

(compuesto 224)



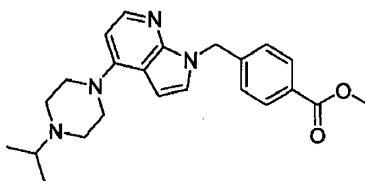
5 Se disolvió el compuesto de fórmula 7-4 (0,02 g, 0,05 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (5 ml), y después se añadieron a ello clorhidrato de hidroxilamina (0,01 g, 0,27 mmol) e hidróxido de potasio (0,03 g, 0,55 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, y después se añadió a ello una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,06 ml, 1,09 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se retiró el disolvente orgánico bajo presión reducida, y se añadió una pequeña cantidad de agua (5 ml) al residuo. Después, se neutralizó la solución mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se filtró el sólido producido y se secó, proporcionando el compuesto deseado 224 (0,01 g, 49 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,53 (s a, 4H), 2,63 (s a, 4H), 2,39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 366 (M⁺ + H).

15

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 225Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)

(fórmula 7-4)

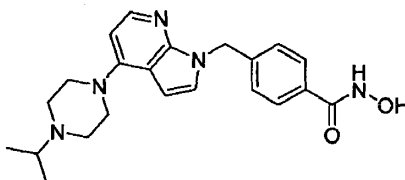


25 Se disolvió el compuesto de fórmula 7-3 (4-((4-(piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (2 ml), y después se añadió lentamente carbonato de potasio (0,12 g, 0,86 mmol) a ello. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 5 minutos, y después se añadió a ello 2-yodopropano (0,10 g, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción lentamente y se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después, se retiró el disolvente bajo presión reducida, y se añadió agua al residuo y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,07 g, 62 %) en forma de un líquido amarillo.

30

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 225)

(compuesto 225)



40 Se disolvió el compuesto de fórmula 7-4 (0,06 g, 0,15 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (5 ml), y después se añadieron a ello clorhidrato de hidroxilamina (0,05 g, 0,76 mmol) e hidróxido de potasio (0,08 g, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, y después se añadió a ello una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,18 ml, 3,05 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se retiró el disolvente orgánico bajo presión reducida, y se añadió una pequeña cantidad de agua (5 ml) al residuo. Después, se neutralizó la solución mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se filtró. Se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida, proporcionando el compuesto deseado 225 (0,03 g, 61 %) en forma de un sólido blanco.

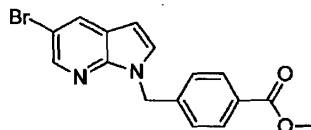
45

^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,86-6,75 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,46 (s a, 4H), 2,70 (s a, 5H), 1,08 (s, 6H); MS (ESI) m/z 394 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 617

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-2)

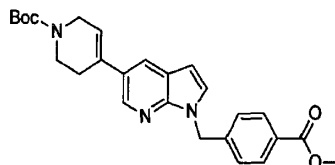
(fórmula 2-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-1 (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (6,00 g, 30,45 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (7,67 g, 33,49 mmol) e hidróxido de potasio (2,05 g, 36,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas, tras lo que se retiró la *N,N*-dimetilformamida bajo presión reducida. Después, se filtró el sólido con acetato de etilo, y se volvió a filtrar con agua, obteniéndose así el compuesto deseado de fórmula 2-2 (10,0 g, 95 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 5-1)

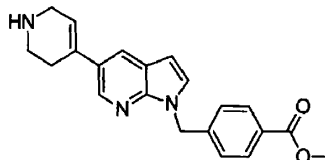
(compuesto 5-1)



Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (1,00 g, 2,89 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (1,03 g, 3,33 mmol), carbonato de sodio (0,614 g, 5,794 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,24 g, 0,29 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 5-1 (0,72 g, 55 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 5-2)

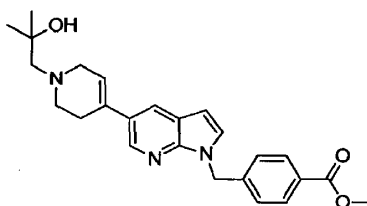
(fórmula 5-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-1 (0,72 g, 1,61 mmol) preparado en la etapa 2 y solución de ácido clorhídrico 4 M (4,02 ml, 16,09 mmol) en dioxano en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas, y se añadió agua a ello, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se recogió la capa acuosa y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a ello, y el producto sólido se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 5-2 (0,25 g, 45 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Síntesis de 4-((5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 5-3)

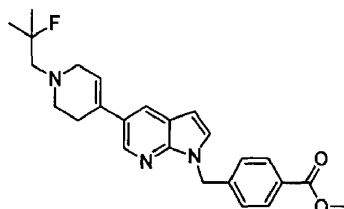
(fórmula 5-3)



5 Se añadieron el compuesto de fórmula 5-2 (0,390 g, 1,123 mmol) preparado en la etapa 3, óxido de isobutileno (1,012 ml, 11,23 mmol) y carbonato de potasio (1,55 g, 11,23 mmol) a etanol (5 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % to 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 5-3 (0,25 g, 53 %) en forma de un sólido amarillo.

15 Etapa 5: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (compuesto 5-4)

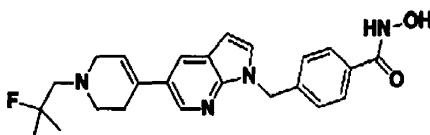
(compuesto 5-4)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-3 (0,130 g, 0,31 mmol) preparado en la etapa 4 y DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre) (0,049 ml, 0,37 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 5-4 (0,03 g, 23 %) en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 6: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 617)

30 (compuesto 617)



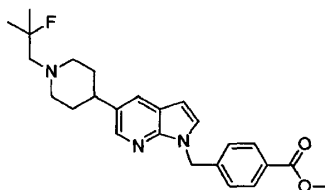
35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-4 (0,03 g, 0,071 mmol) preparado en la etapa 5, clorhidrato de hidroxilamina (0,025 g, 0,36 mmol), hidróxido de potasio (0,04 g, 0,71 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,091 ml, 1,42 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se retiró el metanol de la solución de reacción bajo presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, produciendo un sólido. Se filtró el sólido y se secó, proporcionando el compuesto deseado 617 (0,025 g, 88 %) en forma de un sólido blanco.

40 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,14 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,36-3,35 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,77 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,54-2,51 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 618

45 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 5-5)

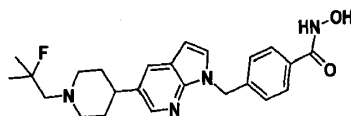
(fórmula 5-5)



5 Se disolvió el compuesto de fórmula 5-4 (0,06 g, 0,14 mmol) preparado en la etapa 5 del Ejemplo 9 en metanol (10 ml), y después se añadió a ello Pd/C (0,006 g), y se dispuso un globo de hidrógeno sobre la mezcla de reacción, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se retiró el Pd/C por filtración, obteniéndose así el compuesto deseado de fórmula 5-5 (0,040 g, 66 %) en forma de un sólido amarillo.

10 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 618)

(compuesto 618)



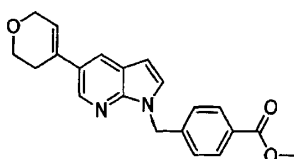
15 Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-5 (0,04 g, 0,095 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,033 g, 0,47 mmol), hidróxido de potasio (0,053 g, 0,95 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,12 ml, 1,89 mmol) en metanol (5 ml), y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se retiró el metanol de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, y el producto sólido se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 618 (0,023 g, 57 %) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425,2 (M⁺ + H).

25 Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 629

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

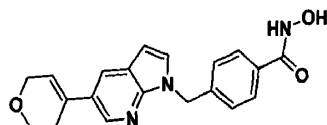
30 (fórmula 2-3)



35 Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo, 0,500 g, 1,448 mmol), pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0,35 g, 1,67 mmol), carbonato de sodio (0,307 g, 2,897 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,118 g, 0,145 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,4 g, 79 %) en forma de un líquido amarillo.

45 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 629)

(compuesto 629)



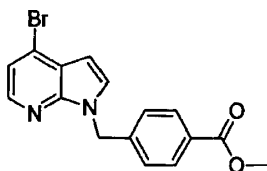
Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,10 g, 0,29 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,10 g, 1,44 mmol), hidróxido de potasio (0,16 g, 2,87 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,37 ml, 5,74 mmol) en metanol (10 ml) a la misma temperatura, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 629 (0,03 g, 30 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 6,25 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,24 (d, 2H, $J = 2,6$ Hz), 3,85 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,51-2,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 350,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 630

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-2)

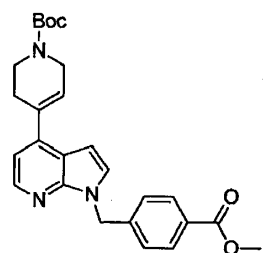
(fórmula 1-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-1 (4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (3,00 g, 15,2 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (3,84 g, 16,75 mmol) e hidróxido de potasio (1,03 g, 18,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % to 15 %), proporcionando el compuesto deseado (3,89 g, 74 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (fórmula 4-1)

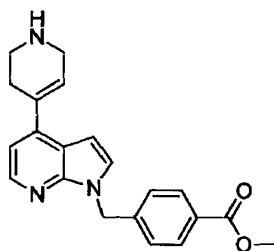
(fórmula 4-1)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (0,86 g, 2,49 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-terc-butoxicarbonil-4-borónico (0,89 g, 2,87 mmol), carbonato de sodio (0,53 g, 4,98 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,21 g, 0,25 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se retiró la capa acuosa, y el residuo se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % to 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-1 (0,970 g, 87 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-2)

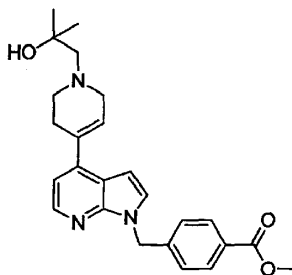
(fórmula 4-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-1 (0,8 g, 1,788 mmol) preparado en la etapa 2 y solución de ácido clorhídrico 4 M (0,447 ml, 1,788 mmol) en dioxano, en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas, tras lo que se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Después, se recogió la capa acuosa, y se añadió a ello bicarbonato sódico saturado. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-2 (0,62 g, 100 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Síntesis de 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-3)

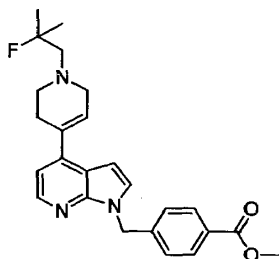
(fórmula 4-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 4-2 (0,21 g, 0,61 mmol) preparado en la etapa 3, óxido de isobutileno (0,55 ml, 6,045 mmol) y carbonato de potasio (0,84 g, 6,05 mmol) a etanol (2 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 10 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-3 (0,25 g, 99 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 5: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-4)

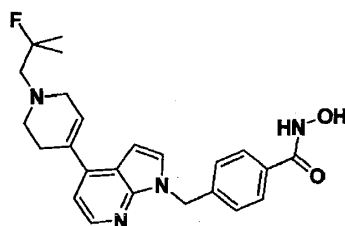
(fórmula 4-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-3 (0,25 g, 0,59 mmol) preparado en la etapa 4 y DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre) (0,094 ml, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % to 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-4 (0,04 g, 16 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 6: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 630)

(compuesto 630)

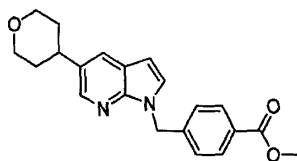


5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-4 (0,04 g, 0,095 mmol) preparado en la etapa 5, clorhidrato de hidroxilamina (0,033 g, 0,474 mmol), hidróxido de potasio (0,053 g, 0,95 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,122 ml, 1,898 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, produciendo un sólido. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 630 (0,03 g, 75 %) en forma de un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,29 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,63 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 635Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-4)

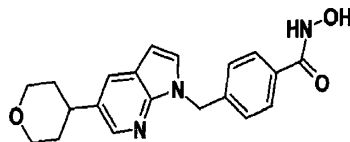
(fórmula 2-4)



25 Se añadió el compuesto de fórmula 2-3 (4-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,29 mmol) a metanol (10 ml), y se añadió a ello Pd/C (0,005 g). Después, se dispuso un globo de hidrógeno sobre la mezcla, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar un sólido, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-4 (0,04 g, 40 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 635)

(compuesto 635)



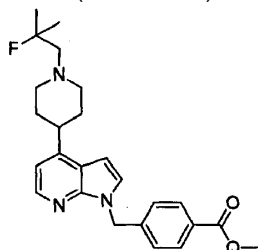
35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-4 (0,04 g, 0,114 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,04 g, 0,571 mmol), clorhidrato de potasio (0,064 g, 1,142 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,147 ml, 2,283 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el metanol, y después se añadió a ella una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 635 (0,037 g, 92 %) en forma de un sólido blanco.

40 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 3,46 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,93-2,85 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 4H); MS (ESI) m/z 352,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 636Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-5)

5

(fórmula 4-5)



10

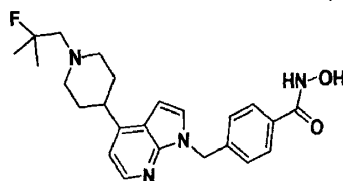
15

Se añadió el compuesto de fórmula 4-4 (4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,040 g, 0,095 mmol) preparado en la etapa 5 del Ejemplo 12 a metanol (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió a ello Pd/C (0,005 g), y se dispuso un globo de hidrógeno sobre la mezcla, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de celite para retirar el Pd/C. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-5 (0,038 g, 95 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 636)

20

(compuesto 636)



25

30

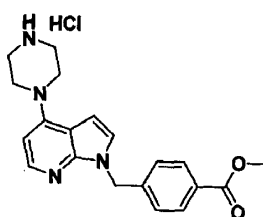
Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-5 (0,038 g, 0,090 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,031 g, 0,449 mmol), hidróxido de potasio (0,025 g, 0,449 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,115 ml, 1,794 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el metanol, y después se añadió a ello una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 636 (0,037 g, 97 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,03 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 642Etapa 1: Síntesis de clorhidrato de 4-((4-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 8-1)

40

(fórmula 8-1)



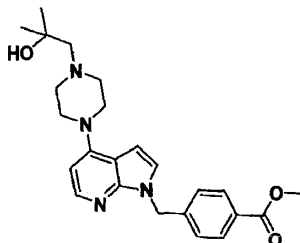
45

Se disolvió el compuesto de fórmula 7-2 (4-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo) (2,1 g, 4,66 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió a la mezcla solución de ácido clorhídrico 4 M (1,39 ml, 5,59 mmol) en dioxano, seguido de la agitación a la misma

temperatura durante 3 horas. Se filtró el sólido precipitado y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 8-1 (1,75 g, 97 %) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato (fórmula 8-2)

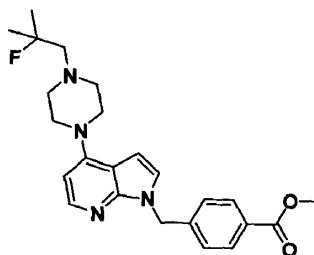
(fórmula 8-2)



10 Se añadieron el compuesto de fórmula 8-1 (0,80 g, 2,07 mmol) preparado en la etapa 1, 2,2-dimetiloxirano (0,75 g, 10,34 mmol) y carbonato de potasio (0,57 g, 4,14 mmol) a metanol (8 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El compuesto de fórmula 8-2 obtenido se usó sin purificación adicional (0,85 g, 97 %, líquido amarillo).

20 Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 8-3)

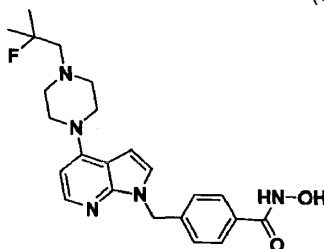
(fórmula 8-3)



25 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-2 (0,54 g, 1,28 mmol) preparado en la etapa 2 en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y se añadió DAST (0,27 g, 1,66 mmol) a la solución, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 8-3 (0,52 g, 96 %) en forma de un líquido amarillo.

35 Etapa 4: Síntesis de 4-((4-(4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 642)

(compuesto 642)



40 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-3 (0,75 g, 1,77 mmol) preparado en la etapa 3 en tetrahidrofurano (2 ml)/metanol (8 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,50 g, 8,83 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (1,17 g, 17,67 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y

se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto deseado 642 (0,65 g, 87 %) en forma de un sólido blanco.

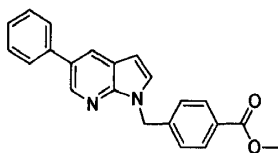
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,39 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 426,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 645

10

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

(fórmula 2-3)



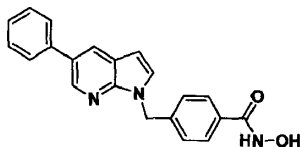
15

Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,300 g, 0,869 mmol), ácido fenilborónico (0,127 g, 1,043 mmol), carbonato de sodio (0,184 g, 1,738 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,071 g, 0,087 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 15 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,19 g, 64 %) en forma de un sólido blanco.

20

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 645)

(compuesto 645)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,050 g, 0,146 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,051 g, 0,730 mmol), hidróxido de potasio (0,041 g, 0,730 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,188 ml, 2,921 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 645 (0,049 g, 98 %) en forma de un sólido blanco.

35

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,74-7,68 (m, 5H), 7,49 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,58 (s, 2H); MS (ESI) m/z 344,1 (M⁺ + H).

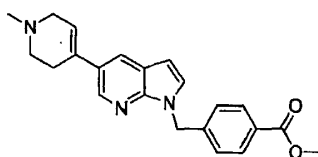
40

Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 647

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

45

(fórmula 2-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,300 g, 0,869 mmol), ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,233 g, 1,043 mmol), carbonato de sodio (0,184 g, 1,738 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,071 g, 0,087 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó

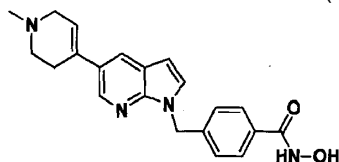
50

mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 5 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,153 g, 49 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 647)

10

(compuesto 647)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,05 g, 0,138 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,048 g, 0,692 mmol), hidróxido de potasio (0,039 g, 0,692 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,178 ml, 2,767 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución de mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 647 (0,042 g, 84 %) en forma de un sólido blanco.

15

20

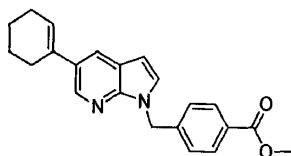
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 8,25 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,29 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,41 (s a, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,64 (d, 2H, *J* = 12,0 Hz), 3,96-2,80 (m, 6H), 2,84 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 363,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 648

25

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

(fórmula 2-3)



30

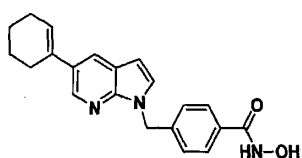
Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,3 g, 0,869 mmol), ácido ciclohexenilborónico (0,217 g, 1,043 mmol), carbonato de sodio (0,184 g, 1,74 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,071 g, 0,087 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,187 g, 62 %) en forma de un sólido blanco.

35

40

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 648)

(compuesto 648)



45

Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,050 g, 0,144 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,05 g, 0,72 mmol), hidróxido de potasio (0,04 g, 0,722 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,19 ml, 2,89 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al

50

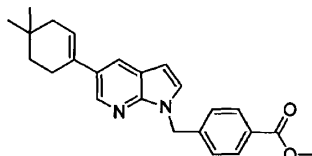
0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 648 (0,034 g, 68 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,15 (t, 1H, $J = 3,9$ Hz), 5,54 (s, 2H), 4,43 (s a, 1H), 2,44 (d, 2H, $J = 1,9$ Hz), 2,20 (dd, 2H, $J = 6,1, 2,3$ Hz), 1,77-1,61 (m, 4H); MS (ESI) m/z 348,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 649

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato (fórmula 2-3)

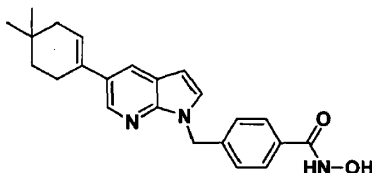
(fórmula 2-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,300 g, 0,869 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohex-1-enilborónico (0,246 g, 1,043 mmol), carbonato de sodio (0,184 g, 1,738 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,071 g, 0,087 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % to 15 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,195 g, 60 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4,4-dimetilhex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 649)

(compuesto 649)



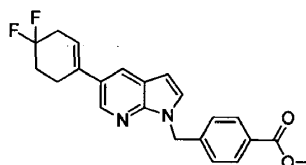
Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,050 g, 0,134 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,046 g, 0,67 mmol), hidróxido de potasio (0,037 g, 0,67 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,17 ml, 2,67 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 649 (0,015 g, 30 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,04 (d, $J = 2,1$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,09 (t, 1H, $J = 3,9$ Hz), 5,53 (s, 2H), 4,03 (s a, 1H), 2,47-2,46 (m, 2H), 2,00 (d, 2H, $J = 1,9$ Hz), 1,51 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 0,96 (s, 6H); MS (ESI) m/z 376,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 650

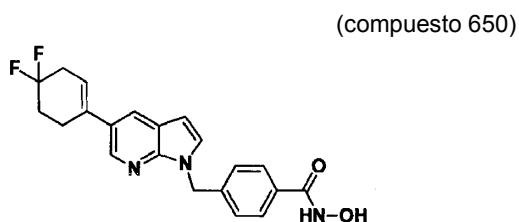
Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

(fórmula 2-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,300 g, 0,869 mmol), ácido 4,4-difluorociclohex-1-enilborónico (0,25 g, 1,04 mmol), carbonato de sodio (0,184 g, 1,738 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,071 g, 0,087 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % to 15 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,20 g, 60 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 650)

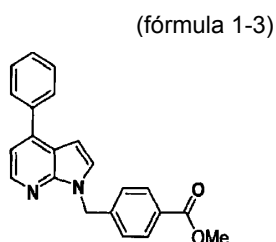


Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,050 g, 0,131 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,045 g, 0,654 mmol), hidróxido de potasio (0,037 g, 0,654 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,168 ml, 2,615 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 650 (0,03 g, 60 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,67 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,55 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 6,02 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,00 (s a, 1H), 2,79-2,72 (m, 4H), 2,24-2,17 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 384,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 656

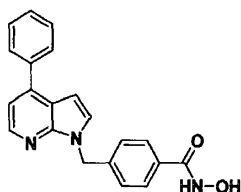
Etapa 1: Síntesis de 4-((4-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,3 g, 0,869 mmol), ácido fenilborónico (0,127 g, 1,043 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,057 g, 0,087 mmol) y carbonato de sodio (0,184 g, 1,738 mmol) a 1,2-dimetoxietano (8 ml)/agua (2 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la fracción filtrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,22 g, 74 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 656)

(compuesto 656)



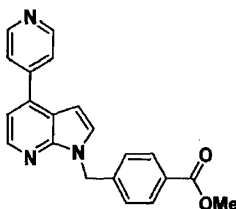
Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,22 g, 0,64 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,36 g, 6,42 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,83 ml, 12,85 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 656 (0,048 g, 22 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,56 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 6,67 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,53 (s, 2H); MS (ESI) m/z 344,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 657

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)

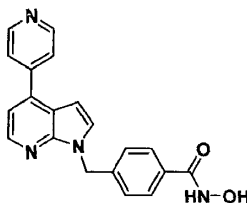
(fórmula 1-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,30 g, 0,87 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,13 g, 1,043 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,057 g, 0,087 mmol) y carbonato de sodio (0,18 g, 1,74 mmol) a 1,2-dimetoxietano (8 ml)/agua (2 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la fracción filtrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,24 g, 80 %) en forma de un líquido rojo.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 657)

(compuesto 657)



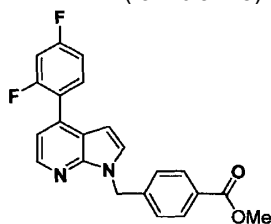
Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,24 g, 0,69 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,39 g, 6,99 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,89 ml, 13,98 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 657 (0,228 g, 95 %) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,75 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,69 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,59 (s, 2H); MS (ESI) m/z 345,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 658

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)

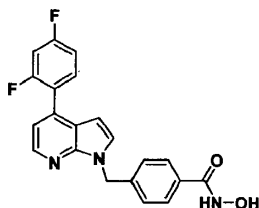
(fórmula 1-3)



5 Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,300 g, 0,869 mmol), ácido 2,4-difluoroborónico (0,16 g, 1,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,057 g, 0,087 mmol) y carbonato de sodio (0,18 g, 1,74 mmol) a 1,2-dimetoxietano (4 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la fracción filtrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,31 g, 94 %) en forma de un líquido rojo.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 658)

(compuesto 658)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,30 g, 0,79 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,45 g, 7,93 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (1,019 ml, 15,857 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 658 (0,3 g, 100 %) en forma de un sólido blanco.

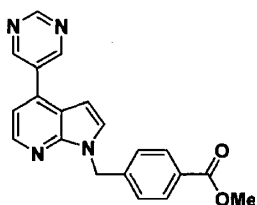
25 ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 4H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,40-6,41 (m, 1H), 5,53 (s, 2H); MS (ESI) m/z 380,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 24: Síntesis del compuesto 659

30

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)

(fórmula 1-3)

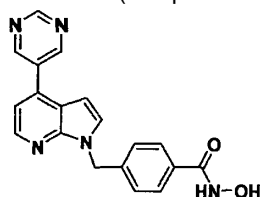


35 Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,30 g, 0,87 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,13 g, 1,043 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,057 g, 0,087 mmol) y carbonato de sodio (0,18 g, 1,74 mmol) a 1,2-dimetoxietano (4 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió agua a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,15 g, 50 %) en forma de un sólido rojo.

45

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(pirimidin-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 659)

(compuesto 659)

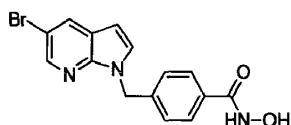


5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,15 g, 0,44 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,24 g, 4,36 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,56 ml, 8,712 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 659 (0,13 g, 87 %) en forma de un sólido pardusco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 9,31 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 7,83-7,84 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,42 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 6,77-6,78 (m, 1H), 5,59 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 346,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 25: Síntesis del compuesto 685Etapa 1: Síntesis de 4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (fórmula 2-5)

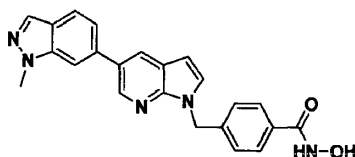
(fórmula 2-5)



25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (1,36 g, 3,56 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,23 g, 17,78 mmol), hidróxido de potasio (0,99 g, 17,78 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (4,57 ml, 17,13 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el metanol, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a ello. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-5 (1,2 g, 97 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 685)

(compuesto 685)



35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-5 (0,100 g, 0,29 mmol) preparado en la etapa 1, ácido 1-metil-1*H*-indazol-6-borónico (0,061 g, 0,34 mmol), carbonato de sodio (0,067 g, 0,64 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 685 (0,003 g, 3 %) en forma de un sólido blanco.

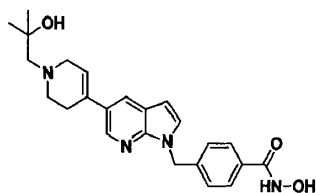
40 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,82 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,76 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,76 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,74 (s, 2H), 4,17 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 398,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 26: Síntesis del compuesto 686

50

(*N*-hidroxi-4-((5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida)

(compuesto 686)



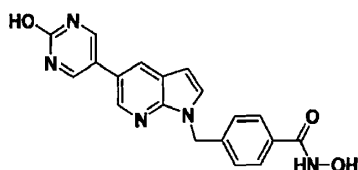
Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-3 (4-((5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,238 mmol) preparado en la etapa 4 del Ejemplo 9, clorhidrato de hidroxilamina (0,083 g, 1,19 mmol), hidróxido de potasio (0,067 g, 1,19 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,31 ml, 4,77 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 686 (0,009 g, 9 %) en forma de un líquido amarillo.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,67 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 8,56 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 8,7, 2,1 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,24-3,92 (m, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 1,42 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 421,2 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 27: Síntesis del compuesto 687

(*N*-hidroxi-4-((5-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida)

(compuesto 687)



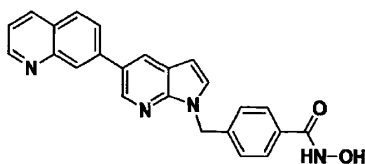
Se añadieron el compuesto de fórmula 2-5 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida) (0,100 g, 0,29 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 25, ácido (2-metoxipiridin-5-il)borónico (0,053 g, 0,347 mmol), carbonato de sodio (0,067 g, 0,64 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la capa orgánica a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 687 (0,015 g, 14 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 2H), 8,57 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,35 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,79 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,63 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,58 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 362,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 28: Síntesis del compuesto 688

(*N*-hidroxi-4-((5-(quinolin-7-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida)

(compuesto 688)



Se añadieron el compuesto de fórmula 2-5 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida, 0,10 g, 0,29 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 25, ácido quinolin-7-ilborónico (0,06 g, 0,35 mmol), carbonato de sodio (0,067 g, 0,64 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y

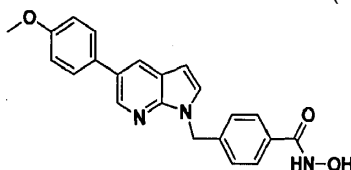
después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 688 (0,042 g, 37 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 9,07 (dd, 1H, J = 4,8, 1,4 Hz), 9,02 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 3,4 Hz), 5,69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 395,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 29: Síntesis del compuesto 689

10 (N-hidroxi-4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida)

(compuesto 689)



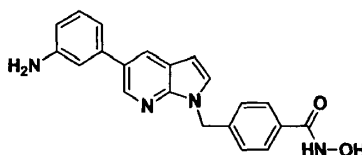
15 Se añadieron el compuesto de fórmula 2-5 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida, 0,100 g, 0,289 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 25, ácido 4-metoxifenilborónico (0,053 g, 0,35 mmol), carbonato de sodio (0,067 g, 0,64 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 689 (0,051 g, 47 %) en forma de un sólido azul.

20
25 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,71-7,64 (m, 5H), 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); MS (ESI) m/z 374,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 690

30 (4-((5-(3-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida)

(compuesto 690)



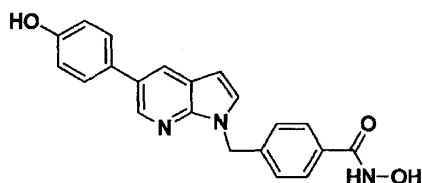
35 Se añadieron el compuesto de fórmula 2-5 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida) (0,100 g, 0,289 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 25, ácido 3-aminofenilborónico (0,047 g, 0,35 mmol), carbonato de sodio (0,067 g, 0,636 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-diethoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 690 (0,05 g, 48 %) en forma de un sólido blanco.

40
45 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 5H), 7,61 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 6,65 (s, 1H), 5,59 (s, 2H); MS (ESI) m/z 359,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 31: Síntesis del compuesto 691

50 (N-hidroxi-4-((5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida)

(compuesto 691)



5 Se añadieron el compuesto de fórmula 2-5 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida) (0,10 g, 0,29 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 25, ácido 4-hidroxifenilborónico (0,048 g, 0,35 mmol), carbonato de sodio (0,067 g, 0,64 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 691 (0,02 g, 19 %) en forma de un sólido amarillo.

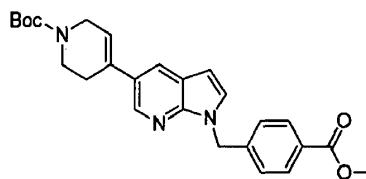
10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,17 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,68 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 6,88 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,57 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,56 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 360,1 (M⁺ + H).

15

Ejemplo 32: Síntesis del compuesto 692

20 Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 2-3)

(fórmula 2-3)

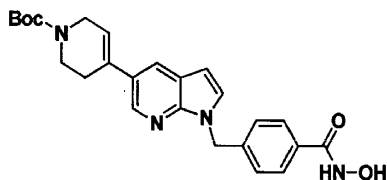


25 Se añadieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (3,5 g, 10,14 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 9, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (3,61 g, 11,660 mmol), carbonato de sodio (2,15 g, 20,28 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,83 g, 1,01 mmol) a 1,2-dimetoxietano (40 ml)/agua (10 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (4,04 g, 89 %) en forma de un líquido amarillo.

30

35 Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 692)

(compuesto 692)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,500 g, 1,117 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,388 g, 5,586 mmol), hidróxido de potasio (0,313 g, 5,586 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (1,436 ml, 22,345 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el metanol y, a ella, se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 692 (0,44 g, 88 %) en forma de un sólido blanco.

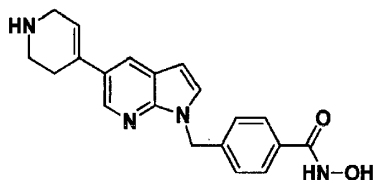
45 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,51 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 6,14 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,57 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 2,53 (t, 2H, *J* = 2,4 Hz), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449,2 (M⁺ + H).

50

Ejemplo 33: Síntesis del compuesto 693(*N*-hidroxi-4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida)

5

(compuesto 693)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-2 (6-1) 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,200 g, 0,576 mmol) preparado en la etapa 3 del Ejemplo 9, clorhidrato de hidroxilamina (0,200 g, 2,878 mmol), hidróxido de potasio (0,162 g, 2,878 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,740 ml, 11,514 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el metanol, y se añadió, a ella, una solución acuosa de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 693 (0,17 g, 85 %) en forma de un sólido naranja pálido.

10

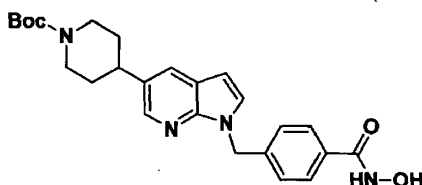
15

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,97 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 7,20 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 6,50 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,93 (t, 2H, *J* = 2,6 Hz), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 349,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 34: Síntesis del compuesto 694 (4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo)

20

(compuesto 694)



25

Se disolvió el compuesto de fórmula 5-1 (2-4) 4-(1-(4-(metoxicarbonyl)encil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo) (0,100 g, 0,223 mmol) preparado en la etapa 2 del Ejemplo 9 en metanol (10 ml)/THF (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 5 % al 10 %), y después se liofilizó, obteniéndose así el compuesto deseado 694 (0,058 g, 58 %) en forma de un sólido blanco.

30

35

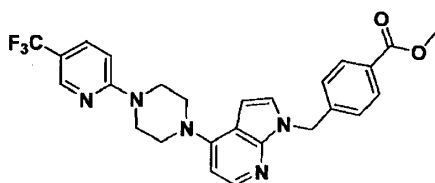
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 6,46 (d, 2H, *J* = 3,4 Hz), 5,50 (s, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 2H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 451,2 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 35: Síntesis del compuesto 700

Etapas 1: Síntesis de 4-((4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 9-1)

40

(fórmula 9-1)

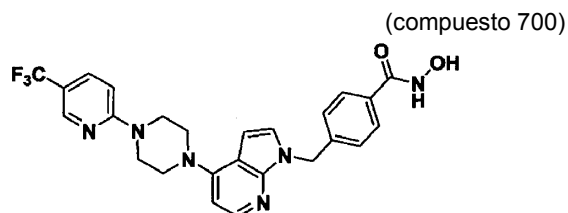


45

Se disolvieron el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,26 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (0,06 g, 0,31 mmol) y carbonato de potasio (0,05 g, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 80 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción,

seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-1 (0,08 g, 62 %) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 700)

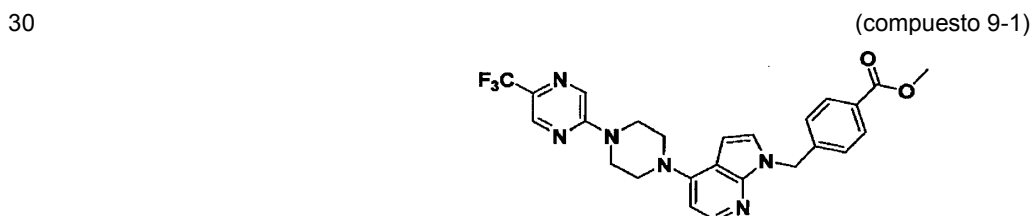


10 Se disolvió el compuesto de fórmula 9-1 (0,08 g, 0,15 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,04 g, 0,76 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,05 g, 1,51 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (1 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 700 (0,02 g, 29 %) en forma de un sólido blanco.

15 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,64 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 6,49 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 5,46 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,64 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 426,2 (*M*⁺ + H).

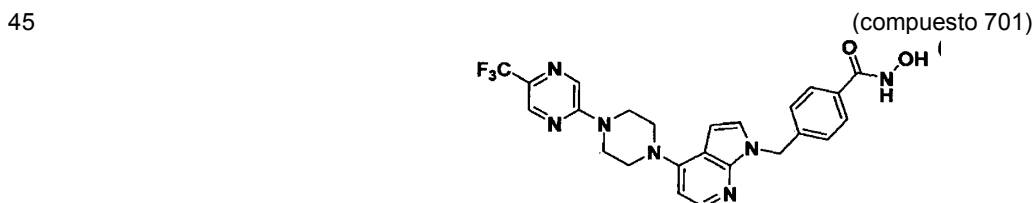
25 Ejemplo 36: Síntesis del compuesto 701

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (compuesto 9-1)



35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,26 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,06 g, 0,31 mmol) y carbonato de potasio (0,05 g, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 80 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-1 (0,1 g, 74 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 701)



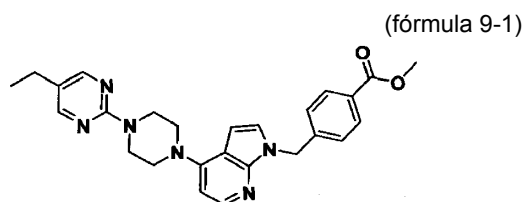
Se disolvió el compuesto de fórmula 9-1 (0,09 g, 0,18 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,05 g,

0,91 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,06 g, 1,81 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (2 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 701 (0,03 g, 27 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,20 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 5,47 (s, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,58 (m, 4H); MS (ESI) m/z 498,1 ($M^+ + H$).

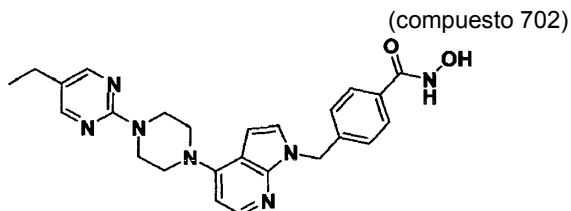
Ejemplo 37: Síntesis del compuesto 702

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 9-1)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,26 mmol), 2-cloro-5-etilpirimidine (0,04 g, 0,31 mmol) y carbonato de potasio (0,05 g, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 80 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-1 (0,09 g, 72 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 702)

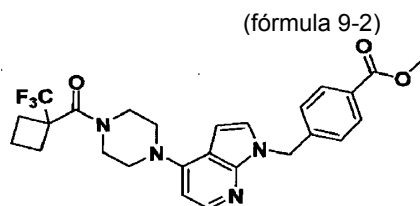


Se disolvió el compuesto de fórmula 9-1 (0,09 g, 0,19 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,05 g, 0,93 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,06 g, 1,86 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (2 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 703 (0,07 g, 82 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,00 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,47 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); MS (ESI) m/z 458,2 ($M^+ + H$).

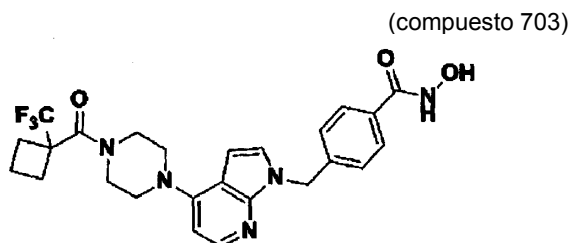
Ejemplo 38: Síntesis del compuesto 703

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 9-2)



5 Se disolvieron ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (0,09 g, 0,52 mmol), EDC (0,10 g, 0,52 mmol), HOBT (0,07 g, 0,52 mmol) y DIPEA (0,10 g, 0,78 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,26 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-2 (0,09 g, 70 %) en forma de un sólido blanco.

15 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 703)



20 Se disolvió el compuesto de fórmula 9-2 (0,08 g, 0,16 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,05 g, 0,80 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,05 g, 1,60 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (2 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 703 (0,07 g, 81 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H); MS (ESI) m/z 502,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 39: Síntesis del compuesto 704

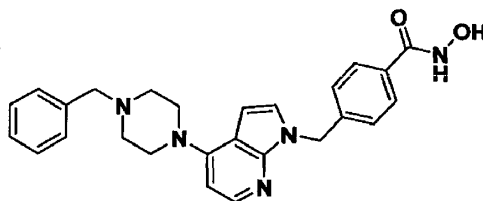
35 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 9-3)

Se disolvieron compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,26 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,39 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron benzaldehído (0,06 g, 0,52 mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,52 mmol), seguido de la agitación durante 10 minutos. Se añadió NaBH₃CN (0,02 g, 0,31 mmol) a la solución agitada, que luego se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-3 (0,08 g, 70 %) en forma de un sólido blanco.

45 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 704)

50

(compuesto 704)



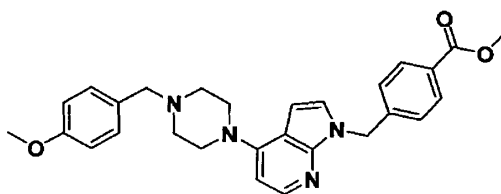
5 Se disolvió el compuesto de fórmula 9-3 (0,07 g, 0,160 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,05 g, 0,79 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,05 g, 1,59 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (2 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 704 (0,05 g, 71 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,35 (d, 4H, J = 4,4 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,22 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 2,56 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 40: Síntesis del compuesto 705

20 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (compuesto 9-3)

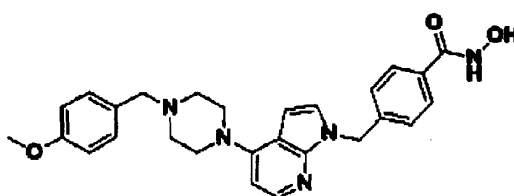
(compuesto 9-3)



25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 8-1 (0,06 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,02 g, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron 4-metoxibenzamida (0,04 g, 0,31 mmol) y ácido acético (0,02 g, 0,31 mmol), seguido de la agitación durante 10 minutos. Se añadió NaCNBH₃ (0,01 g, 0,19 mmol) a la solución agitada, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-3 (0,07 g, 89 %) en forma de un sólido blanco.

35 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-benzamida (compuesto 705)

(compuesto 705)



40 Se disolvió el compuesto de fórmula 9-3 (0,06 g, 0,13 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,04 g, 0,64 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,04 g, 1,28 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico

(2 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 705 (0,03 g, 49 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,24 (m, 4H), 6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,52 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472,2 (M^+ + H).

Ejemplo 41: Síntesis del compuesto 706

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(4-(trifluorometil)encil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato (fórmula 9-3)

Se disolvieron el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,06 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,02 g, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron 4-(trifluorometil)benzaldehído (0,05 g, 0,31 mmol) y ácido acético (0,02 g, 0,31 mmol), seguido de la agitación durante 10 minutos. Se añadió NaCNBH_3 (0,01 g, 0,19 mmol) a la solución agitada, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-3 (0,06 g, 74 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(4-(trifluorometil)encil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 706)

(compuesto 706)



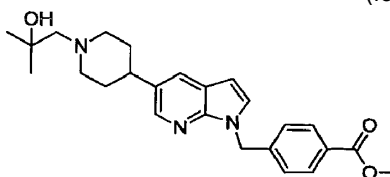
Se disolvió el compuesto de fórmula 9-3 (0,05 g, 0,10 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,03 g, 0,49 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,03 g, 0,98 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (2 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 706 (0,04 g, 80 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 2,58 (m, 4H); MS (ESI) m/z 510,2 (M^+ + H).

Ejemplo 42: Síntesis del compuesto 714

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pipeidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 5-6)

(fórmula 5-6)

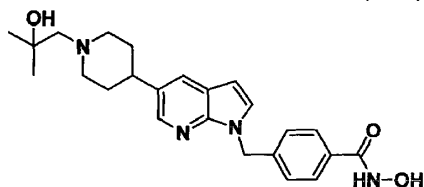


Se disolvió el compuesto de fórmula 5-3 (4-((5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,40 g, 0,95 mmol) preparado en la etapa 4 del Ejemplo 9 en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió Pd/C (0,02 g), y se dispuso un globo de hidrógeno sobre la solución, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó

con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 5-6 (0,350 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo.

5 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 714)

(compuesto 714)



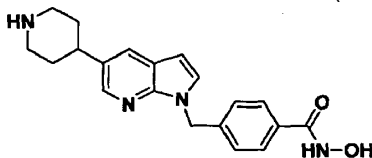
10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-6 (0,13 g, 0,31 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,54 mmol), hidróxido de potasio (0,087 g, 1,54 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,396 ml, 6,17 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 714 (0,015 g, 12 %) en forma de un sólido blanco.

15 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 6,47 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,38-2,24 (m, 4H), 1,89-1,65 (m, 4H), 1,12 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 423,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 43: Síntesis del compuesto 715

25 (*N*-hidroxi-4-((5-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida)

(compuesto 715)



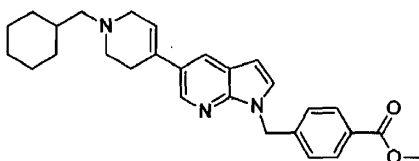
30 Se disolvió el compuesto de fórmula 6-5 (*N*-hidroxi-4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida) (0,100 g, 0,287 mmol) preparado en el Ejemplo 33 en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 715 (0,085 g, 85 %) en forma de un sólido blanco.

35 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 7,67 (dd, 2H, *J* = 18,0, 9,7 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,46 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,49 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 3H), 1,74-1,55 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 351,1 (M⁺ + H).

40 Ejemplo 44: Síntesis del compuesto 721

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(ciclohexilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 6-2)

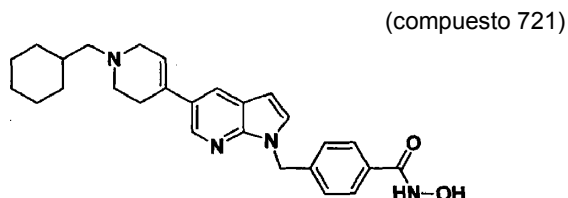
45 (fórmula 6-2)



50 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-1 (4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,288 mmol), (bromometil)ciclohexano (0,044 ml, 0,317 mmol) y Cs₂CO₃ (0,113 g, 0,345 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma

temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 6-2 (0,061 g, 48 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(ciclohexilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 721)



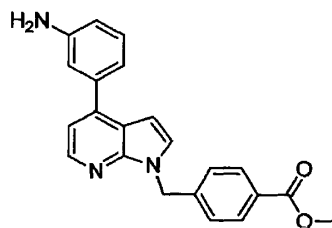
Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-2 (0,050 g, 0,113 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,039 g, 0,56 mmol), hidróxido de potasio (0,032 g, 0,564 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,15 ml, 2,25 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18, acetonitrilo/solución acuosa de TFA al 0,1 % = del 5 % al 70 %), y se retiró el TFA, obteniéndose así el compuesto deseado 721 (0,012 g, 24 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,15 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,69 (s, 2H), 2,36 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 14,0 Hz), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,38-1,22 (m, 4H), 1,03-1,00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 445,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 45: Síntesis del compuesto 722

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(3-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)

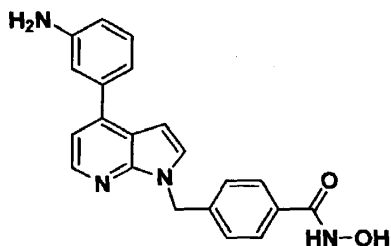
(fórmula 1-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (0,200 g, 0,523 mmol), ácido 3-aminofenilborónico (0,086 g, 0,628 mmol), carbonato de sodio (0,122 g, 1,151 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,043 g, 0,052 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó bajo irradiación de microondas durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,12 g, 64 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(3-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 722)

(compuesto 722)



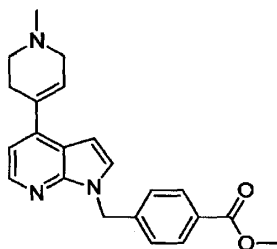
Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,12 g, 0,336 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,117 g, 1,679 mmol), hidróxido de potasio (0,094 g, 1,679 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,432 ml, 6,715 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. Se agitó la fracción concentrada, y el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 722 (0,110 g, 91 %) en forma de un sólido pardusco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,29 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 7,79-7,66 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J = 3,5$ Hz), 5,54 (s, 2H), 5,28 (s, 2H); MS (ESI) m/z 359,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 46: Síntesis del compuesto 723

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)

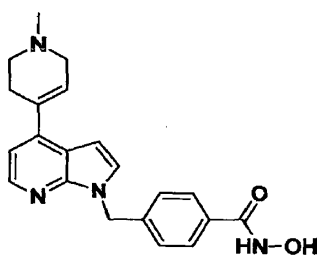
(fórmula 1-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,2 g, 0,523 mmol), pinacoléster de ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,140 g, 0,63 mmol), carbonato de sodio (0,122 g, 1,151 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,043 g, 0,052 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó bajo irradiación de microondas durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 5 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,1 g, 53 %) en forma de un sólido pardusco.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 723)

(compuesto 723)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,10 g, 0,28 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,096 g, 1,38 mmol), hidróxido de potasio (0,078 g, 1,38 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en

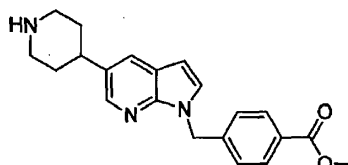
peso (0,36 ml, 5,53 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el

5 compuesto deseado 723 (0,021 g, 21 %) en forma de un sólido amarillo.
 ^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,21 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,38 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,61-2,31 (m, 7H); MS (ESI) m/z 363,1 (M^+ + H).

10 Ejemplo 47: Síntesis del compuesto 724

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 6-3)

(fórmula 6-3)

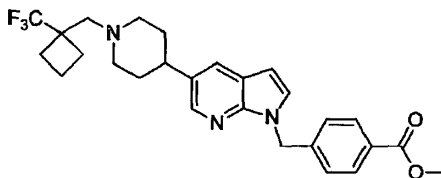


15 Se disolvió el compuesto de fórmula 6-1 (4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (1,85 g, 5,33 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió Pd/C (0,02 g), y se dispuso un globo de hidrógeno sobre la solución, seguido de la agitación a la misma temperatura
 20 durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar el Pd/C, y se secó el residuo, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 6-3 (1,5 g, 81 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 6-4)

25

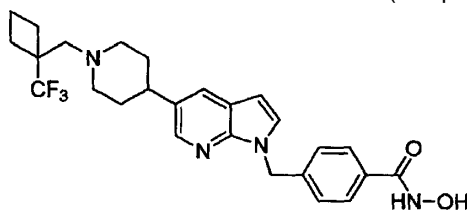
(fórmula 6-4)



30 Se añadieron el compuesto de fórmula 6-3 (0,2 g, 0,57 mmol) preparado en la etapa 1, sulfonato de (1-(trifluorometil)ciclobutil)metil-4-metilbenzenceno (0,212 g, 0,69 mmol) y carbonato de cesio (0,205 g, 0,63 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (10 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 24 horas, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de
 35 reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 6-4 (0,021 g, 8 %) en forma de un líquido amarillo.

40 Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 724)

(compuesto 724)



45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-4 (0,02 g, 0,041 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de hidroxilamina (0,014 g, 0,21 mmol), hidróxido de potasio (0,012 g, 0,21 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,053 ml, 0,82 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la

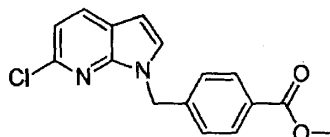
solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con bicarbonato sódico y se secó, obteniéndose así el compuesto deseado 724 (0,005 g, 25 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,53 (s, 2H), 3,03 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,65-2,63 (m, 1 H), 2,64 (s, 2H), 2,40-2,18 (m, 6H), 2,04-1,87 (m, 6H); MS (ESI) m/z 487,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 48: Síntesis del compuesto 743

10 Etapa 1: Síntesis de 4-((6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 3-2)

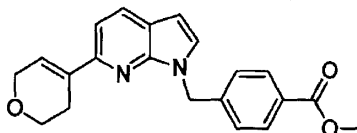
(fórmula 3-2)



15 Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-1 (6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (1,0 g, 6,55 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,65 g, 7,21 mmol) e hidruro de sodio (60,00 %, 0,315 g, 7,87 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 3-2 (1,25 g, 63 % en forma de un sólido blanco).

25 Etapa 2: Síntesis de 4-((6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 3-3)

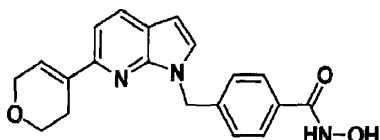
(fórmula 3-3)



30 Se añadieron el compuesto de fórmula 3-2 (0,5 g, 1,66 mmol) preparado en la etapa 1, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborane (0,402 g, 1,91 mmol), carbonato de sodio (0,35 g, 3,33 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,14 g, 0,16 mmol) a 1,2-dimetoxietano (10 ml)/agua (5 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 3-3 (0,46 g, 79 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 3: Síntesis de 4-((6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 743)

(compuesto 743)



45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-3 (0,150 g, 0,431 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,15 mmol), hidróxido de potasio (0,12 g, 2,153 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,55 ml, 8,61 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron agua (20 ml) y bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 743 (0,03 g, 20 %) en forma de un sólido blanco.

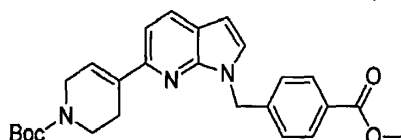
^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,74 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,50 (s, 2H), 4,28 (d, 2H, $J = 2,6$ Hz), 3,85 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,64 (s, 2H); MS (ESI) m/z 350,1 ($M^+ + H$).

5 Ejemplo 49: Síntesis del compuesto 744

Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 3-3)

10

(fórmula 3-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 3-2 (4-((6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,50 g, 1,66 mmol), pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*terc*-butoxicarbonil-4-borónico (0,59 g, 1,91 mmol), carbonato de sodio (0,352 g, 3,32 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,136 g, 0,166 mmol) a 1,2-dimetoxietano (10 ml)/agua (5 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 3-3 (0,55 g, 74 %) en forma de un líquido amarillo.

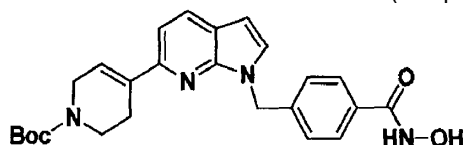
15

20

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 744)

25

(compuesto 744)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-3 (0,100 g, 0,223 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,078 g, 1,117 mmol), hidróxido de potasio (0,063 g, 1,117 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,29 ml, 4,47 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 744 (0,088 g, 88 %) en forma de un sólido blanco.

30

35

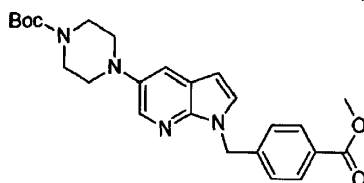
^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,67 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,48 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449,1 ($M^+ + H$).

40 Ejemplo 50: Síntesis del compuesto 746

Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 2-3)

45

(fórmula 2-3)



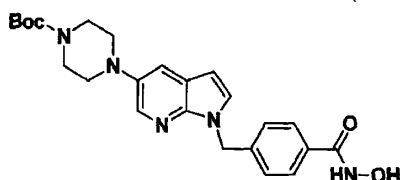
Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,50 g, 1,45 mmol), 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (0,325 g, 1,74 mmol), Pd(dppf)Cl₂ ([1,1-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II)) (0,074 g, 0,15 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,17 g, 1,74 mmol) en tolueno (10 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, seguido del enfriamiento

50

hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,28 g, 43 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 746)

(compuesto 746)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,100 g, 0,22 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,077 g, 1,11 mmol), hidróxido de potasio (0,062 g, 1,110 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,285 ml, 4,44 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron agua (20 ml) y bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano, y se secó, obteniéndose así el compuesto deseado 746 (0,084 g, 84 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,58-7,55 (m, 2 H), 7,22 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,41 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,46 (s, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,03 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz), 1,43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 452,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 51: Síntesis del compuesto 757

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 11-2)

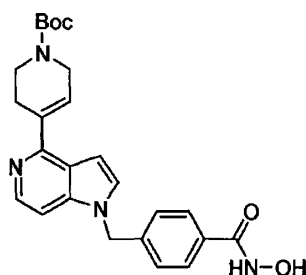
Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-1 (4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina) (0,300 g, 1,966 mmol), 4-(bromoetil)benzoato de metilo (0,495 g, 2,163 mmol) e hidróxido de potasio (0,132 g, 2,359 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua (20 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose así el compuesto deseado de fórmula 11-2 (0,497 g, 84,2 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 11-3)

Se añadieron el compuesto de fórmula 11-2 (0,100 g, 0,333 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (0,118 g, 0,382 mmol), Na_2CO_3 (0,070 g, 0,665 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,027 g, 0,033 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-3 (0,050 g, 33,6 %) en forma de un aceite pardusco.

Etapa 3: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 757)

(compuesto 757)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-3 (0,050 g, 0,112 mmol) preparado en la etapa 2, NH₂OH (0,039 g, 0,559 mmol), hidróxido de potasio (0,031 g, 0,559 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,144 ml, 2,234 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 757 (0,004 g, 8,0 %) en forma de un sólido pardusco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,54 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 52: Síntesis del compuesto 758

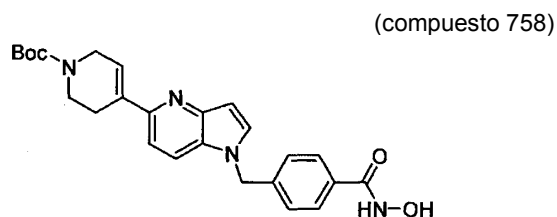
Etapa 1: Síntesis de 4-((5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 11-2)

Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-1 (5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina) (0,300 g, 1,966 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,495 g, 2,163 mmol) e hidróxido de potasio (0,132 g, 2,359 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado (0,488 g, 82,7 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (fórmula 11-3)

Se añadieron el compuesto de fórmula 11-2 (0,100 g, 0,333 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-terc-butoxicarbonil-4-borónico (0,118 g, 0,382 mmol), Na₂CO₃ (0,070 g, 0,665 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,027 g, 0,033 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-3 (0,050 g, 33,6 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 758)



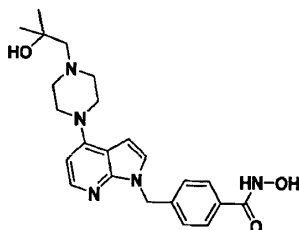
Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-3 (0,050 g, 0,112 mmol) preparado en la etapa 2, NH₂OH (0,039 g, 0,559 mmol), hidróxido de potasio (0,031 g, 0,559 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,144 ml, 2,234 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 758 (0,021 g, 41,9 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,52 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 53: Síntesis del compuesto 759

(N-hidroxi-4-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida)

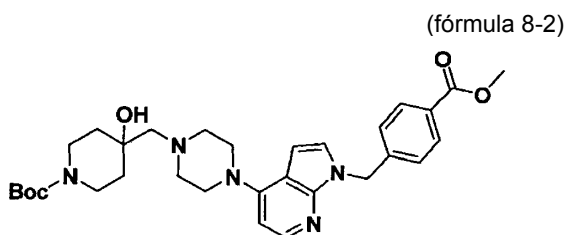
(compuesto 759)



- 5 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-2 (4-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,10 g, 0,24 mmol) en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,07 g, 1,18 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,08 g, 2,36 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (1 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 759 (0,07 g, 69 %) en forma de un sólido blanco.
- 10
- 15 ¹H RMN (400 Mhz, CH₃OD) δ 7,93 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,15 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 1,81 (s, 6H), 1,20 (s, 6H); MS (ESI) m/z 424,2 (M⁺ + H).

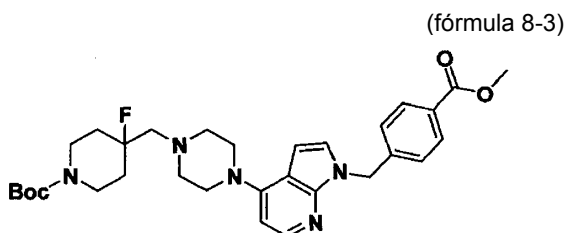
Ejemplo 54: Síntesis del compuesto 760

- 20 Etapa 1: Síntesis de 4-hidroxi-4-((4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 8-2)



- 25 Se añadieron el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,12 g, 0,31 mmol), 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,93 mmol) y carbonato de potasio (0,09 g, 0,62 mmol) a etanol (6 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación adicional (0,17 g, 97 %, aceite amarillo).
- 30
- 35

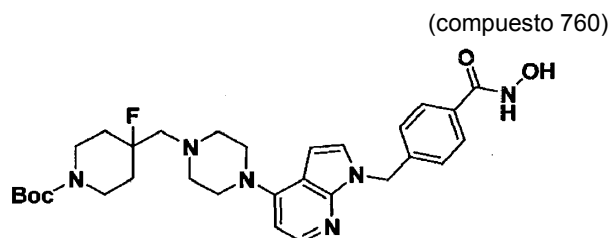
Etapa 2: Síntesis de 4-fluoro-4-((4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 8-3)



- 40 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-2 (0,16 g, 0,28 mmol) preparado en la etapa 1 en diclorometano (6 ml) a 0 °C. A la solución, se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,06 g, 0,37 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada
- 45

de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación adicional (0,15 g, 93 %, aceite amarillo).

Etapa 3: Síntesis de 4-fluoro-4-((4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 760)



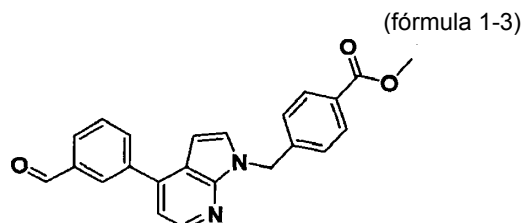
10 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-3 (0,14 g, 0,25 mmol) preparado en la etapa 2 en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,07 g, 1,24 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,08 g, 2,47 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución

15 acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (1 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 760 (0,11 g, 78 %) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 Mhz, CH₃OD) δ 7,96 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,19 (m, 3H), 6,59 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,62 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 567,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 55: Síntesis del compuesto 761

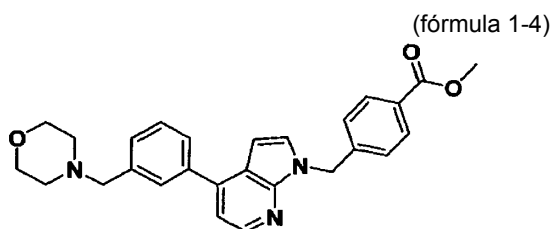
25 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(3-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)



30 Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (0,30 g, 0,87 mmol), ácido 3-formilfenilborónico (0,15 g, 1,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol) y carbonato de sodio (0,18 g, 1,74 mmol) a dimetoxietano (9 ml)/agua (3 ml), y se calentó bajo irradiación de microondas 120 °C durante 15 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción filtrada, seguido de la extracción con acetato de etilo.

35 Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado (0,25 g, 77 %) en forma de un sólido blanco.

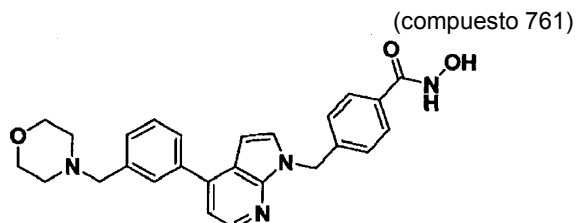
40 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(3-(mofolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-4)



45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,07 g, 0,19 mmol) preparado en la etapa 1 y morfina (0,02 g, 0,19 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió ácido acético (0,02 g, 0,38 mmol) a ello, seguido de la agitación durante 10 minutos. Se añadió NaBH₃CN (0,01 g, 0,23 mmol) a la solución agitada, seguido

de la agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado (0,05 g, 65 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(3-(morfolinometil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 761)

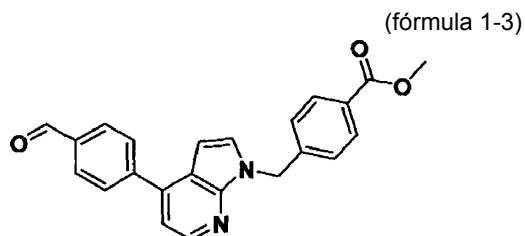


Se disolvió el compuesto de fórmula 1-4 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la etapa 2 en metanol (2 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,03 g, 0,56 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,04 g, 1,13 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (1 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 761 (0,04 g, 89 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CH₃OD) δ 8,31 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 5,61 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz), 3,63 (s, 2H), 2,53 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 443,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 56: Síntesis del compuesto 762

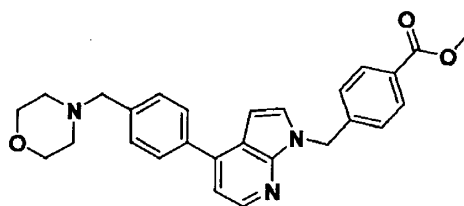
Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,30 g, 0,87 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,15 g, 1,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol) y carbonato de sodio (0,18 g, 1,74 mmol) a dimetoxietano (9 ml)/agua (3 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos, seguidos del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,23 g, 71 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-(morfolinometil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato (fórmula 1-4)

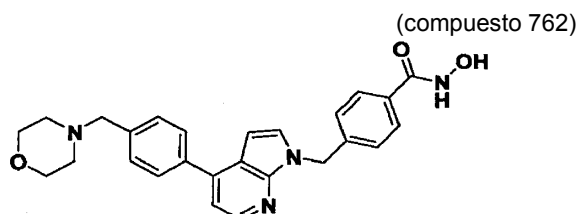
(fórmula 1-4)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,07 g, 0,19 mmol) preparado en la etapa 1 y morfolina (0,02 g, 0,19 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió ácido acético (0,02 g, 0,38 mmol) a ello, seguido de la agitación durante 10 minutos. Se añadió NaBH₃CN (0,01 g, 0,23 mmol) a la solución agitada, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-4 (0,04 g, 47 %) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 3: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 762)

15



20 Se disolvió el compuesto de fórmula 1-4 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la etapa 2 en metanol (2 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,03 g, 0,45 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,03 g, 0,91 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (1 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 762 (0,03 g, 79 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 Mhz, CH₃OD) δ 8,32 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,63 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443,1 (M⁺ + H).

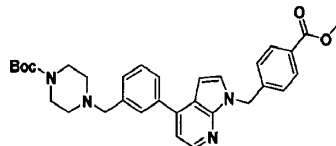
30

Ejemplo 57: Síntesis del compuesto 763

35 Etapa 1: Síntesis de 4-(3-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)encil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 24-1)

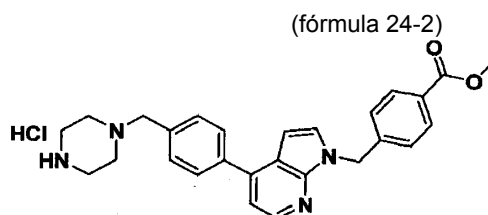
35

(fórmula 24-1)

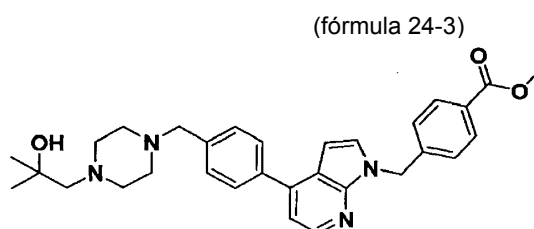


40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (4-((4-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato) (0,15 g, 0,41 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,08 g, 0,41 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente, y se añadió ácido acético (0,05 g, 0,81 mmol) a ello, seguido de la agitación durante 10 minutos. Se añadió NaBH₃CN (0,03 g, 0,49 mmol) a la solución agitada, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 24-1 (0,11 g, 50 %) en forma de un sólido blanco.

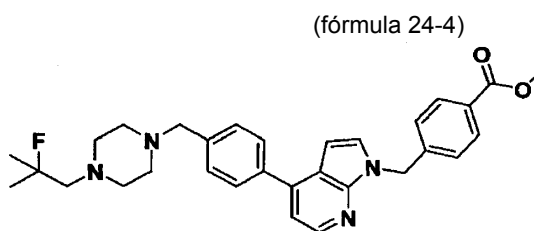
45

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 4-((4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 24-2)

5 Se disolvió el compuesto de fórmula 24-1 (0,08 g, 0,15 mmol) preparado en la etapa 1 en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 0,04 ml, 0,18 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 24-2 (0,07 g, 99 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 24-3)

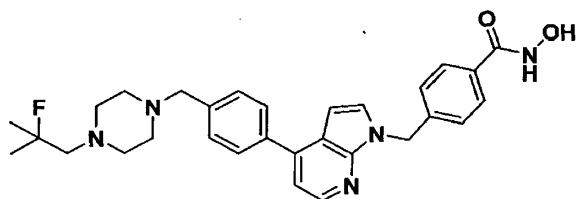
15 Se añadieron el compuesto de fórmula 24-2 (0,09 g, 0,20 mmol) preparado en la etapa 2, 2,2-dimetiloxirano (0,07 g, 0,99 mmol) y carbonato de potasio (0,05 g, 0,40 mmol) a etanol (8 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación adicional (0,10 g, 97 %, aceite incoloro).

Etapa 4: Síntesis de 4-((4-(4-((2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 24-4)

20 Se disolvió el compuesto de fórmula 24-3 (0,10 g, 0,19 mmol) preparado en la etapa 3 en cloruro de metileno (4 ml) a 0 °C, y se añadió DAST (0,04 g, 0,25 mmol) a ello, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 24-4 (0,06 g, 64 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: Síntesis de 4-((4-(4-((2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 763)

(compuesto 763)



5 Se disolvió el compuesto de fórmula 24-4 (0,06 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml)/metanol (3 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,03 g, 0,63 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina (50,00 %, 0,04 g, 1,26 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto deseado 763 (0,05 g, 76 %, sólido blanco). El compuesto obtenido se usó sin purificación adicional.

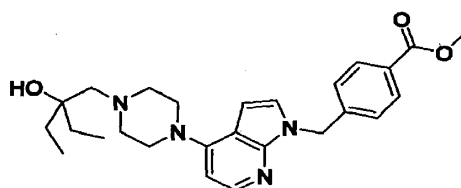
10 ^1H RMN (400 Mhz, CH_3OD) δ 8,30 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,59 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 6H), 7,12 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz), 6,24 (m, 1H), 5,62 (d, 2H, $J = 10,6$ Hz), 3,50 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz), 2,36-2,31 (m, 6H), 2,22 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 6H); MS (ESI) m/z 516,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

15 Ejemplo 58: Síntesis del compuesto 764

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(2-etil-2-hidroxibutil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 8-2)

20

(fórmula 8-2)



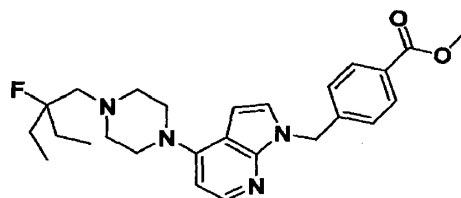
25 Se añadieron el compuesto de fórmula 8-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,28 g, 0,724 mmol), 2,2-dietiloxirano (0,36 g, 3,62 mmol) y carbonato de potasio (0,20 g, 1,44 mmol) a etanol (8 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación adicional (0,27 g, 84 %, aceite amarillo).

30

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-(2-etil-2-fluorobutil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 8-3)

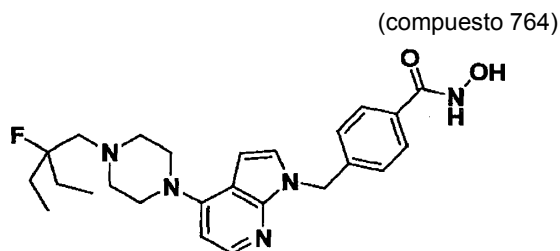
35

(fórmula 8-3)



40 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-2 (0,25 g, 0,55 mmol) preparado en la etapa 1 en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y se añadió DAST (0,11 g, 0,72 mmol) a ello, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado (0,11 g, 43 %) en forma de un sólido blanco.

45

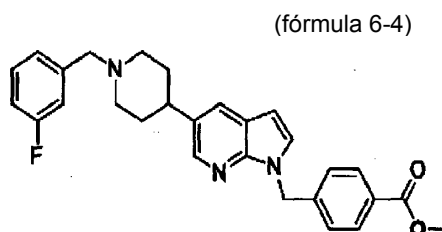
Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(4-(2-etil-2-fluorobutil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 764)

5 Se disolvió el compuesto de fórmula 8-3 (0,11 g, 0,24 mmol) preparado en la etapa 2 en tetrahidrofurano (1 ml)/metanol (4 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron hidróxido de potasio (0,07 g, 1,21 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,16 g, 2,43 mmol) a ello, seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto deseado 764 (0,07 g, 61 %, sólido blanco). El compuesto obtenido se usó sin purificación adicional.

15 ¹H RMN (400 Mhz, CH₃OD) δ 7,98 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,62 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,50 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 3,54 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,77 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,60 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,80-1,73 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 516,2 (M⁺ + H).

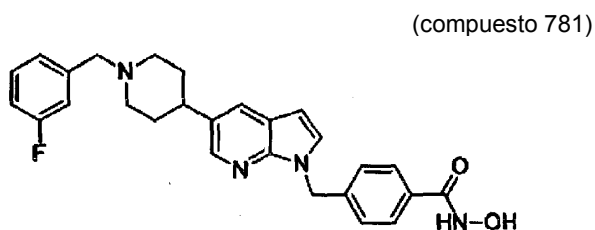
Ejemplo 59: Síntesis del compuesto 781

20 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 6-4)



25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,286 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 47, 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,039 ml, 0,315 mmol) y carbonato de cesio (0,112 g, 0,343 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 6-4 (0,053 g, 40,5 %) en forma de un sólido blanco.

35 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 781)



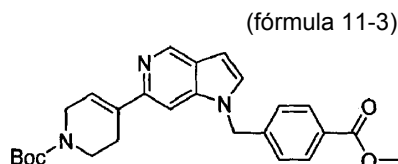
40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-4 (0,050 g, 0,109 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de hidroxilamina (0,038 g, 0,546 mmol), hidróxido de potasio (0,031 g, 0,546 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,140 ml, 2,186 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción

concentrada, seguido de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose así el compuesto deseado 781 (0,025 g, 49,1 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 5H), 6,45 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,93 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,56-2,53 (m, 2H), 1..79-1,76 (m, 3H); MS (ESI) m/z 459,1 (M^+ + H)

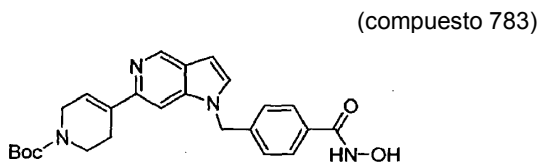
Ejemplo 60: Síntesis del compuesto 783

Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 11-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 11-2 (4-((6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,333 mmol), pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (0,118 g, 0,382 mmol), Na_2CO_3 (0,070 g, 0,665 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,027 g, 0,033 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-3 (0,040 g, 26,9 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 783)

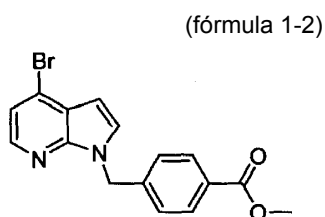


Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-3 (0,050 g, 0,112 mmol) preparado en la etapa 1, NH_2OH (0,039 g, 0,559 mmol), hidróxido de potasio (0,031 g, 0,559 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso en agua (0,144 ml, 2,234 mmol), en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 783 (0,010 g, 20,0 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, MeOD- d_4) δ 8,80 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,44-6,38 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449,1 (M^+ + H)

Ejemplo 61: Síntesis del compuesto 784

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-2)

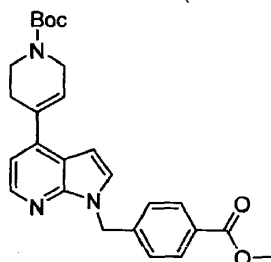


Se disolvieron 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,000 g, 50,751 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (12,788 g, 55,826 mmol) e hidróxido de potasio (3,417 g, 60,901 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se concentró la

mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; cloruro de metileno/hexano = del 30 % al 50 %), proporcionando el compuesto de fórmula 1-2 (11,000 g, 62,8 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 1-3)

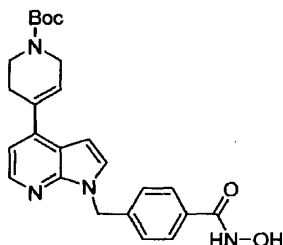
(fórmula 1-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 1-2 (10,500 g, 30,418 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (10,816 g, 34,981 mmol), carbonato de sodio (6,448 g, 60,836 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,484 g, 3,042 mmol) a 1,2-dimetoxietano (50 ml)/agua (25 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-3 (11,000 g, 80,8 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 784)

(compuesto 784)



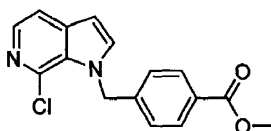
Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (0,150 g, 0,335 mmol) preparado en la etapa 2, hidróxido de potasio (0,094 g, 1,676 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,465 g, 6,703 mmol), en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 784 (0,140 g, 93,1 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,20 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,38 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449,1 (M⁺ + H)

Ejemplo 62: Síntesis del compuesto 785

Etapa 1: Síntesis de 4-((7-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 11-2)

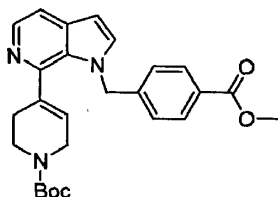
(fórmula 11-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-1 (7-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina) (0,300 g, 1,523 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,384 g, 1,675 mmol) e hidróxido de potasio (0,103 g, 1,827 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-2 (0,432 g, 82,2 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 11-3)

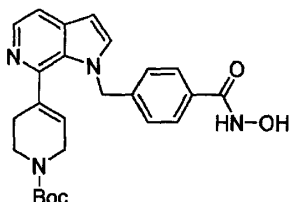
(fórmula 11-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 11-2 (0,100 g, 0,290 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (0,103 g, 0,333 mmol), carbonato de sodio (0,061 g, 0,579 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió a la fracción concentrada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-3 (0,070 g, 54,0 %) en forma de un aceite pardusco.

Etapa 3: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 785)

(compuesto 785)



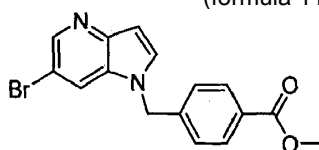
Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-3 (0,070 g, 0,156 mmol) preparado en la etapa 2, NH₂OH (0,054 g, 0,782 mmol), hidróxido de potasio (0,044 g, 0,782 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso en agua (0,201 ml, 3,128 mmol), en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 785 (0,067 g, 95,5 %) en forma de un sólido pardusco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 6,67 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 6,65 (m, 2H), 5,57 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449,2 (M⁺ + H)

Ejemplo 63: Síntesis del compuesto 786

Etapa 1: Síntesis de 4-((6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 11-2)

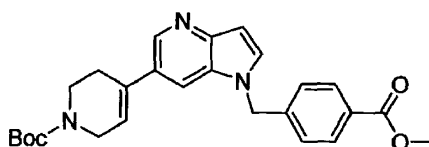
(fórmula 11-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-1 (6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina) (0,300 g, 1,523 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,384 g, 1,675 mmol) e hidróxido de potasio (0,103 g, 1,827 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado (0,300 g, 57,1 %) en forma de un aceite amarillo.

10 Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 11-3)

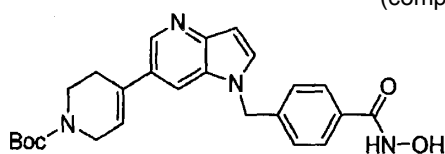
(fórmula 11-3)



15 Se añadieron el compuesto de fórmula 11-2 (0,100 g, 0,290 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (0,103 g, 0,333 mmol), carbonato de sodio (0,061 g, 0,579 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,029 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-3 (0,050 g, 38,6 %) en forma de un aceite pardusco.

25 Etapa 3: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 786)

(compuesto 786)



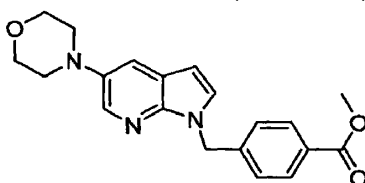
30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-3 (0,050 g, 0,112 mmol) preparado en la etapa 2, NH₂OH (0,039 g, 0,559 mmol), hidróxido de potasio (0,031 g, 0,559 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,144 ml, 2,234 mmol), en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 786 (0,019 g, 37,9 %) en forma de un sólido blanco.

40 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,24 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 6,19 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449,1 (*M*⁺ + H).

Ejemplo 64: Síntesis del compuesto 787

45 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

(fórmula 2-3)



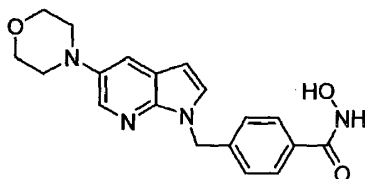
50 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato) (1,000 g, 2,897 mmol), morfolina (0,304 ml, 3,476 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio (0) (0,148 g, 0,290 mmol), y *tert*-

butóxido de sodio (0,334 g, 3,476 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,260 g, 25,5 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 787)

10

(compuesto 787)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-3 (0,200 g, 0,569 mmol) preparado en la etapa 1, NH₂OH (0,198 g, 2,846 mmol), hidróxido de potasio (0,160 g, 2,846 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,732 ml, 11,383 mmol), en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 787 (0,162 g, 80,8 %) en forma de un sólido pardusco claro.

15

20

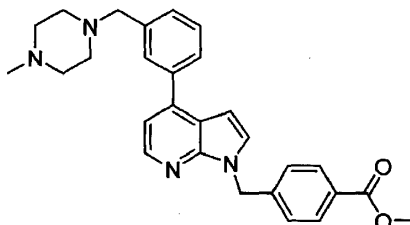
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,40 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 5,46 (s, 2H), 3,77 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 3,07 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz); MS (ESI) *m/z* 353,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 65: Síntesis del compuesto 799

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 1-4)

30

(fórmula 1-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-3 (4-((4-(3-formilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,1 g, 0,27 mmol), *N*-metilpiperazina (0,032 g, 0,324 mmol), y ácido acético (0,0016 g, 0,027 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,021 g, 0,324 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 14 horas. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 1-4 (0,053 g, 43,2 %) en forma de un sólido blanco.

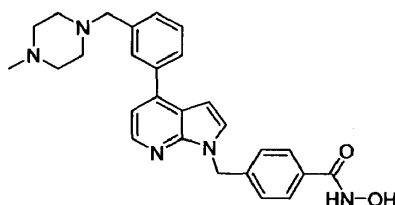
35

40

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 799)

45

(compuesto 799)

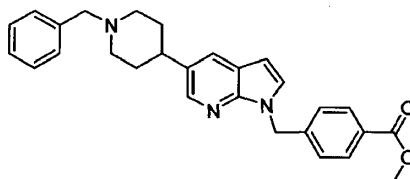


Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-4 (0,03 g, 0,066 mmol) preparado en la etapa 1, una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,081 ml, 1,32 mmol) e hidróxido de potasio (0,037 g, 0,66 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, obteniéndose así el compuesto deseado 799 (0,014 g, 46,6 %) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 456,17 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 66: Síntesis del compuesto 804

10 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 6-4)

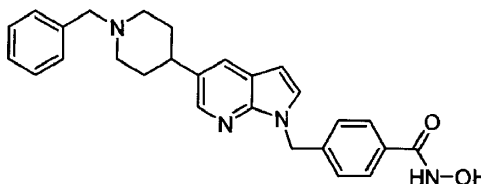
(fórmula 6-4)



15 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-4 (4-((5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), bromuro de bencilo (0,037 ml, 0,315 mmol) y Cs_2CO_3 (0,112 g, 0,343 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 6-4 (0,019 g, 15,2 %) en forma de un aceite incoloro.

25 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 804)

(compuesto 804)



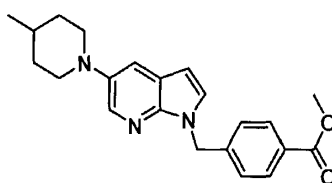
30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-4 (0,020 g, 0,046 mmol) preparado en la etapa 1, NH_2OH (0,016 g, 0,228 mmol), hidróxido de potasio (0,013 g, 0,228 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,058 ml, 0,910 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 804 (0,006 g, 28,4 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,20 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,53 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 441,1 ($M^+ + \text{H}$).

Ejemplo 67: Síntesis del compuesto 805

45 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-metilpiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

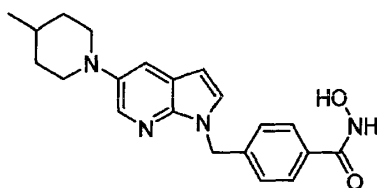
(fórmula 2-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (0,500 g, 1,448 mmol), 4-metil-piperidina (0,205 ml, 1,738 mmol), bis(*tert*-butilfosfin)paladio(0) (0,074 g, 0,145 mmol) y *t*-butóxido de sodio (0,167 g, 1,738 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,080 g, 15,2 %) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-(((5-(4-metilpiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 805)

(compuesto 805)



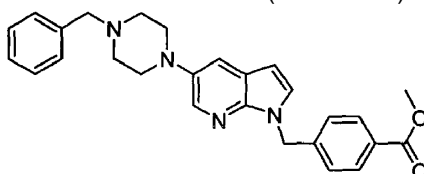
15 Se disolvió el compuesto de fórmula 2-3 (0,080 g, 0,220 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron hidróxido de potasio (0,062 g, 1,101 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,283 ml, 4,402 mmol) a ello, seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 805 (0,018 g, 22,4 %) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,38 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); MS (ESI) *m/z* 365,1 (M+ + H).

Ejemplo 68: Síntesis del compuesto 806

30 Etapa 1: Síntesis de 4-(((5-(4-bencilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

(fórmula 2-3)

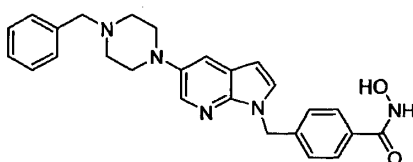


35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (0,500 g, 1,448 mmol), 1-bencilpiperazina (0,297 ml, 1,738 mmol), bis(*tert*-butilfosfin)paladio (0) (0,074 g, 0,145 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,167 g, 1,738 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,089 g, 13,9 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 2: Síntesis de 4-(((5-(4-bencilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 806)

45

(compuesto 806)



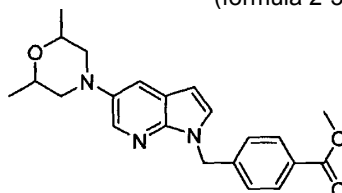
Se disolvió el compuesto de fórmula 2-3 (0,089 g, 0,202 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron hidróxido de potasio (0,062 g, 1,101 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,283 ml, 4,402 mmol) a ello, seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 806 (0,049 g, 54,9 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,35 (d, 4H, J = 4,4 Hz), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,42 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,09 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 2,55 (t, 4H, J = 4,4 Hz); MS (ESI) m/z 442,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 69: Síntesis del compuesto 807

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(2,6-dimetilmorfolino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

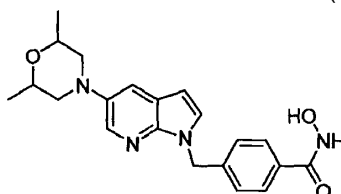
(fórmula 2-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (0,500 g, 1,448 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (0,213 ml, 1,738 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (0,074 g, 0,145 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,167 g, 1,738 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto de fórmula 2-3 (0,050 g, 9,1 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(2,6-dimetilmorfolino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 807)

(compuesto 807)



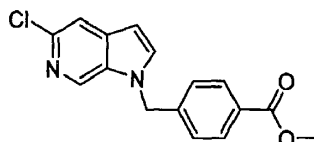
Se disolvió el compuesto de fórmula 2-3 (0,05 g, 0,13 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 807 (0,031 g, 61,8 %) en forma de un sólido gris.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,29 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 6,0 Hz); MS (ESI) m/z 379,1 (M⁺ - H)

Ejemplo 70: Síntesis del compuesto 808

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (compuesto 11-2)

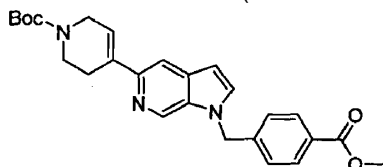
(compuesto 11-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-1 (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina) (0,300 g, 1,966 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,495 g, 2,163 mmol) e hidróxido de potasio (0,132 g, 2,359 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-2 (0,488 g, 82,7 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 11-3)

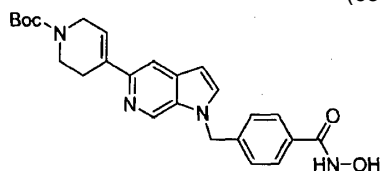
(fórmula 11-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 11-2 (0,100 g, 0,333 mmol) preparado en la etapa 1, pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (0,118 g, 0,382 mmol), carbonato de sodio (0,070 g, 0,665 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,027 g, 0,033 mmol) a 1,2-dimetoxietano (2 ml)/agua (1 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 10 minutos, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió agua a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 11-3 (0,010 g, 6,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Síntesis de 4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 808)

(compuesto 808)



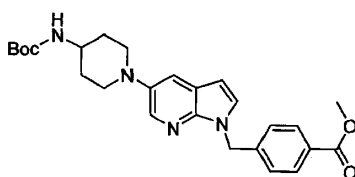
Se disolvieron el compuesto de fórmula 11-3 (0,020 g, 0,045 mmol) preparado en la etapa 2, hidróxido de potasio (0,013 g, 0,223 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,057 ml, 0,894 mmol), en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 808 (0,001 g, 6,0 %) en forma de un sólido naranja.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,54 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 71: Síntesis del compuesto 809

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)

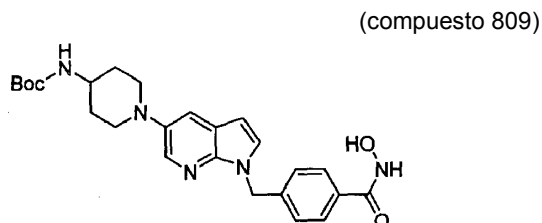
(fórmula 2-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (0,500 g, 1,448 mmol), piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (0,348 g, 1,738 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (0,074 g, 0,145 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,167 g, 1,738 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, y después se enfrió

hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,054 g, 8,0 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de (1-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 809)

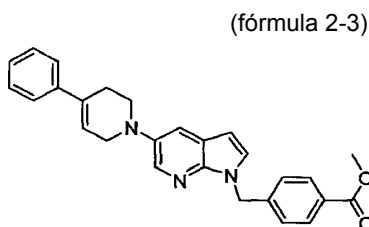


Se disolvió el compuesto de fórmula 2-3 (0,054 g, 0,12 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron hidróxido de potasio (0,013 g, 0,223 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,057 ml, 0,894 mmol) a ello, seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 809 (0,014 g, 25,9 %) en forma de un sólido gris.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,13 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,40 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 464,1 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

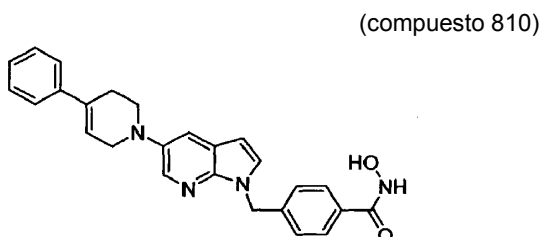
Ejemplo 72: Síntesis del compuesto 810

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (0,500 g, 1,448 mmol), 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,340 g, 1,738 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (0,074 g, 0,145 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,167 g, 1,738 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 20 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-3 (0,023 g, 3,7 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 810)



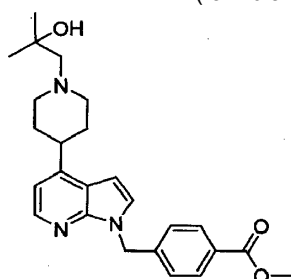
Se disolvió el compuesto de fórmula 2-3 (0,023 g, 0,054 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron hidróxido de potasio (0,013 g, 0,223 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,057 ml, 0,894 mmol) a ello, seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 810 (0,002 g, 8,7 %) en forma de un sólido gris.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,32 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 423,1 (M⁺ - H).

Ejemplo 73: Síntesis del compuesto 812

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-6)

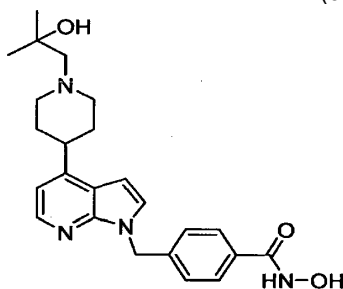
(fórmula 4-6)



Se disolvió el compuesto de fórmula 4-3 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,400 g, 0,953 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente Pd/C (30 mg) a ello, y se dispuso un globo de hidrógeno sobre la solución, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y la fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 5 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-6 (0,310 g, 77,1 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 812)

(compuesto 812)



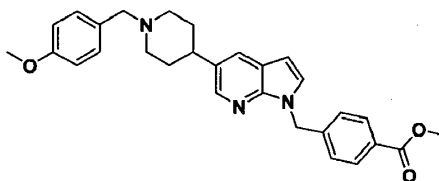
Se disolvió el compuesto de fórmula 4-6 (0,310 g, 0,735 mmol) preparado en la etapa 1 en (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,206 g, 3,677 mmol) y una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % en peso (0,945 ml, 14,708 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 812 (0,210 g, 67,6 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,46 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,11 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423,3 (M⁺ + H).

Ejemplo 74: Síntesis del compuesto 830

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

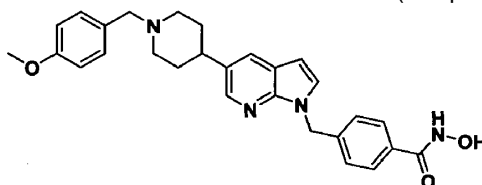
(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 4-metoxibencilchloride (0,067 g, 0,429 mmol) y carbonato de cesio (0,186 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,049 g, 36,5 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 830)

(compuesto 830)



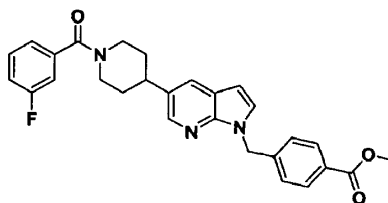
Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,049 g, 0,104 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,064 ml, 1,044 mmol) e hidróxido de potasio (0,059 g, 1,044 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 830 (0,039 g, 79,4 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,14 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (d, 2H, J = 11,9 Hz), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471,3 (M⁺+1).

Ejemplo 75: Síntesis del compuesto 831

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-fluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-1)

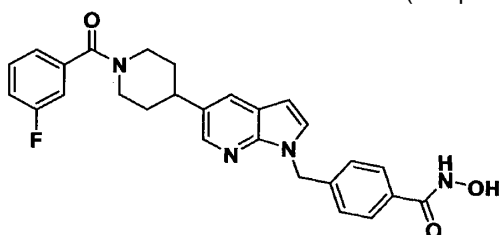
(fórmula 12-1)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), cloruro de 3-fluorobenzoi)l (0,054 g, 0,343 mmol) y trietilamina (0,080 ml, 0,572 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-1 (0,056 g, 41,5 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(3-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 831)

(compuesto 831)



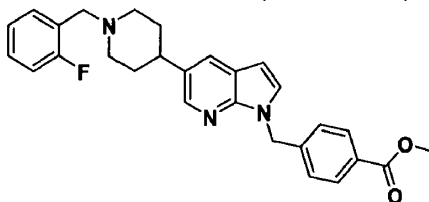
5
10
15
20

Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-1 (0,056 g, 0,119 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,073 ml, 1,188 mmol) e hidróxido de potasio (0,067 g, 1,188 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 831 (0,039 g, 69,5 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,52 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 13,2 Hz), 3,04 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,96-1,69 (m, 4H), 1,35-1,31 (m, 1H); MS (ESI) m/z 473,2 (M⁺+1).

Ejemplo 76: Síntesis del compuesto 839Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

(fórmula 12-2)

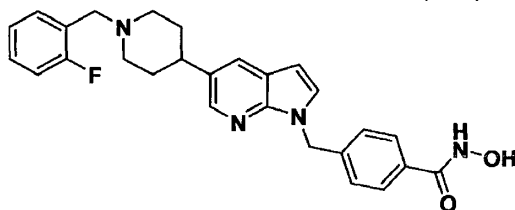


25
30
35

Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), cloruro de 2-fluorobencilo (0,050 g, 0,343 mmol) y carbonato de cesio (0,186 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-2 (0,044 g, 33,8 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 839)

(compuesto 839)



40
45

Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,044 g, 0,096 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,059 ml, 0,962 mmol) e hidróxido de potasio (0,054 g, 0,962 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una

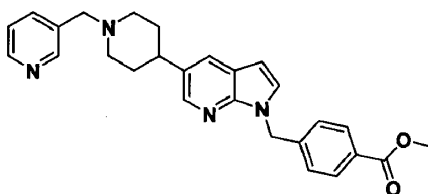
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 839 (0,014 g, 31,7 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,54 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,56 (s, 2H), 3,71 (d, 2H, $J = 1,2$ Hz), 3,11 (d, 2H, $J = 11,8$ Hz), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 77: Síntesis del compuesto 840

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

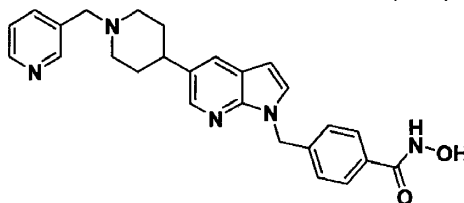
(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (0,100 g, 0,286 mmol), 3-(clorometil)piridina (0,055 g, 0,429 mmol) y carbonato de cesio (0,186 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,044 g, 34,9 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 840)

(compuesto 840)



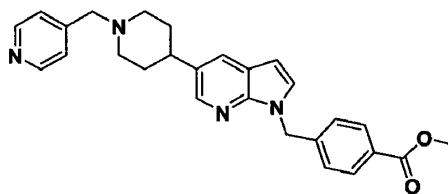
Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,044 g, 0,100 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,061 ml, 0,999 mmol) e hidróxido de potasio (0,056 g, 0,999 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 840 (0,030 g, 67,6 %) en forma de un sólido color marfil.

^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,57 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,07 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442,3 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 78: Síntesis del compuesto 841

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

(fórmula 12-2)



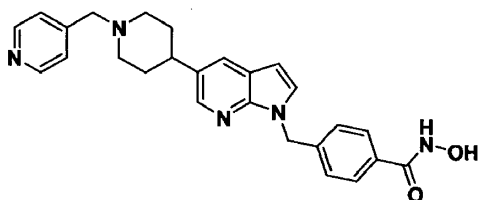
5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 4-(clorometil)piridina (0,055 g, 0,429 mmol) y carbonato de cesio (0,186 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,044 g, 34,9 %) en forma de un líquido amarillo.

10

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 841)

15

(compuesto 841)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,044 g, 0,100 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,061 ml, 0,999 mmol) e hidróxido de potasio (0,056 g, 0,999 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 841 (0,024 g, 54,4 %) en forma de un sólido color marfil.

25

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,54 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 6,55 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,05 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 442,2 (M⁺+1).

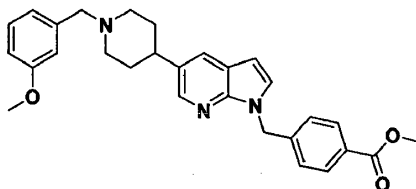
30

Ejemplo 79: Síntesis del compuesto 842

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

35

(fórmula 12-2)

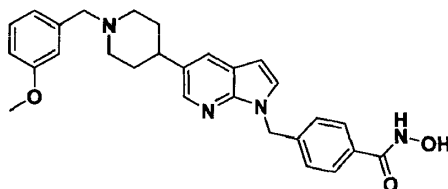


40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), cloruro de 3-metoxibencilo (0,067 g, 0,429 mmol) y carbonato de cesio (0,186 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,044 g, 32,9 %) en forma de un líquido incoloro.

45

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 842)

(compuesto 842)



5

Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,044 g, 0,094 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,057 ml, 0,937 mmol) e hidróxido de potasio (0,053 g, 0,937 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 842 (0,023 g, 52,2 %) en forma de un sólido blanco.

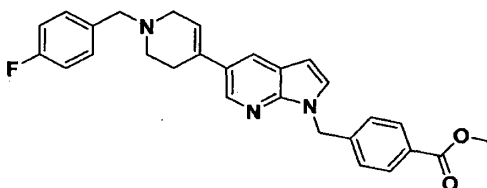
¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,32-6,97 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,55 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471,3 (M⁺+1).

15

Ejemplo 80: Síntesis del compuesto 843

20 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-fluorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

(fórmula 12-2)



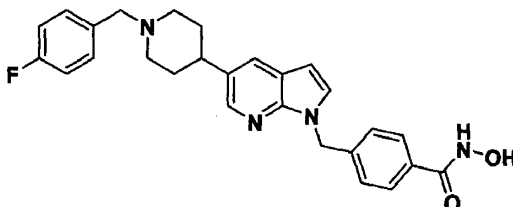
25

Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,288 mmol), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,072 ml, 0,576 mmol) y carbonato de cesio (0,188 g, 0,576 mmol) en acetonitrilo (2 ml), y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,070 g, 53,6 %) en forma de un líquido incoloro.

30

35 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 843)

(compuesto 843)



40

Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,058 g, 0,127 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,078 ml, 1,268 mmol) e hidróxido de potasio (0,071 g, 1,268 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 843 (0,044 g, 75,7 %) en forma de un sólido rosa.

45

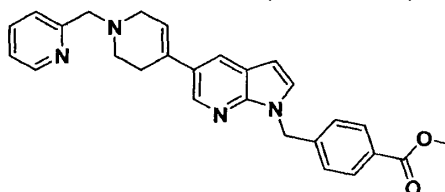
^1H RMN (400 Mhz, CDCl_3) δ 8,16 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 4 H), 6,44 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,44 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (d, 2H, $J = 11,3$ Hz), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459,3 ($\text{M}^+ + 1$).

5 Ejemplo 81: Síntesis del compuesto 844

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

10

(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,288 mmol), bromuro de 2-(bromometil)piridina (0,146 g, 0,576 mmol) y carbonato de cesio (0,188 g, 0,576 mmol) en acetonitrilo (2 ml), y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,062 g, 49,2 %) en forma de un líquido incoloro.

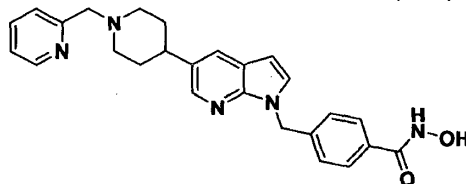
15

20

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 844)

25

(compuesto 844)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,058 g, 0,132 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,081 ml, 1,317 mmol) e hidróxido de potasio (0,074 g, 1,317 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 844 (0,018 g, 31,0 %) en forma de un sólido rosa.

30

35

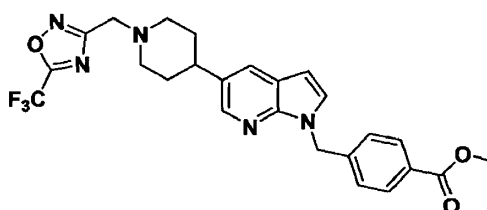
^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,15 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,44 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,95 (d, 2H, $J = 10,8$ Hz), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442,3 ($\text{M}^+ + 1$).

40 Ejemplo 82: Síntesis del compuesto 845

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

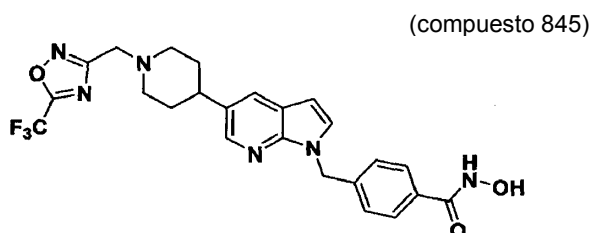
45

(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 3-(clorometil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0,107 g, 0,572 mmol) y carbonato de cesio (0,186 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (2 ml), y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,051 g, 35,7 %) en forma de un líquido incoloro.

10 Etapa 2: N-hidroxi-4-((5-(1-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 845)

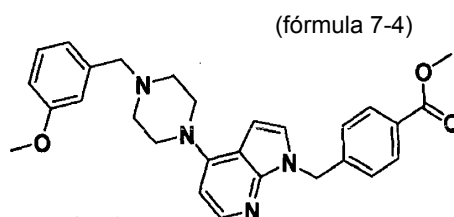


15 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,051 g, 0,102 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,062 ml, 1,019 mmol) e hidróxido de potasio (0,057 g, 1,019 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 845 (0,034 g, 66,1 %) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,43 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,92 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 4H).

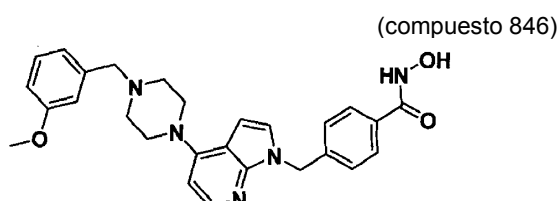
Ejemplo 83: Síntesis del compuesto 846

30 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)



35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-3 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,150 g, 0,388 mmol), 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0,121 g, 0,775 mmol) y TEA (0,109 ml, 0,775 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-3 (0,090 g, 49,3 %) en forma de un aceite amarillo.

45 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 846)

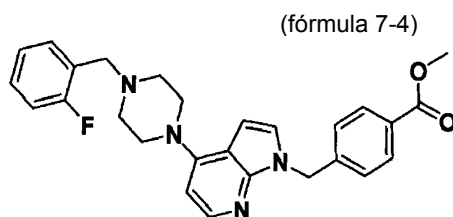


Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-4 (0,090 g, 0,191 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,107 g, 1,913 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH_2OH (0,246 ml, 3,825 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 846 (0,036 g, 39,9 %) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,61 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,19 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,54 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,45-6,40 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,49-3,40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 472,3 ($\text{M}^+ + 1$).

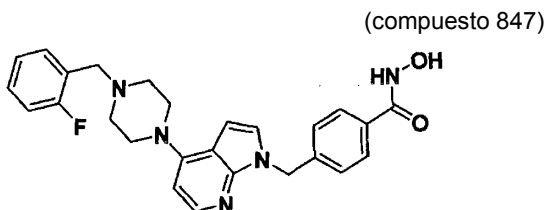
Ejemplo 84: Síntesis del compuesto 847

Etapas 1: Síntesis de 4-((4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-3 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,150 g, 0,388 mmol), 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,147 g, 0,775 mmol) y TEA (0,109 ml, 0,775 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,095 g, 53,4 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapas 2: Síntesis de 4-((4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 847)



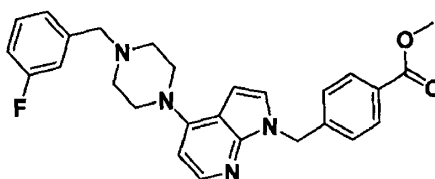
Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-4 (0,095 g, 0,207 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,116 g, 2,072 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH_2OH (0,266 ml, 4,144 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y la fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado 847 (0,061 g, 64,1 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,53 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,39 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,55 (s, 2H); MS (ESI) m/z 460,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 85: Síntesis del compuesto 848

Etapas 1: Síntesis de 4-((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)

(fórmula 7-4)

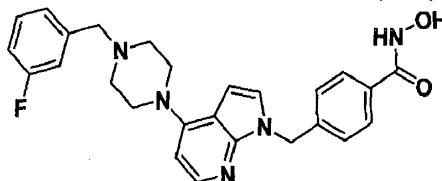


5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-3 (4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,150 g, 0,388 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,147 g, 0,775 mmol) y TEA (0,109 ml, 0,775 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,100 g, 56,2 %) en forma de un aceite amarillo.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 848)

15

(compuesto 848)



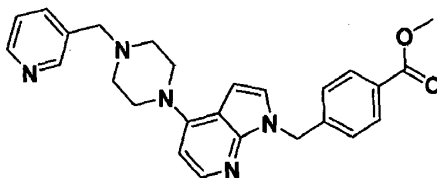
20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-4 (0,100 g, 0,218 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,122 g, 2,181 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,280 ml, 4,362 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 848 (0,071 g, 70,8 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 4H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,38 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,53 (s, 4H); MS (ESI) m/z 460,3 (M⁺+1).

30 Ejemplo 86: Síntesis del compuesto 849

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)

(fórmula 7-4)



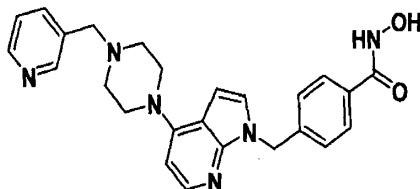
35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-3 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,150 g, 0,388 mmol), clorhidrato de 3-(clorometil)piridina (0,127 g, 0,775 mmol) y TEA (0,109 ml, 0,775 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,110 g, 64,3 %) en forma de un aceite amarillo.

40

45

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 849)

(compuesto 849)



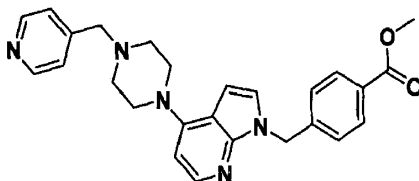
5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-4 (0,110 g, 0,249 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,140 g, 2,491 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,320 ml, 4,983 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 849 (0,081 g, 73,5 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,81-7,68 (m, 1H), 7,61 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,40 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,54 (s, 4H); MS (ESI) m/z 443,3 (M⁺+1).

15

Ejemplo 87: Síntesis del compuesto 850Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 7-4)

(fórmula 7-4)

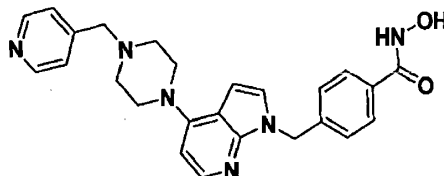


25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-3 (clorhidrato de 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,150 g, 0,388 mmol), clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (0,127 g, 0,775 mmol) y TEA (0,109 ml, 0,775 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,120 g, 70,1 %) en forma de un aceite amarillo.

30

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 850)

(compuesto 850)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 7-4 (0,120 g, 0,272 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,153 g, 2,718 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,349 ml, 5,436 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 850 (0,077 g, 64,0 %) en forma de un sólido blanco.

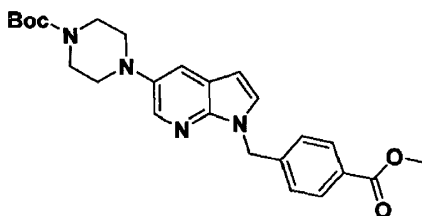
45 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,42 (s, 4H), 2,55 (s, 4H); MS (ESI) m/z 443,3 (M⁺+1).

Ejemplo 88: Síntesis del compuesto 851

Etapa 1: Síntesis de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 13-1)

5

(fórmula 13-1)

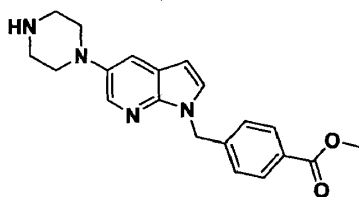


Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (3,000 g, 8,691 mmol), piperazin-1-carboxilato (1,942 g, 10,429 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio (0) de *tert*-butilo (0,444 g, 0,869 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (1,002 g, 10,429 mmol) en tolueno (100 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-1 (2,105 g, 53,8 %) en forma de un sólido color marfil.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-2)

20

(fórmula 13-2)

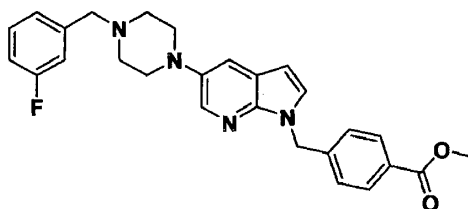


Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-1 (2,105 g, 4,672 mmol) preparado en la etapa 1 y ácido clorhídrico (4,00 M, solución de 1,4-dioxano, 5,840 ml, 23,361 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió éter dietílico (100 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-2 (1,512 g, 92,4 %) en forma de un sólido color marfil.

30

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-4)

(fórmula 13-4)



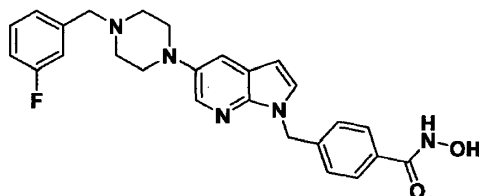
35

Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-2 (0,100 g, 0,285 mmol) preparado en la etapa 2, 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,108 g, 0,571 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,571 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-4 (0,062 g, 47,4 %) en forma de un líquido incoloro.

45

Etapa 4: Síntesis de 4-((5-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 851)

(compuesto 851)



5

Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-4 (0,062 g, 0,135 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,083 ml, 1,352 mmol) e hidróxido de potasio (0,076 g, 1,352 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 851 (0,020 g, 31,5 %) en forma de un sólido blanco.

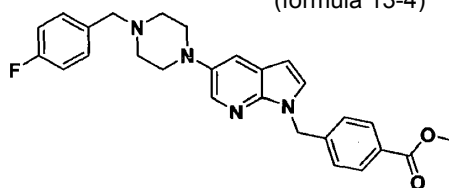
10

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 4H), 7,10 (td, 1H, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,39 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,57-2,55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460,3 (M⁺+1)

15

Ejemplo 89: Síntesis del compuesto 852Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-4)

(fórmula 13-4)



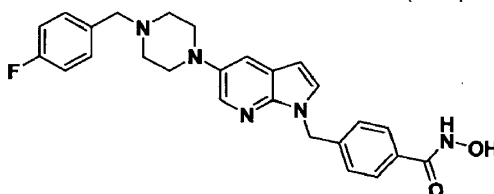
25

Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-2 (0,100 g, 0,285 mmol), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,108 g, 0,571 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,571 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-4 (0,106 g, 81,0 %) en forma de un líquido incoloro.

30

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 852)

(compuesto 852)



40

Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-4 (0,106 g, 0,231 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,141 ml, 2,312 mmol) e hidróxido de potasio (0,130 g, 2,312 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 852 (0,080 g, 75,4 %) en forma de un sólido blanco.

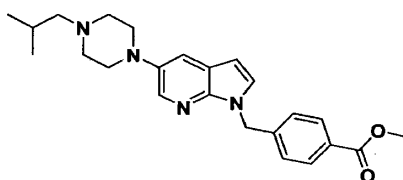
45

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 4H), 6,37 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 5,41 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460,3 ($M^+ + 1$).

5 Ejemplo 90: Síntesis del compuesto 853

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-isobutilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-4)

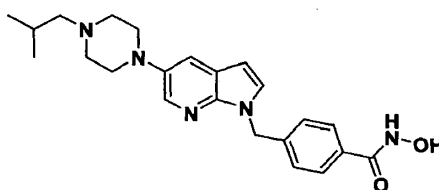
(fórmula 13-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-2 (4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,285 mmol), 4-metilbenceno-sulfonato de isobutilo (0,078 g, 0,342 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,571 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-4 (0,018 g, 15,3 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(4-isobutilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 853)

(compuesto 853)



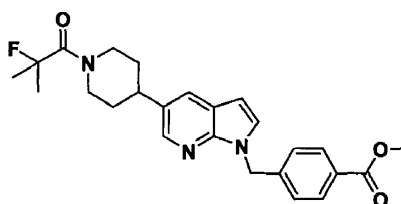
Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-4 (0,018 g, 0,044 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,027 ml, 0,443 mmol) e hidróxido de potasio (0,025 g, 0,443 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 853 (0,012 g, 68,2 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,11 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,37 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,39 (s, 2H), 3,08-3,07 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 1H), 0,91 (s, 6H); MS (ESI) m/z 408,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 91: Síntesis del compuesto 854

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-1)

(fórmula 12-1)

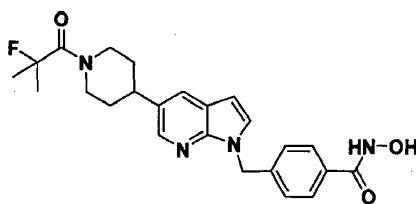


45

Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,259 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (0,055 g, 0,518 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (0,099 g, 0,518 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,070 g, 0,518 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,229 ml, 1,296 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 40 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-1 (0,089 g, 78,3 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 854)

(compuesto 854)



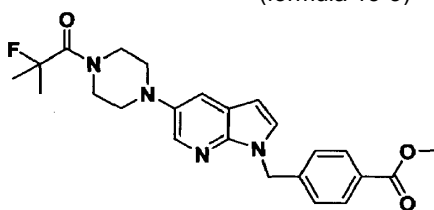
Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-1 (0,089 g, 0,203 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,124 ml, 2,034 mmol) e hidróxido de potasio (0,114 g, 2,034 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 854 (0,081 g, 90,8 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,16 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 4,51-4,45 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 439,2 (M⁺+1).

Ejemplo 92: Síntesis del compuesto 855

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-3)

(fórmula 13-3)

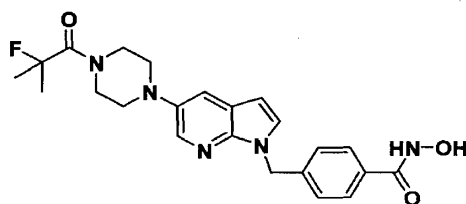


Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-2 (4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,258 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (0,055 g, 0,517 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (0,099 g, 0,517 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,070 g, 0,517 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,229 ml, 1,292 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 40 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-3 (0,026 g, 23,0 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 855)

50

(compuesto 855)

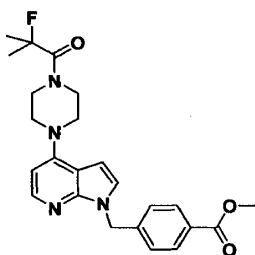


5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-3 (0,026 g, 0,059 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución
acuosa al 50,00 %, 0,036 ml, 0,593 mmol) e hidróxido de potasio (0,033 g, 0,593 mmol) en metanol
(1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante
1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió
10 una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El
sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 855 (0,020 g, 76,7 %) en forma de un
sólido blanco.
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 7,18 (d,
2H, J = 8,2 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,88-3,69 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); MS
(ESI) m/z 440,3 (M⁺+1).

15 Ejemplo 93: Síntesis del compuesto 856

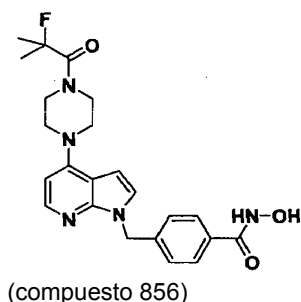
Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 9-2)

20 (fórmula 9-2)



25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 8-1 (4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,258 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (0,055 g, 0,517 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (0,099 g, 0,517 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,070 g, 0,517 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,167 g, 1,292 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 40 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 9-2 (0,066 g, 58,2 %) en forma de un líquido incoloro.

35 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(2-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 856)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 9-2 (0,066 g, 0,151 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,092 ml, 1,505 mmol) e hidróxido de potasio (0,084 g, 1,505 mmol) en metanol

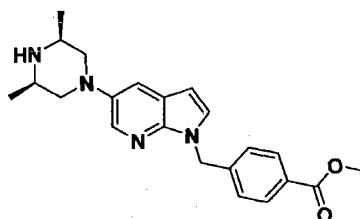
(1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 856 (0,035 g, 52,9 %) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,18 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 6,62 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 6,48 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 440,3 (M⁺+1).

10 Ejemplo 94: Síntesis del compuesto 857

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 14-1)

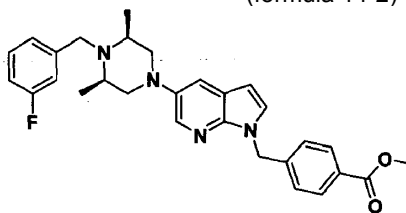
(fórmula 14-1)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (3,000 g, 8,691 mmol), (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina (2,235 g, 10,429 mmol), bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio (0) (0,444 g, 0,869 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1,002 g, 10,429 mmol) en tolueno (100 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 14-1 (1,124 g, 27,0 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-((3*S*,5*R*)-4-(3-fluorobencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 14-2)

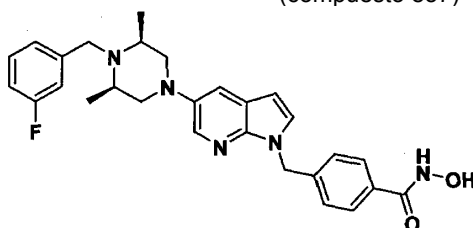
(fórmula 14-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-1 (0,100 g, 0,264 mmol) preparado en la etapa 1, 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,100 g, 0,528 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,090 ml, 0,528 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 14-2 (0,040 g, 31,1 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-((3*S*,5*R*)-4-(3-fluorobencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 857)

(compuesto 857)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-2 (0,040 g, 0,082 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,050 ml, 0,822 mmol) e hidróxido de potasio (0,046 g, 0,822 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 857 (0,007 g, 16,2 %) en forma de un sólido blanco.

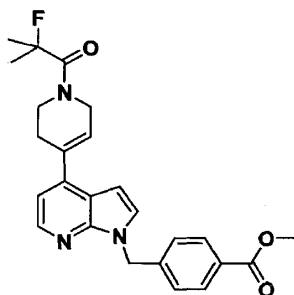
10 ^1H RMN (400 Mhz, CDCl_3) δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,35 (q, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,37 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,39 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488,3 ($\text{M}^+ + 1$).

15 Ejemplo 95: Síntesis del compuesto 858

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-7)

20

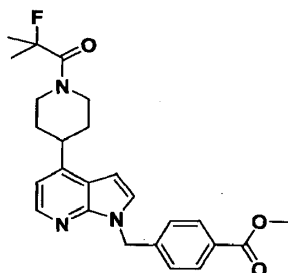
(fórmula 4-7)



25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-2 (0,100 g, 0,261 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (0,055 g, 0,521 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (0,100 g, 0,521 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,070 g, 0,521 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,168 g, 1,303 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 40 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-7 (0,044 g, 38,8 %) en forma de un líquido incoloro.

35 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-8)

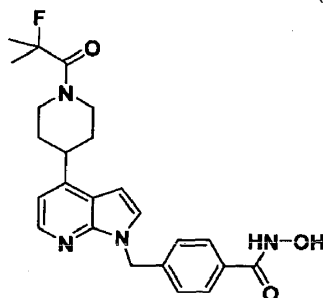
(fórmula 4-8)



Se disolvió el compuesto de fórmula 4-7 (0,044 g, 0,101 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente Pd/C (10 mg) a ello, y se dispuso un globo de hidrógeno sobre la solución, que luego se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de 4-8 (0,044 g, 99,5 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-ilo)

(compuesto 858)



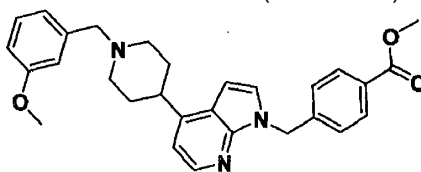
Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-8 (0,044 g, 0,101 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,062 ml, 1,006 mmol) e hidróxido de potasio (0,056 g, 1,006 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 858 (0,019 g, 42,2 %) en forma de un sólido color marfil.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,52-4,44 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439,3 (M⁺+1).

Ejemplo 96: Síntesis del compuesto 859

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-ilo)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-8)

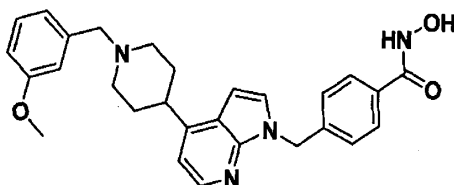
(fórmula 4-8)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-7 (4-((4-(1-(3-metoxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-ilo)metil)benzoato de metilo) (0,098 g, 0,210 mmol) y Pd/C (30 mg) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura bajo gas de hidrógeno durante 12 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió agua a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-8 (0,036 g, 36,6 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-ilo)metil)benzamida (compuesto 859)

(compuesto 859)



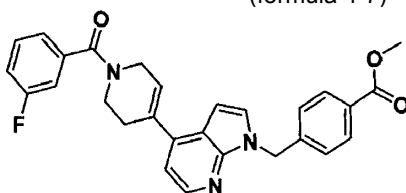
5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-8 (0,036 g, 0,077 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,043 g, 0,767 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH_2OH (0,099 ml, 1,533 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó, proporcionando el compuesto deseado 859 (0,031 g, 85,9 %) en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,15 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,09-3,03 (m, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471,3 ($\text{M}^+ + 1$).

15 Ejemplo 97: Síntesis del compuesto 860

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(3-fluorobenzoyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzoato de metilo (fórmula 4-7)

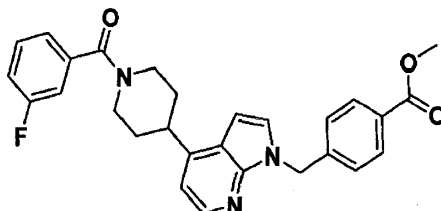
(fórmula 4-7)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-2 (clorhidrato de 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzoato de metilo) (0,200 g, 0,521 mmol), cloruro de 3-fluorobenzoylo (0,165 g, 1,042 mmol) y TEA (0,146 ml, 1,042 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-7 (0,084 g, 34,3 %) en forma de un aceite amarillo.

30 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzoato de metilo (fórmula 4-8)

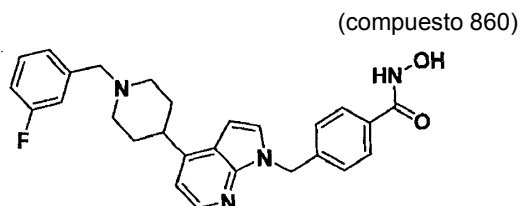
(fórmula 4-8)



35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-7 (0,084 g, 0,179 mmol) preparado en la etapa 1 y Pd/C (30 mg) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura bajo gas de hidrógeno durante 12 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió agua a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-8 (0,039 g, 46,2 %) en forma de un aceite amarillo.

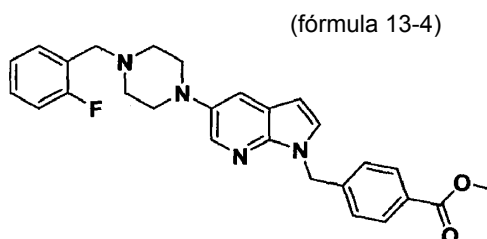
40

45

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 860)

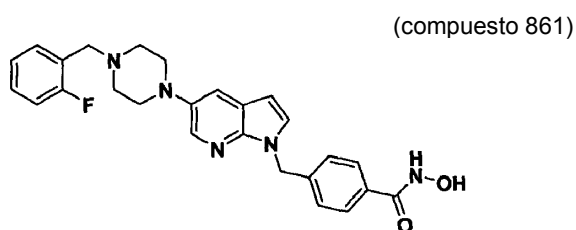
5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-8 (0,039 g, 0,083 mmol) preparado en la etapa 2, hidróxido de potasio (0,046 g, 0,827 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,106 ml, 1,654 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 860 (0,025 g, 64,0 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,49 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,95 (s a, 1H), 2,51 (s, 4H); MS (ESI) m/z 473,5 (M⁺+1).

Ejemplo 98: Síntesis del compuesto 861Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-4)

25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-2 (4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,285 mmol), 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,108 g, 0,571 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,571 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-4 (0,040 g, 30,6 %) en forma de un líquido incoloro.

30

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 861)

40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-4 (0,040 g, 0,087 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,053 ml, 0,872 mmol) e hidróxido de potasio (0,049 g, 0,872 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 861 (0,018 g, 44,7 %) en forma de un sólido blanco.

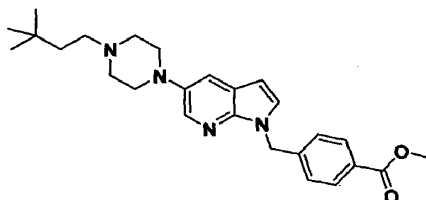
45 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,14 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460,3 (M⁺+1).

Ejemplo 99: Síntesis del compuesto 862

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(4-(3,3-dimetilbutil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 13-4)

5

(fórmula 13-4)



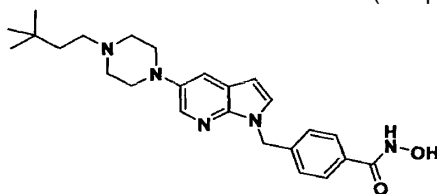
Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-2 (4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,285 mmol), sulfonato de 3,3-dimetilbutil-4-metilbenceno (0,088 g, 0,342 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,571 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 13-4 (0,021 g, 16,5 %) en forma de un líquido incoloro.

15

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(4-(3,3-dimetilbutil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 862)

20

(compuesto 862)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 13-4 (0,021 g, 0,047 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,029 ml, 0,472 mmol) e hidróxido de potasio (0,026 g, 0,472 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 862 (0,015 g, 72,0 %) en forma de un sólido blanco.

30

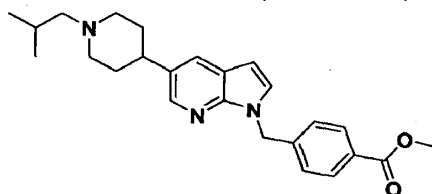
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,13 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz), 6,37 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,89 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 436,3 (*M*⁺+1).

Ejemplo 100: Síntesis del compuesto 863

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

40

(fórmula 12-2)



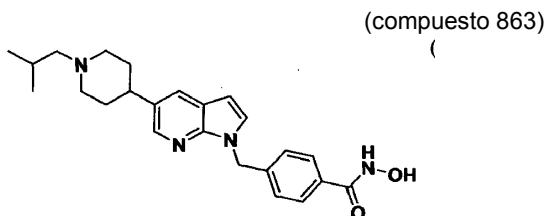
Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), sulfonato de isobutil-4-metilbenceno (0,078 g, 0,343 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,074 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de

45

columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,055 g, 47,0 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 863)

5



10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,055 g, 0,136 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,083 ml, 1,356 mmol) e hidróxido de potasio (0,076 g, 1,356 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 863 (0,055 g, 99,8 %) en forma de un sólido color marfil.

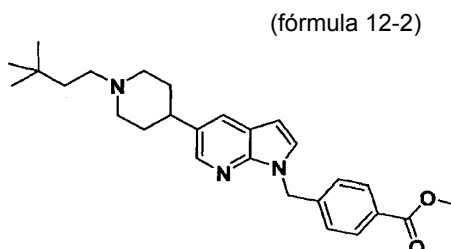
15 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,63 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,58 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,43 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 5,42 (s, 2H), 2,94 (d, 2H, *J* = 11,4 Hz), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,06 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,97 (td, 1H, *J* = 11,3, 2,8 Hz), 1,83-1,67 (m, 5H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 407,3 (*M*⁺+1).

20

Ejemplo 101: Síntesis del compuesto 864

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

25

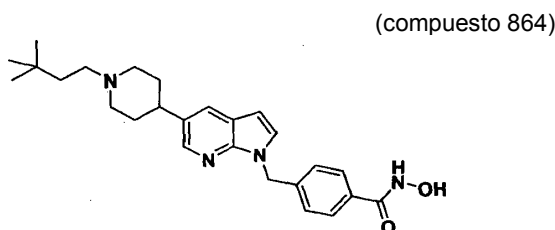


30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,286 mmol), 3,3-dimetilbutil-4-metilbencenosulfonato (0,088 g, 0,343 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,074 g, 0,572 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,088 g, 70,7 %) en forma de un líquido incoloro.

35

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 864)

40



45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,088 g, 0,203 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,124 ml, 2,030 mmol) e hidróxido de potasio (0,114 g, 2,030 mmol) en metanol

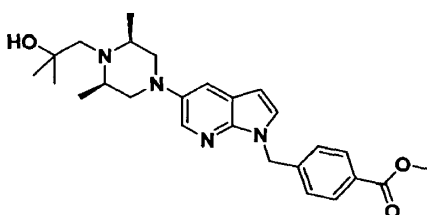
(1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 864 (0,062 g, 70,7 %) en forma de un sólido color marfil.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,43 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,42 (s, 2H), 2,99 (d, 2H, $J = 11,1$ Hz), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,98 (t, 2H, $J = 10,3$ Hz), 1,78-1,69 (m, 4H), 1,40-1,36 (m, 2H), 0,90 (s, 9H); MS (ESI) m/z 435,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 102: Síntesis del compuesto 865

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 14-3)

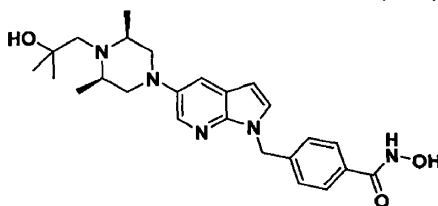
(fórmula 14-3)



Se añadieron el compuesto de fórmula 14-1 (0,200 g, 0,528 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,191 g, 2,642 mmol) y carbonato de potasio (0,365 g, 2,642 mmol) a etanol (3 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 14-3 (0,124 g, 50,5 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-((3S,5R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 865)

(compuesto 865)



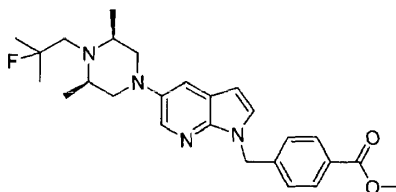
Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-3 (0,040 g, 0,089 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,054 ml, 0,888 mmol) e hidróxido de potasio (0,050 g, 0,888 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 865 (0,009 g, 21,2 %) en forma de un sólido color marfil.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,43 (s, 2H), 4,01 (s a, 1H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 452,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 103: Síntesis del compuesto 866

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 14-4)

(fórmula 14-4)

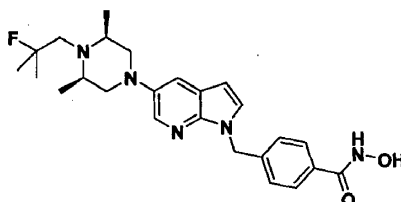


5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-3 (4-((5-((3S,5R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,080 g, 0,178 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (0,043 g, 0,266 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado (0,051 g, 61,6 %) en forma de un líquido incoloro.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 866)

15

(compuesto 866)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-4 (0,051 g, 0,109 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,067 ml, 1,093 mmol) e hidróxido de potasio (0,061 g, 1,093 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 866 (0,027 g, 55,1 %) en forma de un sólido blanco.

25

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,43 (s, 2H), 3,31 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 2,79-2,78 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); MS (ESI) m/z 454,3 (M⁺+1).

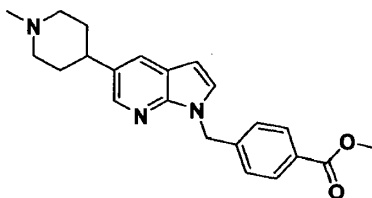
30

Ejemplo 104: Síntesis del compuesto 867

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 2-4)

35

(fórmula 2-4)

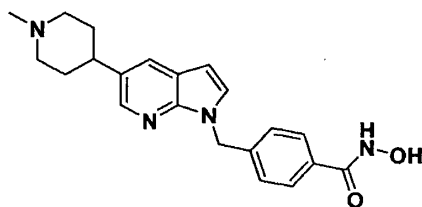


40 Se disolvió el compuesto de fórmula 2-3 (4-((5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,429 g, 1,187 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura bajo gas de hidrógeno durante 48 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió agua a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 2-4 (0,254 g, 59,0 %) en forma de un líquido pardusco.

45

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 867)

(compuesto 867)



5

Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-4 (0,254 g, 0,699 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,427 ml, 6,989 mmol) e hidróxido de potasio (0,392 g, 6,989 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 867 (0,149 g, 58,3 %) en forma de un sólido pardusco.

10

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 6,46 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,87 (d, 2H, *J* = 10,4 Hz), 2,57 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,74 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 365,2 (*M*⁺ + 1).

15

Ejemplo 105: Síntesis del compuesto 868Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-neopentilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-2)

20

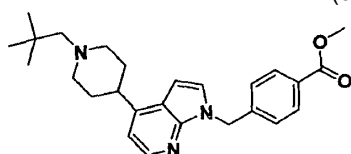
Se disolvió el compuesto de fórmula 16-1 (clorhidrato de 4-((4-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,080 g, 0,207 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió DIPEA (0,073 ml, 0,415 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron pivalaldehído (0,089 g, 1,037 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,132 g, 0,622 mmol), seguidos de la agitación durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-2 (0,046 g, 52,9 %) en forma de un sólido blanco.

25

30

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(1-neopentilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 868)

(compuesto 868)



35

Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-2 (0,046 g, 0,110 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,062 g, 1,096 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,141 ml, 2,193 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 868 (0,021 g, 45,5 %) en forma de un sólido blanco.

40

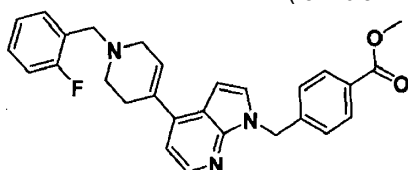
¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,99-6,98 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,94-2,88 (s a, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,80 (s, 4H), 0,92 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 421,6 (*M*⁺ + 1).

45

Ejemplo 106: Síntesis del compuesto 869Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-7)

50

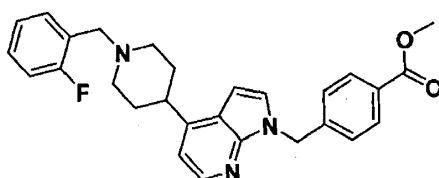
(fórmula 4-7)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-2 (clorhidrato de 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,300 g, 0,782 mmol), 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,189 ml, 1,563 mmol) y TEA (0,219 ml, 1,563 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-7 (0,120 g, 33,7 %) en forma de un aceite amarillo.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-8)

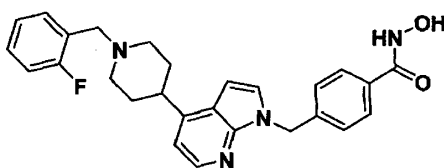
(fórmula 4-8)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-7 (0,120 g, 0,263 mmol) preparado en la etapa 1 y Pd/C (50 mg) en metanol (10 ml), y se agitó la solución bajo gas de hidrógeno durante 12 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió agua a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-8 (0,081 g, 67,2 %) en forma de un aceite amarillo.

30 Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 869)

(compuesto 869)



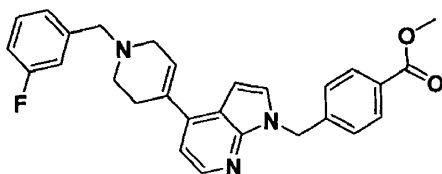
35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-8 (0,081 g, 0,177 mmol) preparado en la etapa 2, hidróxido de potasio (0,099 g, 1,770 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,228 ml, 3,541 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 869 (0,051 g, 62,8 %) en forma de un sólido blanco.

40 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,98 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459,5 (M⁺+1).

45 Ejemplo 107: Síntesis del compuesto 870

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(3-fluorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-7)

(fórmula 4-7)



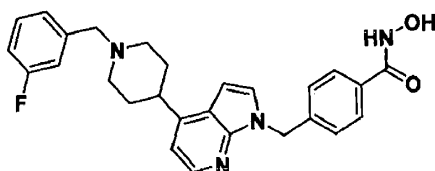
5 El compuesto de fórmula 4-2 (clorhidrato de 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,300 g, 0,782 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,194 ml, 1,563 mmol) y TEA (0,219 ml, 1,563 mmol) fueron cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-2 (0,150 g, 42,1 %) en forma de un aceite amarillo.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-8)

Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-7 (0,150 g, 0,329 mmol) preparado en la etapa 1 y Pd/C (50 mg) en metanol (10 ml), y se agitó la solución bajo gas de hidrógeno durante 12 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se añadió agua a la fracción filtrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 65 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-8 (0,096 g, 63,7 %) en forma de un aceite amarillo.

25 Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 870)

(compuesto 870)

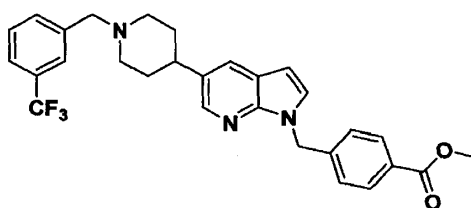


30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-8 (0,096 g, 0,210 mmol) preparado en la etapa 2, hidróxido de potasio (0,118 g, 2,098 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,270 ml, 4,196 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 870 (0,050 g, 52,0 %) en forma de un sólido blanco.
 35 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,40-7,35 (m, 1 H), 7,21-7,15 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,46 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459,5 (M⁺+1).

40 Ejemplo 108: Síntesis del compuesto 871

45 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

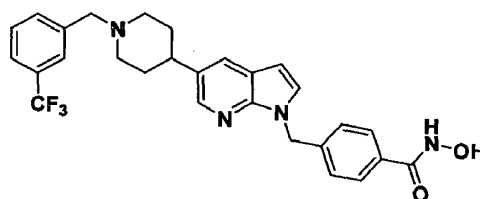
(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,286 mmol), 3-(trifluorometil)benzaldehído (0,055 g, 0,315 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,091 g, 0,429 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,059 g, 42,1 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 871)

(compuesto 871)



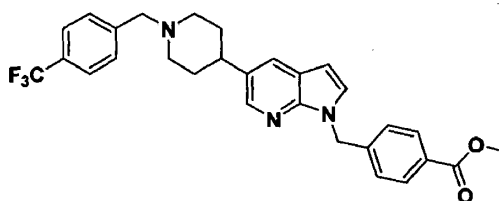
Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,059 g, 0,116 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,071 ml, 1,162 mmol) e hidróxido de potasio (0,065 g, 1,162 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 871 (0,046 g, 77,0 %) en forma de un sólido amarillo brillante.

¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 8,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,06 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 509,3 (M⁺+1).

Ejemplo 109: Síntesis del compuesto 872

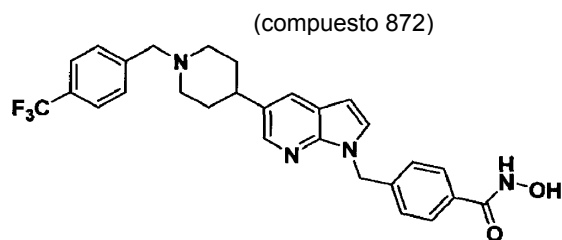
Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,286 mmol), 4-(trifluorometil)benzaldehído (0,075 g, 0,429 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,091 g, 0,429 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,046 g, 31,4 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 872)

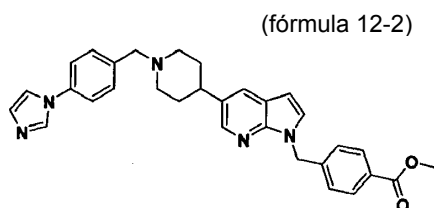


Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,046 g, 0,090 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,055 ml, 0,898 mmol) e hidróxido de potasio (0,050 g, 0,898 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; solución acuosa saturada de bicarbonato sódico), proporcionando el compuesto deseado 872 (0,042 g, 91,9 %) en forma de un sólido amarillo brillante.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,15 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,70-7,66 (m, 4 H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,07 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 509,3 (M⁺+1).

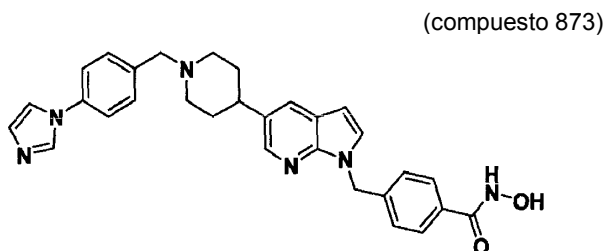
Ejemplo 110: Síntesis del compuesto 873

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,074 g, 0,429 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,091 g, 0,429 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,077 g, 52,9 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 873)



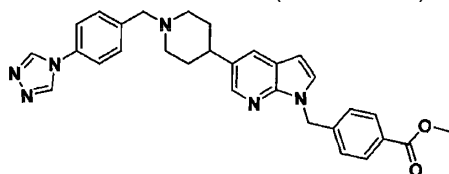
Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,077 g, 0,151 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,093 ml, 1,513 mmol) e hidróxido de potasio (0,085 g, 1,513 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 873 (0,071 g, 93,2 %) en forma de un sólido amarillo brillante.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,18 (t, 1H, J = 1,1 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,60-7,56 (m, 4H), 7,39 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,18-7,17 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,10 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 507,3 (M⁺+1).

Ejemplo 111: Síntesis del compuesto 874Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

5

(fórmula 12-2)



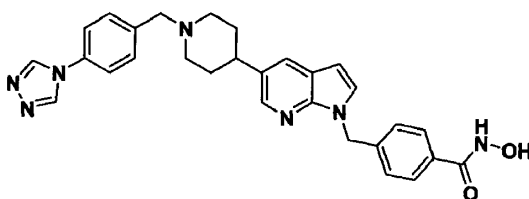
10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzaldehído (0,074 g, 0,429 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,091 g, 0,429 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,068 g, 46,6 %) en forma de un líquido amarillo.

15

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 874)

20

(compuesto 874)



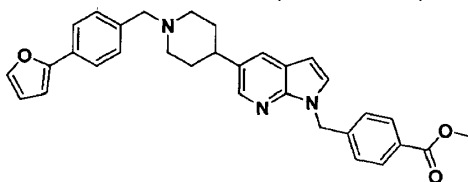
25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,068 g, 0,133 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,082 ml, 1,334 mmol) e hidróxido de potasio (0,075 g, 1,334 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 874 (0,064 g, 94,6 %) en forma de un sólido amarillo brillante.

30 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD+DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,11 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 508,3 (M⁺+1).

Ejemplo 112: Síntesis del compuesto 875Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(furan-2-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

40

(fórmula 12-2)

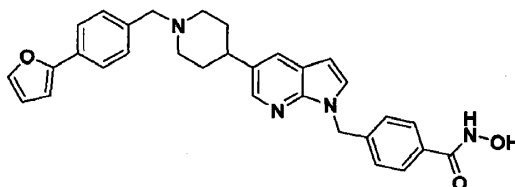


45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 4-(furan-2-il)benzaldehído (0,074 g, 0,429 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,091 g, 0,429 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía

de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,095 g, 65,4 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(furan-2-il)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 875)

(compuesto 875)



10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,095 g, 0,187 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,115 ml, 1,873 mmol) e hidróxido de potasio (0,105 g, 1,873 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 875 (0,058 g, 60,9 %) en forma de un sólido amarillo brillante.

15 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD+DMSO-d₆) δ 8,23 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76-7,73 (m, 4H), 7,67 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 3,3, 1,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,11 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 4H); MS (ESI) m/z 507,3 (M⁺+1).

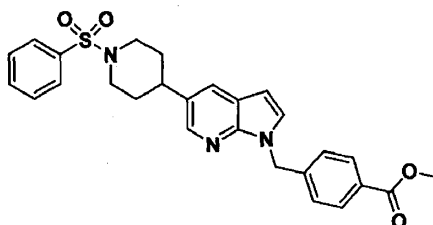
20

Ejemplo 113: Síntesis del compuesto 876

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-1)

25

(fórmula 12-1)



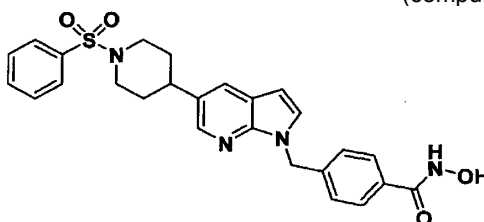
30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (0,076 g, 0,429 mmol) y trietilamina (0,058 g, 0,572 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-1 (0,107 g, 84,3 %) en forma de un líquido incoloro.

35

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 876)

40

(compuesto 876)

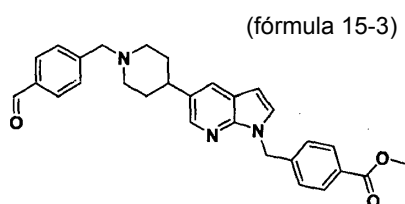


Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-1 (0,107 g, 0,219 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,134 ml, 2,186 mmol) e hidróxido de potasio (0,123 g, 2,186 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 876 (0,099 g, 92,3 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD+DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,76-7,68 (m, 5H), 7,46 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,96 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 491,2 (M⁺+1).

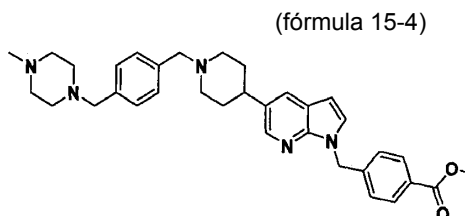
Ejemplo 114: Síntesis del compuesto 877

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-formilbencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-3)



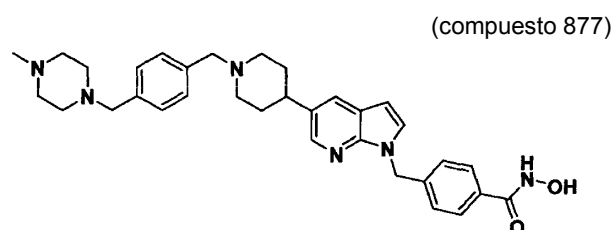
Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-2 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (1,000 g, 2,862 mmol), 4-(bromometil)benzaldehído (0,684 g, 3,434 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,013 ml, 5,724 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-3 (0,586 g, 43,8 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-3 (0,200 g, 0,428 mmol) preparado en la etapa 1, 1-metilpiperazina (0,086 ml, 0,856 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,181 g, 0,856 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-4 (0,230 g, 97,5 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 877)



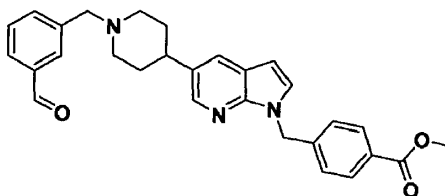
Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-4 (0,230 g, 0,417 mmol) preparado en la etapa 2, solución acuosa de hidroxilamina al 50,0 % en peso, 0,255 ml, 4,172 mmol) e hidróxido de potasio (0,234 g, 4,172 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 877 (0,156 g, 67,6 %) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,27 (m, 5 H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,53 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,07 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,81-2,28 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,62-2,34 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553,4 (M⁺+1).

Ejemplo 115: Síntesis del compuesto 878

15 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-formilbencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-3)

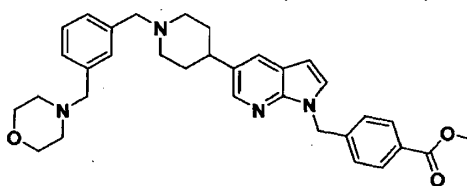
(fórmula 15-3)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-2 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (1,000 g, 2,862 mmol), 4-(bromometil)benzaldehído (0,684 g, 3,434 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,013 ml, 5,724 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-3 (0,586 g, 43,8 %) en forma de un sólido blanco.

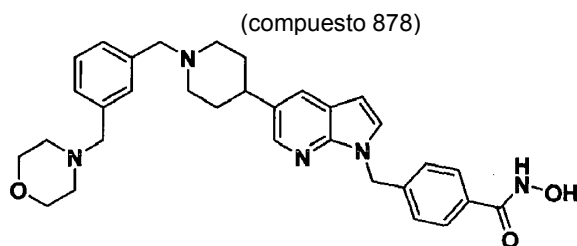
30 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(3-(morfolinometil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-4)

(fórmula 15-4)



35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-3 (0,200 g, 0,428 mmol) preparado en la etapa 1, morfolina (0,075 g, 0,856 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,181 g, 0,856 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-4 (0,124 g, 53,6 %) en forma de un líquido amarillo.

45 Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(3-(morfolinometil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 878)

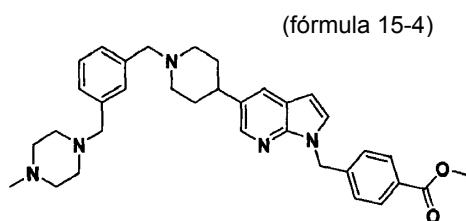


Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-4 (0,124 g, 0,229 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,140 ml, 2,294 mmol) e hidróxido de potasio (0,129 g, 2,294 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 878 (0,117 g, 94,2 %) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,14 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,37-7,36 (m, 4H), 7,15 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,50 (s, 2H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,07 (d, 2H, $J = 11,8$ Hz), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540,3 ($\text{M}^+ + 1$).

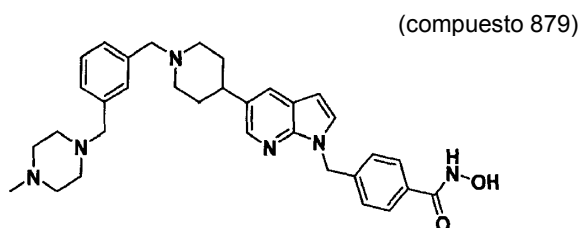
Ejemplo 116: Síntesis del compuesto 879

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-3 (4-((5-(1-(3-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,21,4 mmol), 1-metilpiperazina (0,043 g, 0,428 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (0,091 g, 0,428 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-4 (0,075 g, 63,6 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 879)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-4 (0,075 g, 0,136 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,083 ml, 1,359 mmol) e hidróxido de potasio (0,076 g, 1,359 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 879 (0,055 g, 73,2 %) en forma de un sólido amarillo.

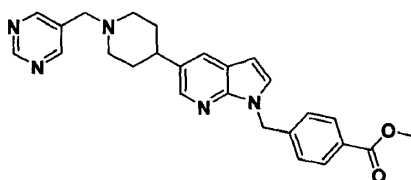
^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,15 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,50 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (d, 2H, $J =$

12,4 Hz), 2,81-2,80 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,63-2,35 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 117: Síntesis del compuesto 880

5 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

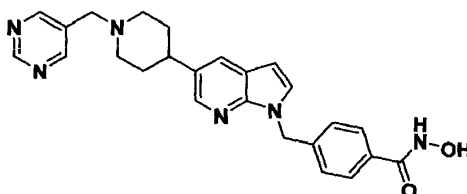
(fórmula 12-2)



10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,286 mmol), 5-(clorometil)pirimidina (0,044 g, 0,343 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,572 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 15 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,054 g, 42,7 %) en forma de un líquido amarillo.

20 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 880)

(compuesto 880)



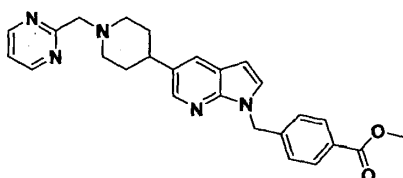
25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,054 g, 0,122 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,075 ml, 1,223 mmol) e hidróxido de potasio (0,069 g, 1,223 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 880 (0,042 g, 77,4 %) en forma de un sólido blanco.

30 ^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,15 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J=3,5$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J=3,6$ Hz), 5,55 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,05 (d, 2H, $J=11,7$ Hz), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 118: Síntesis del compuesto 881

40 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

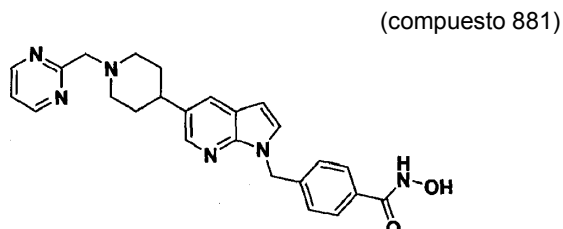
(fórmula 12-2)



45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,286 mmol), 2-(clorometil)pirimidina (0,044 g, 0,343 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,572 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución al mismo tiempo durante 3 horas.

Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,064 g, 50,7 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 881)

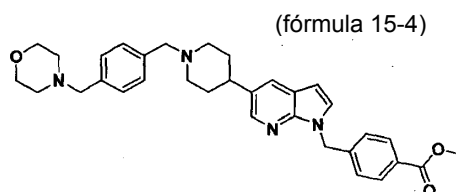


Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,064 g, 0,145 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,089 ml, 1,450 mmol) e hidróxido de potasio (0,081 g, 1,450 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 881 (0,041 g, 63,9 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 4,2 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,17 (d, 2H, *J* = 9,6 Hz), 2,72 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 443,3 (*M*⁺+1).

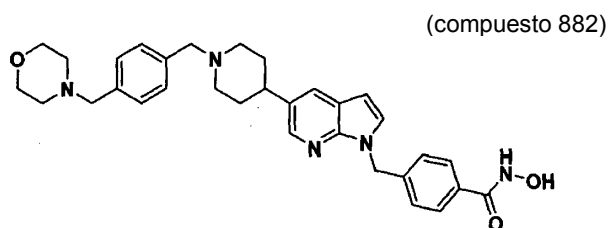
Ejemplo 119: Síntesis del compuesto 882

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(morfolinometil)encil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-3 (4-((5-(1-(4-formilencil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,214 mmol), morfolina (0,037 g, 0,428 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (0,091 g, 0,428 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-4 (0,065 g, 56,2 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(4-(morfolinometil)encil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 882)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-4 (0,065 g, 0,120 mmol) preparado en la etapa 1, solución acuosa de hidroxilamina al 50,0 % en peso, 0,074 ml, 1,203 mmol) e hidróxido de potasio (0,067 g, 1,203 mmol) en metanol

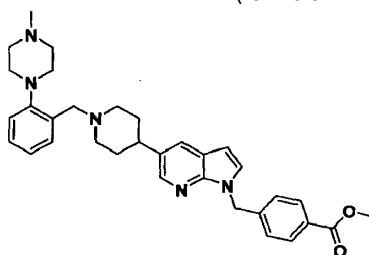
(1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 882 (0,059 g, 91,0 %) en forma de un sólido color marfil.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,07 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540,3 (M⁺+1).

Ejemplo 120: Síntesis del compuesto 883

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

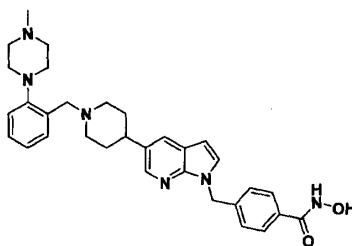
(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,286 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído (0,088 g, 0,429 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (0,091 g, 0,429 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución al mismo tiempo durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,038 g, 24,7 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(2-(4-metilpiperzin-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 883)

(compuesto 883)



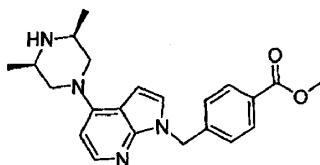
Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,100 g, 0,186 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,114 ml, 1,860 mmol) e hidróxido de potasio (0,104 g, 1,860 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 883 (0,043 g, 42,9 %) en forma de un sólido color marfil.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 3,5 Hz), 7,28 (td, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,51 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,11 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 3,03 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 4H); MS (ESI) m/z 539,3 (M⁺+1).

Ejemplo 121: Síntesis del compuesto 884

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((3S,5R)-3,5-dimetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 26-1)

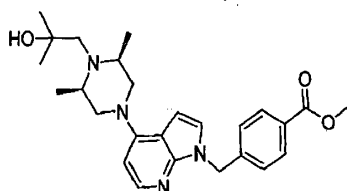
(fórmula 26-1)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (2,000 g, 5,794 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (0,794 g, 6,953 mmol), bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (0,296 g, 0,579 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,668 g, 6,953 mmol) en tolueno (50 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 26-1 (0,910 g, 41,5 %) en forma de un aceite amarillo.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-((3S,5R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 26-3)

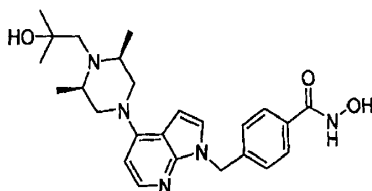
(fórmula 26-3)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-1 (0,910 g, 2,404 mmol) preparado en la etapa 1, dimetiloxirano (2,167 ml, 24,044 mmol) y DIPEA (0,851 ml, 4,809 mmol) en etanol (10 ml), y se calentó bajo irradiación de microondas 110 °C durante 3 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 26-3 (0,100 g, 9,2 %) en forma de un aceite pardusco.

30 Etapa 3: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-((3S,5R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 884)

(compuesto 884)



35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-3 (0,050 g, 0,111 mmol) preparado en la etapa 2, hidróxido de potasio (0,062 g, 1,110 mmol) y una solución acuosa de 50,00 % en peso NH₂OH (0,143 ml, 2,219 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 884 (0,015 g, 29,9 %) en forma de un sólido blanco.

40 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,41 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,01-3,00 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,12 (s, 12H); MS (ESI) m/z 452,3 (M⁺+1).

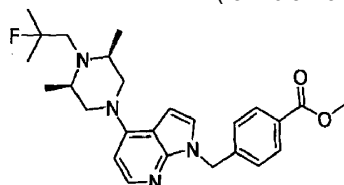
45

Ejemplo 122: Síntesis del compuesto 885

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((3S,5R)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 26-4)

5

(fórmula 26-4)



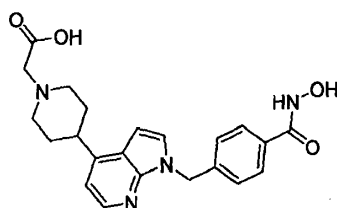
Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-3 (4-((4-((3S,5R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,050 g, 0,111 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Se agitó la solución a la misma temperatura durante 5 minutos, y se añadió trifluoruro (0,021 g, 0,133 mmol) a ello a 0 °C, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 26-4 (0,021 g, 41,8 %) en forma de un sólido blanco.

15

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-((3S,5R)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 885)

20

(compuesto 885)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-4 (0,021 g, 0,046 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,026 g, 0,464 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,060 ml, 0,928 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 885 (0,010 g, 47,5 %) en forma de un sólido amarillo.

30

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 454,5 (M⁺+1).

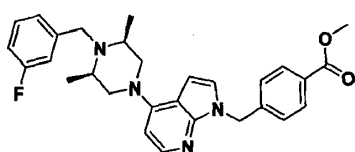
35

Ejemplo 123: Síntesis del compuesto 886

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((3S,5R)-4-(3-fluorobencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 26-2)

40

(fórmula 26-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-1 (4-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,264 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,100 g, 0,528 mmol) y DIPEA (0,094 ml, 0,528 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó

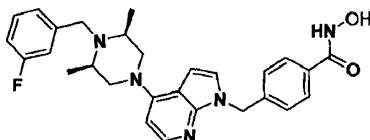
45

mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 26-2 (0,036 g, 28,0 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-((3*S*,5*R*)-4-(3-fluorobencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 886)

5

(compuesto 886)



10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-2 (0,036 g, 0,074 mmol) preparado en la etapa 1, hidróxido de potasio (0,042 g, 0,740 mmol) y una solución acuosa de 50 % en peso NH₂OH (0,095 ml, 1,480 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 886 (0,011 g, 30,5 %) en forma de un sólido blanco.

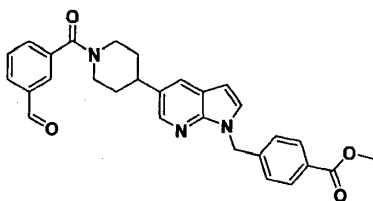
15 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 6,46 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,85-3,80 (m, 4H), 2,83-2,78 (m, 4H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 488,6 (M⁺+1).

20 Ejemplo 124: Síntesis del compuesto 895

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-1)

25

(fórmula 15-1)

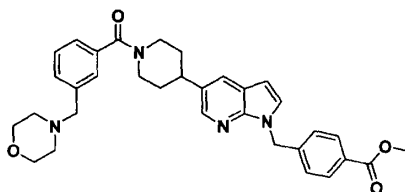


30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-2 (4-((5-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (1,000 g, 2,862 mmol), ácido 3-formilbenzoico (0,859 g, 5,724 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (1,097 g, 5,724 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,773 g, 5,724 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,013 ml, 5,724 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 40 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 6 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-1 (1,051 g, 76,3 %) en forma de un líquido amarillo.

35

40 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(3-(morfolinometil)benzoil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-2)

(fórmula 15-2)

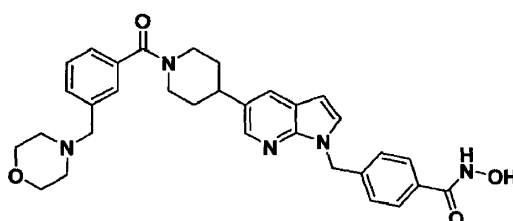


45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-1 (0,100 g, 0,208 mmol) preparado en la etapa 1, morfolina (0,036 g, 0,415 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (0,088 g, 0,415 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa

saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-2 (0,100 g, 86,9 %) en forma de un líquido incoloro.

5 Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(3-(morfolinometilbenzoil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 895)

(compuesto 895)



10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-2 (0,100 g, 0,181 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,111 ml, 1,809 mmol) e hidróxido de potasio (0,102 g, 1,809 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora.

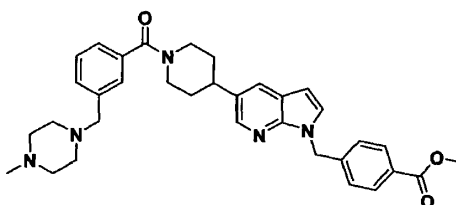
15 Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 895 (0,067 g, 67,3 %) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,97 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,55 (s, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 554,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 125: Síntesis del compuesto 896

25 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-2)

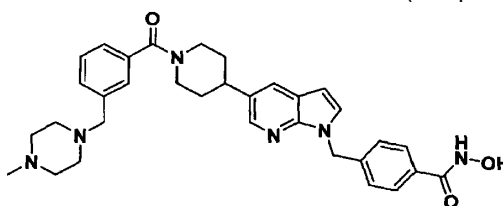
(fórmula 15-2)



30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-1 (4-((5-(1-(3-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,208 mmol), 1-metilpiperazina (0,042 g, 0,415 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (0,088 g, 0,415 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-2 (0,110 g, 93,6 %) en forma de un líquido incoloro.

40 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 896)

(compuesto 896)



45

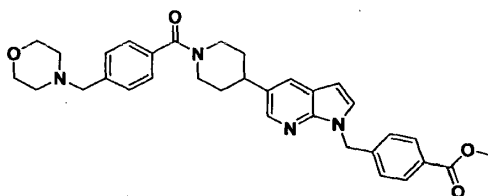
Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-2 (0,110 g, 0,194 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,119 ml, 1,944 mmol) e hidróxido de potasio (0,109 g, 1,944 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 896 (0,107 g, 96,9 %) en forma de un sólido color marfil.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,22 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,55 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,66-2,35 (m, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 567,0 (M⁺+1).

Ejemplo 126: Síntesis del compuesto 897

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-(morfolinometil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-2)

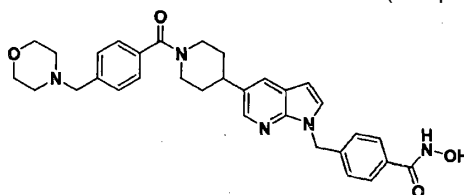
(fórmula 15-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-1 (4-((5-(1-(4-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,208 mmol), morfolina (0,036 g, 0,415 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,088 g, 0,415 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-2 (0,104 g, 90,7 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(4-(morfolinometil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 897)

(compuesto 897)



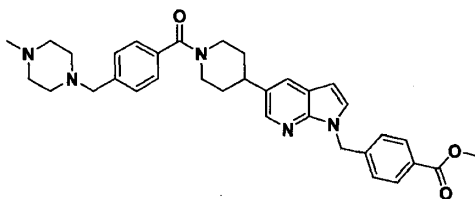
Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-2 (0,104 g, 0,188 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,115 ml, 1,882 mmol) e hidróxido de potasio (0,106 g, 1,882 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se disolvió la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 897 (0,054 g, 51,8 %) en forma de un sólido color marfil.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,55 (s, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 554,0 (M⁺+1).

Etapa 127: Síntesis del compuesto 898

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 15-2)

(fórmula 15-2)

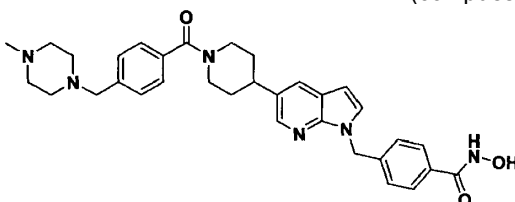


5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-1 (4-((5-(1-(4-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,208 mmol), 1-metilpiperazina (0,042 g, 0,415 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,088 g, 0,415 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 15-2 (0,079 g, 67,2 %) en forma de un líquido incoloro.

15 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 898)

15

(compuesto 898)



20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 15-2 (0,079 g, 0,140 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,085 ml, 1,396 mmol) e hidróxido de potasio (0,078 g, 1,396 mmol) en metanol (1 ml)/tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto deseado 898(0,054 g, 68,4 %) en forma de un sólido color marfil.

25

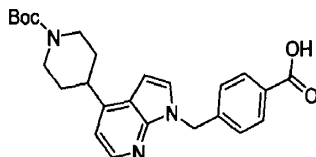
¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,49-7,43 (m, 5H), 7,22 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,55 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,77-2,39 (m, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,60-2,03 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 567,0 (M⁺+1).

30 Ejemplo 128: Síntesis del compuesto 917

Etapa 1: Síntesis de ácido 4-((4-(1-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoico (fórmula 20-2)

35

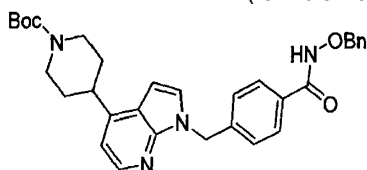
(fórmula 20-2)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 20-1 (4-(1-(4-metoxicarbonil)benzil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo) (0,900 g, 2,002 mmol) y LiOH (0,096 g, 4,004 mmol) en metanol (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a 60 °C durante 4 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 20-2 (0,900 g, 103,2 %) en forma de un sólido gris.

45 Etapa 2: Síntesis de 4-(1-(4-((benciloxi)carbamoil)benzil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 20-3)

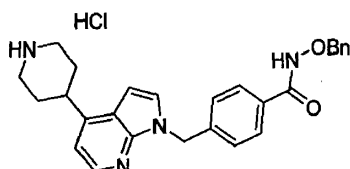
(fórmula 20-3)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 20-2 (0,900 g, 2,066 mmol) preparado en la etapa 1, o-bencilhidroxilamina (0,509 g, 4,133 mmol), EDC (0,792 g, 4,133 mmol), HOBt (0,558 g, 4,133 mmol) y DIPEA (1,335 g, 10,332 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante
10 cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 60 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 20-3 (0,759 g, 67,9 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

15 Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de N-(benziloxi)-4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (fórmula 20-4)

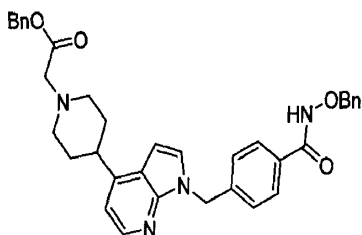
(fórmula 20-4)



20 Se disolvió el compuesto de fórmula 20-3 (0,759 g, 1,404 mmol) preparado en la etapa 2 en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió HCl (solución 4,0 M, 2,457 ml, 9,827 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con cloruro de metileno, y se secó, proporcionando el compuesto deseado de 20-4 (0,629 g, 93,9 %) en forma de un sólido amarillo.

25 Etapa 4: Síntesis de 2-(4-(1-(4-((benziloxi)carbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)acetato de bencilo (fórmula 20-5)

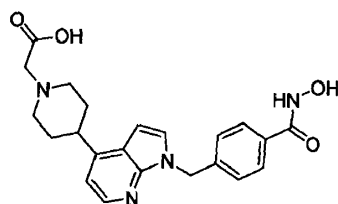
(fórmula 20-5)



30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 20-4 (0,200 g, 0,419 mmol) preparado en la etapa 3 y TEA (0,292 ml, 2,096 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente, y se añadió 2-bromoacetato de bencilo (0,192 g, 0,839 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 20 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 20-5 (0,163 g, 66,0 %) en forma de un sólido blanco.
35

40 Etapa 5: Síntesis de ácido 2-(4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)acético (compuesto 917)

(compuesto 917)



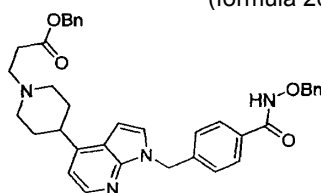
Se disolvió el compuesto de fórmula 20-5 (0,163 g, 0,277 mmol) preparado en la etapa 4 en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente Pd/C (20 mg) a ello. Después, se agitó la solución bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida para retirar el disolvente. Se añadió éter dietílico (5 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 917 (0,068 g, 60,1 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s a, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,37-3,31 (m, 4H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,78 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,89 (d, 2H, J = 12,1 Hz); MS (ESI) m/z 409,3 (M⁺ + H).

Ejemplo 129: Síntesis del compuesto 927

Etapa 1: Síntesis de 3-(4-(1-(4-(benciloxi)carbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)propanoato de bencilo (fórmula 20-5)

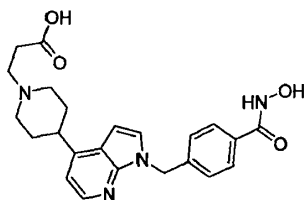
(fórmula 20-5)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 20-4 (clorhidrato de *N*-(benciloxi)-4-((4-piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)benzamida) (0,100 g, 0,210 mmol) y TEA (0,146 ml, 1,048 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió acrilato de bencilo (0,041 g, 0,252 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 50 % al 80 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 20-5 (0,066 g, 52,2 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de ácido 3-(4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)propiónico (compuesto 927)

(compuesto 927)



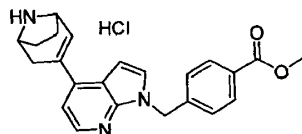
Se disolvió el compuesto de fórmula 20-5 (0,066 g, 0,110 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente Pd/C (10 mg) a ello. Después, se agitó la solución bajo un globo de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida para retirar el disolvente. Se añadieron metanol (1 ml) y éter dietílico (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 927 (0,018 g, 38,9 %) en forma de un sólido morado pálido.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 3,06 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,67 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,41 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,43-2,40 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 4H).

Ejemplo 130: Síntesis del compuesto 930Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo

5

(fórmula 25-2)



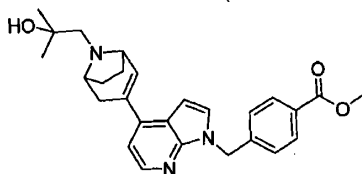
10

Se disolvieron el compuesto de fórmula 25-1 (0,550 g, 1,156 mmol), y HCl 4 M (solución 4,0 M, 1,446 ml, 5,782 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado de fórmula 25-2 (0,470 g, 99,1 %) en forma de un sólido espumoso blanco. El producto se usó sin purificación adicional.

15

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 25-3)

(fórmula 25-3)



20

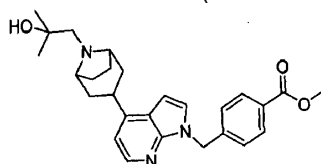
Se disolvieron el compuesto de fórmula 25-2 (0,200 g, 0,488 mmol) preparado en la etapa 1, 2,2-dimetiloxirano (0,220 ml, 2,440 mmol) y carbonato de sodio (0,337 g, 2,440 mmol) en etanol (10 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 5 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 25-3 (0,063 g, 29,0 %) en forma de un aceite incoloro.

25

30

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 25-4)

(fórmula 25-4)



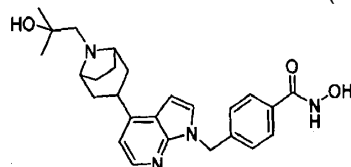
35

Se disolvió el compuesto de fórmula 25-3 (0,240 g, 0,539 mmol) preparado en la etapa 2 en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente Pd/C (10 mg) a ello. Después, se agitó la solución bajo un globo de hidrógeno durante 12 horas. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, obteniéndose así el compuesto deseado de fórmula 25-4 (0,200 g, 83,0 %) en forma de un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional.

40

Etapa 4: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 930)

(compuesto 930)



45

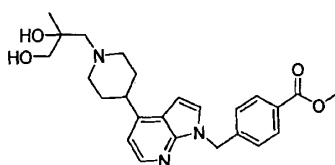
Se disolvieron el compuesto de fórmula 25-4 (0,096 g, 0,214 mmol) preparado en la etapa 3, NH₂OH (solución al 50,0 %, 0,131 ml, 2,145 mmol) e hidróxido de potasio (0,120 g, 2,145 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadieron acetato de etilo (20 ml) y hexano (10 ml) a la fracción concentrada, seguidos de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 930 (0,045 g, 46,8 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,14 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 7,64 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 6,8, 5,2 Hz), 6,67 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 449,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 131: Síntesis del compuesto 945

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 4-6)

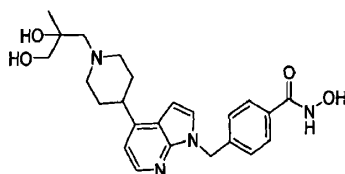
(fórmula 4-6)



Se disolvieron 4-((4-(1-(2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,300 g, 0,777 mmol) como material inicial, (2-metiloxiran-2-il)metanol (0,205 g, 2,332 mmol) y carbonato de sodio (0,322 g, 2,332 mmol) en etanol (3 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 4-6 (0,150 g, 44,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 945)

(compuesto 945)



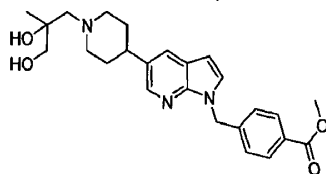
Se disolvieron el compuesto de fórmula 4-6 (0,160 g, 0,354 mmol) preparado en la etapa 1 y NH₂OH (solución al 50,0 %, 0,217 ml, 3,543 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió hidróxido de potasio (0,199 g, 3,543 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la solución de reacción a 0 °C, seguida de la agitación durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto 945 deseado (0,085 g, 54,7 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,15 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,59-2,37 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,15 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438,9 (M⁺ + H).

Ejemplo 132: Síntesis del compuesto 946

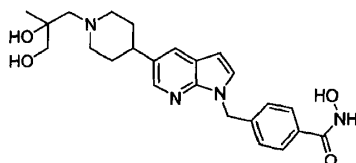
Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 5-6)

(fórmula 5-6)



5 Se disolvieron 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,300 g, 0,859 mmol) como material inicial, (2-metiloxiran-2-il)metanol (0,227 g, 2,576 mmol) y carbonato de sodio (0,356 g, 2,576 mmol) en etanol (3 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 5-6 (0,200 g, 53,2 %) en forma de un aceite incoloro.

15 Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 946)



(compuesto 946)

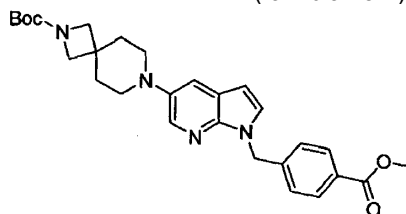
20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 5-6 (0,230 g, 0,509 mmol) preparado en la etapa 1 y NH₂OH (solución al 50,0 %, 0,312 ml, 5,093 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió hidróxido de potasio (0,286 g, 5,093 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado 946 (0,035 g, 15,7 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1H, J = 2,04 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 3,48 Hz), 7,23 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, J = 3,40 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,37-2,08 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438,9 (M⁺ + H).

Ejemplo 133: Síntesis del compuesto 956

35 Etapa 1: Síntesis de 7-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 23-1)

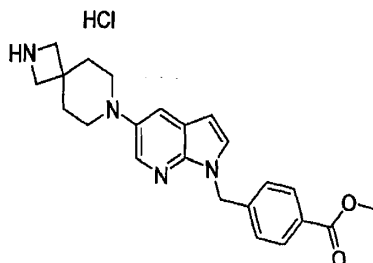
(fórmula 23-1)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (2,000 g, 5,794 mmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,574 g, 6,953 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (0,296 g, 0,579 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,668 g, 6,953 mmol) en tolueno (30 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 23-1 (0,690 g, 24,3 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 4-((5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 23-2)

(fórmula 23-2)



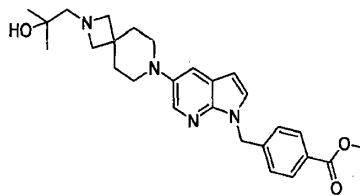
5

Se disolvieron el compuesto de fórmula 23-1 (0,690 g, 1,406 mmol) preparado en la etapa 1 y HCl 4 M (solución 4,00 M en dioxano, 1,406 ml, 5,626 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y el producto se usó sin purificación adicional (0,450 g, 74,9 %, aceite amarillo).

10

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)metil)benzoato de metilo (fórmula 23-4)

(fórmula 23-4)



15

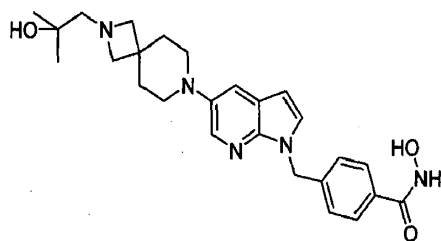
Se disolvieron el compuesto de fórmula 23-2 (0,150 g, 0,351 mmol) preparado en la etapa 2, 2,2-dimetiloxirano (0,038 ml, 0,422 mmol) y DIPEA (0,123 ml, 0,703 mmol) en etanol (3 ml), y se calentó bajo irradiación de microondas 110 °C durante 20 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 40 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 23-4 (0,047 g, 31,4 %) en forma de un aceite incoloro.

20

25

Etapa 4: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 956)

(compuesto 956)



30

Se disolvieron el compuesto de fórmula 23-4 (0,024 g, 0,052 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución al 50,00 % en H₂O, 0,064 ml, 1,042 mmol) e hidróxido de potasio (0,029 g, 0,521 mmol) en metanol (3 ml) a 0 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 956 (0,014 g, 58,0 %) en forma de un sólido espumoso blanco sin purificación adicional.

35

40

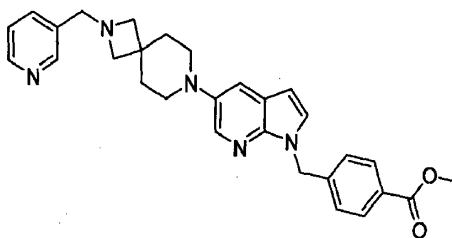
^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,09 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,69-7,66 (m, 3H), 7,38 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,49-6,47 (m, 1H), 5,52-5,51 (m, 2H), 3,43-3,42 (m, 4H), 3,08-3,06 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,03-2,01 (m, 4H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI) m/z 464,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5 Ejemplo 134: Síntesis del compuesto 957

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 23-3)

10

(fórmula 23-3)



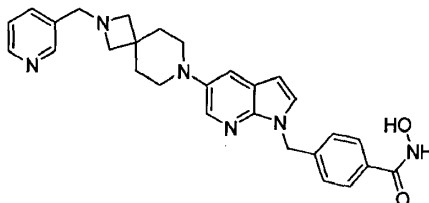
Se disolvieron el compuesto de fórmula 23-2 (0,150 g, 0,351 mmol), nicotinaldehído (0,036 ml, 0,386 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,149 g, 0,703 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 23-3 (0,100 g, 59,1 %) en forma de un aceite incoloro.

15

20

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 957)

(compuesto 957)



25

Se disolvieron el compuesto de fórmula 23-3 (0,100 g, 0,208 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en H_2O , 0,254 ml, 4,153 mmol) e hidróxido de potasio (0,117 g, 2,076 mmol) en metanol (3 ml), y se agitó la solución a 0°C durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 957 (0,040 g, 39,9 %) en forma de un sólido espumoso blanco sin purificación adicional.

30

35

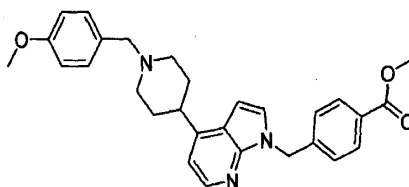
^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,66-7,65 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H, $J = 7,7, 4,8$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 5,51-5,50 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,04 (s, 4H), 1,97 (s, 4H); MS (ESI) m/z 483,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 135: Síntesis del compuesto 959

40

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-2)

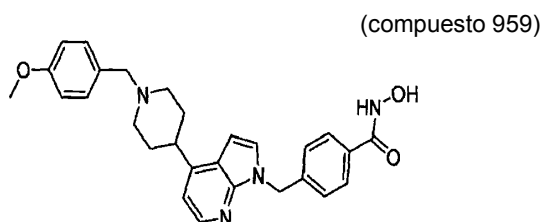
(fórmula 16-2)



45

Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-1 (4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,300 g, 0,859 mmol) y *p*-anisaldehído (0,175 g, 1,288 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Se disolvió la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,364 g, 1,717 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-2 (0,280 g, 69,5 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 959)

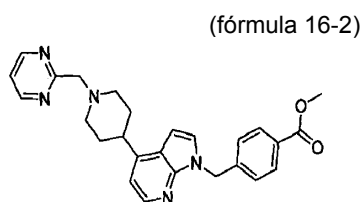


Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-2 (0,100 g, 0,213 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,00 % en agua, 0,261 ml, 4,259 mmol) e hidróxido de potasio (0,119 g, 2,130 mmol) en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (0,5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 959 (0,084 g, 83,8 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,27-7,23 (m, 4H), 6,99 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,62 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 5,49 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,94 (d, 3H, *J* = 11,2 Hz), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 471,0 (M⁺ + H).

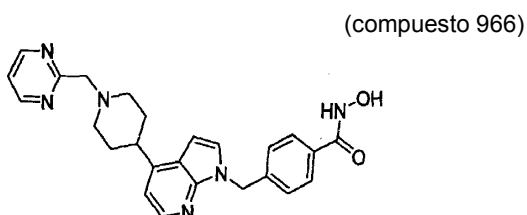
Ejemplo 136: Síntesis del compuesto 966

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-1 (4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,500 g, 1,431 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (0,260 g, 1,574 mmol), y DIPEA (0,555 g, 4,293 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y la fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-2 (0,365 g, 57,8 %) en forma de un aceite pardusco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 966)



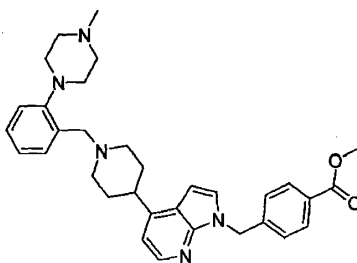
Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-2 (0,100 g, 0,226 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,00 % en agua, 0,277 ml, 4,530 mmol) e hidróxido de potasio (0,127 g, 2,265 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 966 (0,039 g, 38,9 %) en forma de un sólido naranja pálido sin purificación adicional.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 3,77 (s, 2H), 3,03 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,31 (t, 2H, J = 10,1 Hz), 1,88-1,73 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443,0 (M^+ + H).

Ejemplo 1,37: Síntesis del compuesto 984

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-4)

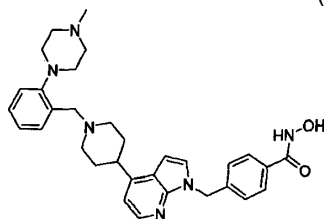
(fórmula 16-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-3 (4-((4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,250 g, 0,715 mmol) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído (0,219 g, 1,073 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,303 g, 1,431 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-4 (0,280 g, 72,8 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 984)

(compuesto 984)



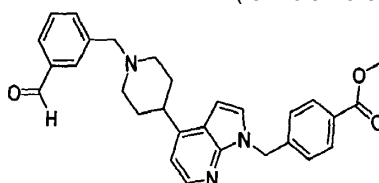
Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-4 (0,140 g, 0,260 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,00 % en agua, 0,319 ml, 5,207 mmol) e hidróxido de potasio (0,146 g, 2,604 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 984 (0,071 g, 50,6 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,16 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,11 (td, 1H, J = 7,4, 1,3 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,54 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,12 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 3,03-3,01 (m, 5H), 2,67 (s a, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 539,0 (M^+ + H).

Ejemplo 138: Síntesis del compuesto 985Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(3-formilbencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-3)

5

(fórmula 16-3)



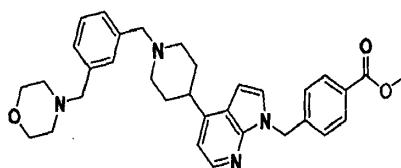
Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-1 (4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,500 g, 1,296 mmol), 3-(bromometil)benzaldehído (0,284 g, 1,425 mmol) y DIPEA (0,502 g, 3,887 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y la fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = del 40 % al 90 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-3 (0,391 g, 64,5 %) en forma de un aceite amarillo.

10

15

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(3-(morfolinometil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-4)

(fórmula 16-4)



20

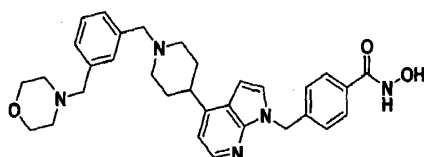
Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-3 (0,200 g, 0,428 mmol) preparado en la etapa 1, y morfolina (0,056 ml, 0,642 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,181 g, 0,856 mmol) a ello, tras lo que se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-4 (0,167 g, 72,5 %) en forma de un aceite amarillo claro.

25

30

Etapa 3: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(1-(3-(morfolinometil)bencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 985)

(compuesto 985)



35

Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-4 (0,070 g, 0,130 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,159 ml, 2,599 mmol) e hidróxido de potasio (0,073 g, 1,299 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. Se cristalizó la fracción concentrada del éter dietílico (10 ml) a temperatura ambiente y se filtró, y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto deseado 985 (0,052 g, 74,1 %) en forma de un sólido blanco.

40

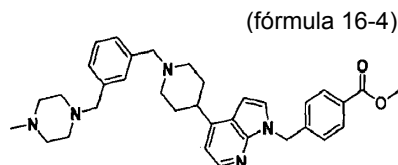
45

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,31-7,18 (m, 6H), 7,00 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,49 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,52 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,95 (d, 3H, J = 11,4 Hz), 2,34 (s a, 4H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 139: Síntesis del compuesto 986

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-4)

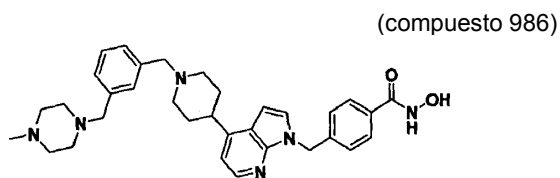
5



Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-3 (4-((4-(1-(3-formilencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,200 g, 0,428 mmol) y *N*-metilpiperazina (0,071 ml, 0,642 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,181 g, 0,856 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-4 (0,230 g, 97,5 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)metil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 986)

20



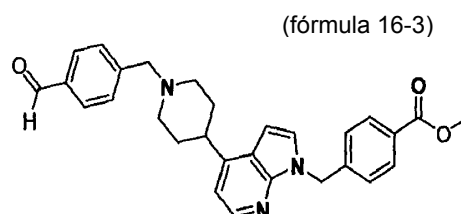
Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-4 (0,135 g, 0,264 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,323 ml, 5,276 mmol) e hidróxido de potasio (0,148 g, 2,638 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. Se cristalizó la fracción concentrada del éter dietílico (10 ml) a temperatura ambiente y se filtró, y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto deseado 986 (0,022 g, 16,3 %) en forma de un sólido naranja pálido.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,27-7,19 (m, 5H), 7,16 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 6,61 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,95 (d, 3H, *J* = 11,9 Hz), 2,33 (s a, 8H), 2,14-2,12 (m, 5H), 1,85-1,83 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 553,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 140: Síntesis del compuesto 987

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(4-formilencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-3)

40



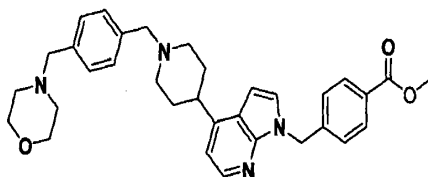
Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-1 (4-((4-(1-(4-formilencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,500 g, 1,296 mmol), 4-(bromometil)benzaldehído (0,284 g, 1,425 mmol) y DIPEA (0,502 g, 3,887 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y la fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = del 30 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-3 (0,448 g, 73,9 %) en forma de un aceite amarillo.

45

50

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-(1-(4-(morfolinometil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-4)

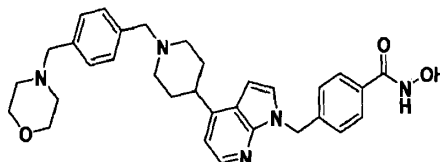
(fórmula 16-4)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-3 (0,200 g, 0,428 mmol) preparado en la etapa 1 y morfolina (0,056 ml, 0,642 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,181 g, 0,856 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-4 (0,189 g, 82,0 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

15 Etapa 3: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(1-(4-(morfolinometil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 987)

(compuesto 987)

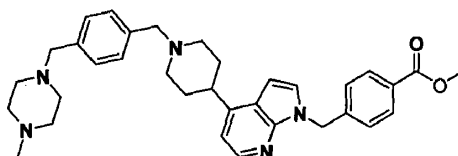


20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-4 (0,080 g, 0,149 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,182 ml, 2,970 mmol) e hidróxido de potasio (0,083 g, 1,485 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 987 (0,047 g, 58,6 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,31-7,25 (m, 6H), 6,99 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,49 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,95 (d, 3H, J = 10,6 Hz), 2,34-2,33 (m, 4H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,82-1,81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 141: Síntesis del compuesto 98835 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)encil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-4)

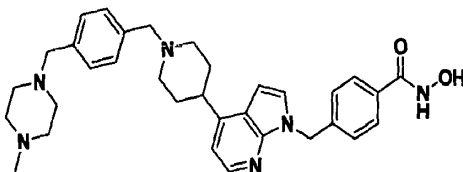
(fórmula 16-4)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-3 (4-((4-(1-(4-formilencil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,200 g, 0,428 mmol) y N-metilpiperazina (0,064 g, 0,642 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,181 g, 0,856 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-4 (0,192 g, 81,4 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)encil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 988)

(compuesto 988)



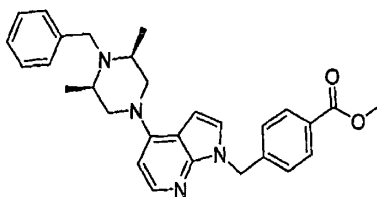
5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-4 (0,090 g, 0,163 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,200 ml, 3,263 mmol) e hidróxido de potasio (0,092 g, 1,631 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 988 (0,070 g, 77,6 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,29-7,23 (m, 6H), 6,99 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 6,63 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,95 (d, 3H, *J* = 11,2 Hz), 2,34-2,33 (m, 8H), 2,14-2,12 (m, 5H), 1,82-1,81 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 553,0 (*M*⁺ + H).

15

Ejemplo 142: Síntesis del compuesto 990Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((3*S*,5*R*)-4-bencil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 26-2)

(fórmula 26-2)



25 Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-1 (0,236 g, 0,624 mmol), bromuro de bencilo (0,082 ml, 0,686 mmol) y carbonato de cesio (0,305 g, 0,935 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 26-2 (0,120 g, 41,1 %) en forma de un aceite incoloro.

30

Etapa 2: Síntesis de 4-((4-((3*S*,5*R*)-4-bencil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (compuesto 990)

35

(compuesto 990)

40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 26-2 (0,054 g, 0,115 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en H₂O, 0,141 ml, 2,305 mmol) e hidróxido de potasio (0,065 g, 1,152 mmol) en metanol (2 ml), y se agitó la solución a 0 °C durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 990 (0,028 g, 51,7 %) en forma de un aceite incoloro sin purificación adicional.

45

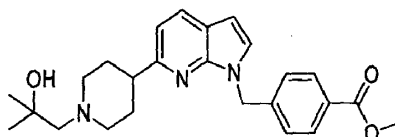
^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 7,97 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,31 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 5,40 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,83-2,74 (m, 4H), 1,05 (d, 6H, $J = 5,4$ Hz); MS (ESI) m/z 470,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5 Ejemplo 143: Síntesis del compuesto 991

Etapa 1: Síntesis de 4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 3-6)

10

(fórmula 3-6)



15

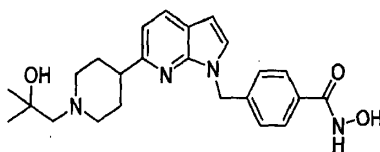
Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-5 (0,170 g, 0,487 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,053 ml, 0,584 mmol) y DIPEA (0,169 ml, 0,973 mmol) en etanol (2 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 3-6 (0,119 g, 58,0 %) en forma de un aceite incoloro.

20

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 991)

25

(compuesto 991)



30

Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-6 (0,119 g, 0,282 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en H_2O , 0,345 ml, 5,646 mmol) e hidróxido de potasio (0,158 g, 2,823 mmol) en metanol (5 ml), y se agitó la solución a 0 °C durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 991 (0,080 g, 67,1 %) en forma de un aceite incoloro sin purificación adicional.

35

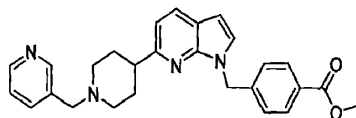
^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ 7,87 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,54 (s, 2H), 3,13 (d, 2H, $J = 11,4$ Hz), 2,75-2,74 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 4H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423,15 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

40 Ejemplo 144: Síntesis del compuesto 992

Etapa 1: Síntesis de 4-((6-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 3-7)

45

(fórmula 3-7)



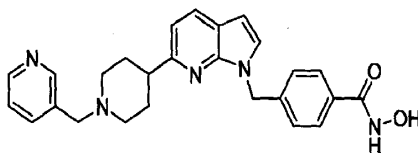
50

Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-5 (0,190 g, 0,544 mmol), nicotinaldehído (0,056 ml, 0,598 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,230 g, 1,087 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se

purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 3-7 (0,149 g, 62,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((6-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 992)

(compuesto 992)



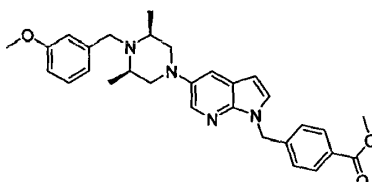
Se disolvieron el compuesto de fórmula 3-7 (0,149 g, 0,338 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en H₂O, 0,414 ml, 6,764 mmol) e hidróxido de potasio (0,190 g, 3,382 mmol) en metanol (2 ml), y se agitó la solución a 0 °C durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 992 (0,098 g, 65,6 %) en forma de un aceite incoloro sin purificación adicional.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H, *J* = 4,3, 1,9 Hz), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 7,7, 4,9 Hz), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,46 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 5,53 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,00 (d, 2H, *J* = 11,4 Hz), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 441,97 (M⁺ + H).

Ejemplo 145: Síntesis del compuesto 1003

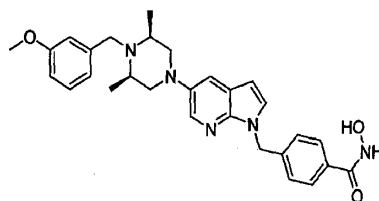
Etapa 1: Síntesis de 4-((5-((3*S*,5*R*)-4-(3-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 14-2)

(fórmula 14-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-1 (0,200 g, 0,528 mmol), 3-metoxibromuro de bencilo (0,081 ml, 0,581 mmol) y carbonato de cesio (0,517 g, 1,585 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 3 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 14-2 (0,109 g, 41,4 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((5-((3*S*,5*R*)-4-(3-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]metil)benzamida (compuesto 1003)



(compuesto 1003)

Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-2 (0,101 g, 0,203 mmol) preparado en la etapa 1 e hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,124 ml, 2,026 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C, y se añadió hidróxido de potasio (0,114 g, 2,026 mmol) a ello, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió

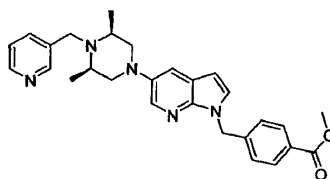
una solución acuosa saturada 1 N de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido fórmico (ácido metanoico) = del 5 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado 1003 (0,042 g, 41,5 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,96-7,95 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 4H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,37 (s, 2H), 3,94-3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 1,18-1,17 (m, 6H); MS (ESI) m/z 500,0 (M⁺ + H).

10 Ejemplo 146: Síntesis del compuesto 1004

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)benzoato de metilo (fórmula 14-2)

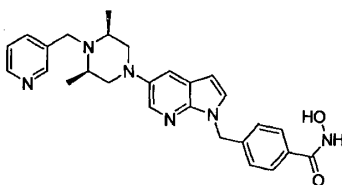
15 (fórmula 14-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-1 (0,200 g, 0,528 mmol), 3-piridinacarboxaldehído (0,055 ml, 0,581 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,224 g, 1,057 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 24 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 3 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 14-2 (0,191 g, 77,0 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 1004)

30 (compuesto 1004)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-2 (0,183 g, 0,390 mmol) preparado en la etapa 1 e hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,238 ml, 3,897 mmol) en metanol (2 ml). Se agitó la solución a 0 °C durante 20 minutos, y se añadió hidróxido de potasio (0,219 g, 3,897 mmol) a ello, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico 1 N a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido fórmico (ácido metanoico) = del 5 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado 1004 (0,079 g, 43,0 %) en forma de un sólido blanco.

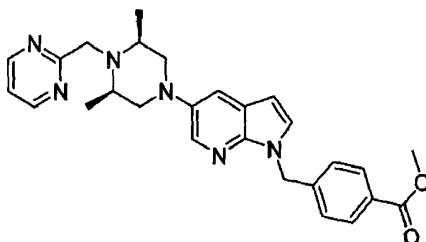
¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 8,64-8,63 (m, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,40 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 2H), 1,13-1,12 (m, 6H); MS (ESI) m/z 471,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 147: Síntesis del compuesto 1005

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil)benzoato de metilo (fórmula 14-2)

50

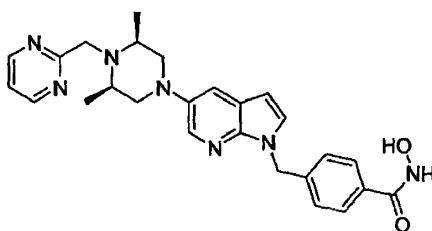
(fórmula 14-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-1 (0,200 g, 0,528 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (0,096 g, 0,581 mmol) y carbonato de cesio (0,517 g, 1,585 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 1,5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 24 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 3 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 14-2 (0,099 g, 39,8 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 1005)

(compuesto 1005)



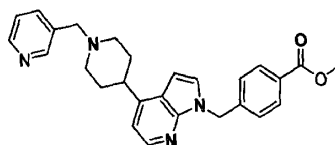
Se disolvieron el compuesto de fórmula 14-2 (0,093 g, 0,198 mmol) preparado en la etapa 1 e hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,121 ml, 1,976 mmol) en metanol (2 ml). Se agitó la solución a 0 °C durante 20 minutos, y se añadió hidróxido de potasio (0,111 g, 1,976 mmol) a ello, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido fórmico (ácido metanoico) = del 5 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado 1005 (0,033 g, 35,4 %) en forma de un sólido color marfil.

¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 8,73 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 1,31-1,30 (m, 6H); MS (ESI) m/z 472,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 148: Síntesis del compuesto 1014

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 16-2)

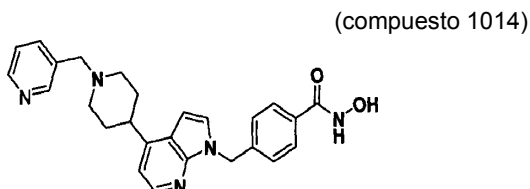
(fórmula 16-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-1 (4-((4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,250 g, 0,715 mmol) y nicotinaldehído (0,115 g, 1,073 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,303 g, 1,431 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de

12 g; metanol/cloruro de metileno = del 2,5 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 16-2 (0,116 g, 36,8 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

5 Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1014)



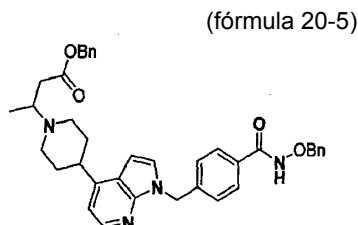
10 Se disolvieron el compuesto de fórmula 16-2 (0,060 g, 0,136 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,167 ml, 2,724 mmol) e hidróxido de potasio (0,076 g, 1,362 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción

15 extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 1014 (0,026 g, 43,2 %) en forma de un sólido naranja pálido sin purificación adicional.

20 ^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 4,7, 1,6 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,75 (dt, 1H, J = 7,9, 1,9 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,96-2,93 (m, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442,0 (M^+ + H).

Ejemplo 149: Síntesis del compuesto 1015

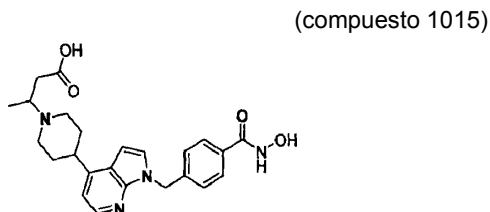
25 Etapa 1: Síntesis de 3-(4-(1-(4-((benciloxi)carbamoil)benil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-1-il)butanoato de bencilo (fórmula 20-5)



30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 20-4 (clorhidrato de *N*-(benciloxi)-4-((4-piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)benzamida) (0,300 g, 0,629 mmol), (*E*)-bencil 2-butanoato (0,133 g, 0,755 mmol) y TEA (0,438 ml, 3,145 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 8 horas, y se siguió agitando a 50 °C durante 17 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se

35 concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 20-5 (0,056 g, 14,4 %) en forma de un aceite incoloro.

40 Etapa 2: Síntesis de ácido 3-(4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)benil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 1015)



45 Se disolvió el compuesto de fórmula 20-5 (0,056 g, 0,091 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente Pd/C al 10 % (10 mg) a la solución, que luego se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida para retirar el disolvente. Se cristalizó la fracción

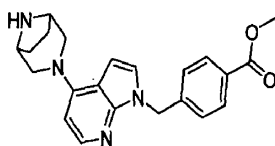
concentrada del metanol (0,5 ml) y éter dietílico (10 ml) a temperatura ambiente, y el sólido obtenido se lavó con éter etílico, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1015 (0,006 g, 15,1 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,08-3,07 (m, 2H), 2,79 (t, 1H, J = 11,0 Hz), 2,16 (dd, 1H, J = 15,9, 6,0 Hz), 1,97 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,06 (d, 3H, J = 6,6 Hz); MS (ESI) m/z 437,5 (M^+ + H).

Ejemplo 150: Síntesis del compuesto 1017

10 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((1*R*,5*S*)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 17-2)

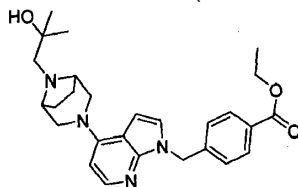
(fórmula 17-2)



15 Se disolvió el compuesto de fórmula 17-1 (3-(1-(4-metoxicarbonil)encil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3,2, 1]octan-8-carboxilato de (1*R*,5*S*)-*tert*-butilo) (0,479 g, 1,005 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió ácido clorhídrico (solución 4,0 M, 1,4-dioxano, 1,256 ml, 5,025 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 17-2 (0,375 g, 99,1 %) en forma de un aceite naranja sin purificación adicional.

25 Etapa 2: Síntesis de 4-((4-((1*R*,5*S*)-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de etilo (fórmula 17-4)

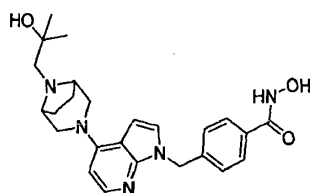
(fórmula 17-4)



30 Se disolvieron el compuesto de fórmula 17-2 (0,100 g, 0,266 mmol) preparado en la etapa 1, 2,2-dimetiloxirano (0,239 ml, 2,656 mmol) y carbonato de potasio (0,367 g, 2,656 mmol) en etanol (5 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloroformo = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 17-4 (0,031 g, 25,2 %) en forma de un aceite amarillo.

40 Etapa 3: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-((1*R*,5*S*)-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1017)

(compuesto 1017)



45 Se disolvieron el compuesto de fórmula 17-4 (0,031 g, 0,067 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,082 ml, 1,340 mmol) e hidróxido de potasio (0,038 g, 0,670 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la

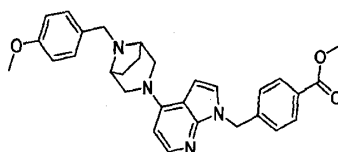
mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1017 (0,013 g, 43,2 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,35 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,47 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,69 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz), 3,19 (d, 2H, $J = 10,2$ Hz), 2,22 (s, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,75 (d, 2H, $J = 13,8$ Hz), 1,69-1,68 (m, 2H), 1,13 (s, 6H); MS (ESI) m/z 450,0 ($M^+ + H$).

Ejemplo 151: Síntesis del compuesto 1018

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((1R,5S)-8-(4-metoxibencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 17-3)

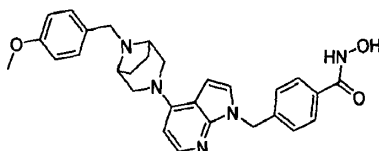
(fórmula 17-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 17-2 (4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,266 mmol), *p*-anisaldehído (0,048 ml, 0,398 mmol) y $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,113 g, 0,531 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 10 minutos. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 17-3 (0,079 g, 59,9 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-((1R,5S)-8-(4-metoxibencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1018)

(compuesto 1018)



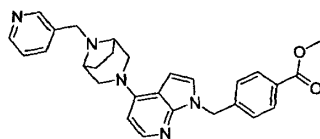
Se disolvieron el compuesto de fórmula 17-3 (0,079 g, 0,159 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,195 ml, 3,182 mmol) e hidróxido de potasio (0,089 g, 1,591 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico (10 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1018 (0,013 g, 16,4 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,61 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,34 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 5,36 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 3,49 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,13 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,74 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz); MS (ESI) m/z 499,0 ($M^+ + H$).

Ejemplo 152: Síntesis del compuesto 1019

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((1R,5S)-8-(piridin-3-ilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 17-3)

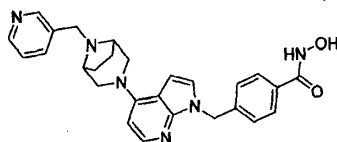
(fórmula 17-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 17-2 (4-((4-((1R,SS)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,266 mmol), nicotinaldehído (0,043 g, 0,398 mmol) y Na(OAc)₃BH (0,113 g, 0,531 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 10 minutos. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 17-3 (0,067 g, 53,9 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(8-(piridin-3-ilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzamida (compuesto 1019)

(compuesto 1019)

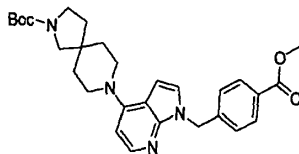


Se disolvieron el compuesto de fórmula 17-3 (0,067 g, 0,143 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,175 ml, 2,866 mmol) e hidróxido de potasio (0,080 g, 1,433 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguido de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1019 (0,060 g, 89,4 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,6, 4,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,42 (s, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 10,3 Hz), 3,61 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,16 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 469,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 153: Síntesis del compuesto 1020

Etapa 1: Síntesis de 8-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-yl)-2,8-diazabicyclo[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 18-1)

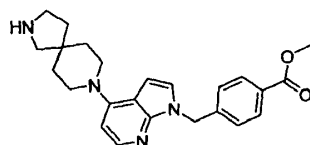
(fórmula 18-1)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-2 (4-((4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzoato de metilo) (0,700 g, 2,028 mmol), 2,8-diazabicyclo[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,585 g, 2,433 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂Cl₂ (0,104 g, 0,203 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,234 g, 2,433 mmol) en tolueno (4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a 120 °C durante 17 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 18-1 (0,464 g, 45,3 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de 4-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)methyl)benzoato de metilo (fórmula 18-2)

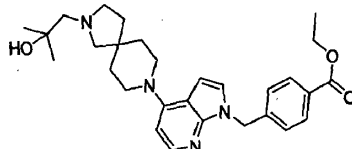
(fórmula 18-2)



Se disolvió el compuesto de fórmula 18-1 (0,464 g, 0,919 mmol) preparado en la etapa 1 en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 1,149 ml, 4,597 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 18-2 (0,365 g, 98,1 %) en forma de un sólido naranja pálido.

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-((1R,5S)-8-(2-hidroxi-2-metilpropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de etilo (fórmula 18-4)

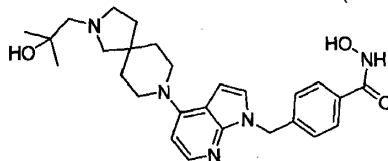
(fórmula 18-4)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 18-2 (0,100 g, 0,247 mmol) preparado en la etapa 2, 2,2-dimetiloxirano (0,223 ml, 2,472 mmol) y K_2CO_3 (0,342 g, 2,472 mmol) en etanol (5 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto de fórmula 18-4 (0,058 g, 47,8 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-((2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1020)

(compuesto 1020)



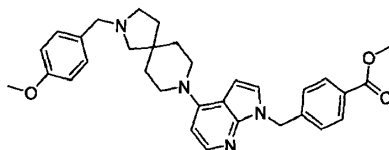
Se disolvieron el compuesto de fórmula 18-4 (0,031 g, 0,067 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,082 ml, 1,340 mmol) e hidróxido de potasio (0,038 g, 0,670 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1020 (0,013 g, 43,2 %) en forma de un sólido blanco.

1H RMN (400 Mhz, $DMSO-d_6$) δ 7,95 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,44 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,66 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,32 (s, 2H), 1,74-7,66 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,09 (s, 6H); MS (ESI) m/z 478,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 154: Síntesis del compuesto 1021

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-((2-(4-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 18-3)

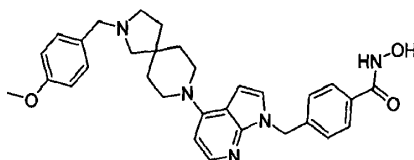
(fórmula 18-3)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 18-2 (4-((4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,247 mmol) y *p*-anisaldehído (0,045 ml, 0,371 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,105 g, 0,494 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de 18-3 (0,102 g, 78,6 %) en forma de un aceite amarillo.

15 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(2-(4-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)metil)benzamida (compuesto 1021)

(compuesto 1021)



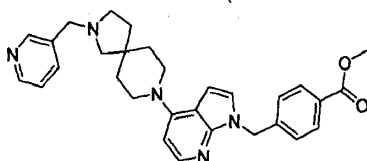
20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 18-3 (0,102 g, 0,194 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,238 ml, 3,888 mmol) e hidróxido de potasio (0,109 g, 1,944 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1021 (0,098 g, 95,9 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 2H), 7,95 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,37 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,16 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 6,87 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,49 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 6H), 2,37 (s, 2H), 1,65-1,61 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 526,0 (M⁺ + H).

30 Ejemplo 155: Síntesis del compuesto 1022

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)metil)benzoato de metilo (fórmula 18-3)

35 (fórmula 18-3)

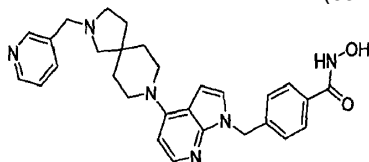


40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 18-2 (4-((4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)metil)benzoato de metilo) (0,100 g, 0,247 mmol) y nicotinaldehído (0,040 g, 0,371 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,105 g, 0,494 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la solución acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %), proporcionando el compuesto deseado de 18-3 (0,080 g, 65,3 %) en forma de un aceite incoloro.

45 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-yl)metil)benzamida (compuesto 1022)

50

(compuesto 1022)



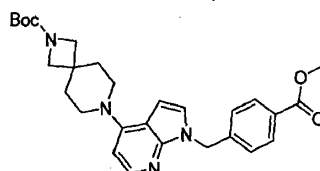
5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 18-3 (0,080 g, 0,161 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,197 ml, 3,228 mmol) e hidróxido de potasio (0,091 g, 1,614 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) a la fracción concentrada, seguida de la agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1022 (0,079 g, 98,6 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,68-1,64 (m, 6H); MS (ESI) m/z 497,0 (M⁺ + H).

15 Ejemplo 156: Síntesis del compuesto 1023

Etapa 1: Síntesis de 7-(1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 22-1)

(fórmula 22-1)

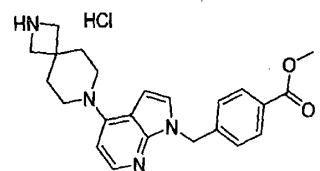


20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 1-2 (1,500 g, 4,345 mmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,180 g, 5,215 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio (0) (0,222 g, 0,435 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,501 g, 5,215 mmol) en tolueno (50 ml) a 120 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %), proporcionando el compuesto de fórmula 22-1 (0,900 g, 42,2 %) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 4-((4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 22-2)

(fórmula 22-2)



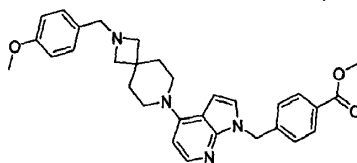
35 Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-1 (0,900 g, 1,835 mmol) preparado en la etapa 1 y ácido clorhídrico 4 M (solución 4,0 M en dioxano, 1,835 ml, 7,338 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Se filtró el sólido formado, se lavó con hexano, y se secó, proporcionando el compuesto deseado 22-2 (0,650 g, 90,7 %) en forma de un sólido blanco.

40

Etapa 3: Síntesis de 4-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 22-3)

45

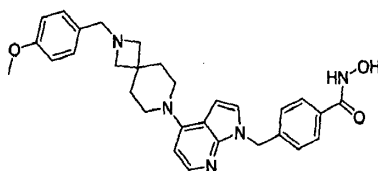
(fórmula 22-3)



5 Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-2 (0,190 g, 0,487 mmol) preparado en la etapa 2, 4-metoxibenzaldehído (0,070 ml, 0,584 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,206 g, 0,973 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 22-3 (0,120 g, 48,3 %) en forma de un sólido espumoso blanco.

15 Etapa 4: Síntesis de N-hidroxi-4-((4-(2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1023)

(compuesto 1023)



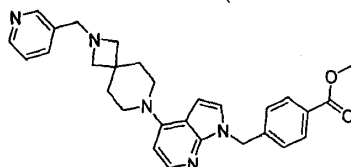
20 Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-3 (0,119 g, 0,233 mmol) preparado en la etapa 3 e hidroxilamina (0,143 ml, 4,661 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de potasio (0,131 g, 2,330 mmol) a la solución a 0 °C, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 1023 (0,080 g, 67,1 %) en forma de un sólido espumoso blanco sin purificación adicional.

25 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 7,81 (d, 1H, J = 125,7 Hz), 7,69 (dd, 2H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,25 (dd, 2H, J = 6,6, 2,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 1,96-1,91 (m, 4H); MS (ESI) m/z 512,0 (M+ + H).

30 Ejemplo 157: Síntesis del compuesto 1024

35 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 22-3)

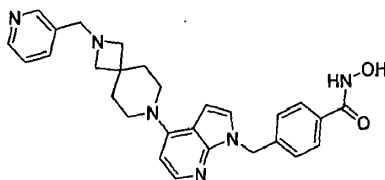
(fórmula 22-3)



40 Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-2 (0,253 g, 0,648 mmol), nicotinaldehído (0,067 ml, 0,713 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,275 g, 1,296 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 12 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 22-3 (0,150 g, 48,1 %) en forma de un sólido espumoso blanco.

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1024)

(compuesto 1024)



5

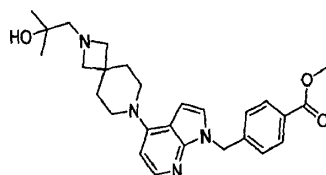
Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-3 (0,110 g, 0,228 mmol) preparado en la etapa 1 e hidroxilamina (0,140 ml, 4,568 mmol) en metanol, y se añadió hidróxido de potasio (0,128 g, 2,284 mmol) a ello a 0 °C. Después, se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado

1024 (0,069 g, 62,6 %) en forma de un sólido espumoso blanco sin purificación adicional.
¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H, *J*=4,9, 1,6 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 7,8, 4,9 Hz), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,60 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,50-3,48 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,00-1,97 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 483,0 (M⁺ + H).

Ejemplo 158: Síntesis del compuesto 1025Etapa 1: Síntesis de 4-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 22-4)

25

(fórmula 22-4)



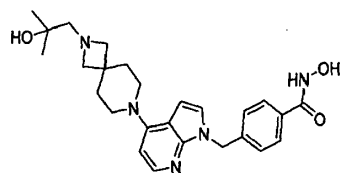
Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-2 (0,220 g, 0,563 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,056 ml, 0,620 mmol) y DIPEA (0,196 ml, 1,127 mmol) en etanol (10 ml), y se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloroformo = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 22-4 (0,125 g, 48,0 %) en forma de un sólido espumoso blanco.

35

Etapa 2: Síntesis de *N*-hidroxi-4-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1025)

40

(compuesto 1025)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 22-4 (0,125 g, 0,284 mmol) preparado en la etapa 1 e hidroxilamina (0,174 ml, 5,675 mmol) en metanol (5 ml), y se añadió hidróxido de potasio (0,159 g, 2,838 mmol) a ello a 0 °C. Después, se agitó la solución a la misma temperatura, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de

45

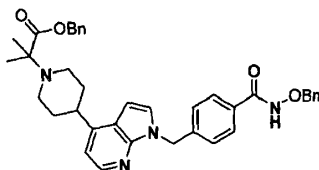
magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 1025 (0,070 g, 53,2 %) en forma de un sólido espumoso blanco sin purificación adicional.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,09 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,37 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,04 (s, 6H); MS (ESI) m/z 464,0 (M^+ + H).

Ejemplo 159: Síntesis del compuesto 1028

Etapa 1: Síntesis de 2-(4-(1-(4-((bencioxi)carbamoil)encil)1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanoato deencil (fórmula 20-5)

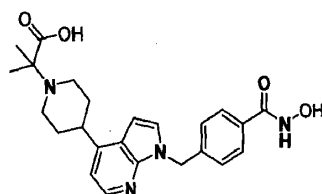
(fórmula 20-5)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 20-4 (clorhidrato de *N*-(benciloxi)-4-((4-piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)benzamida) (0,300 g, 0,629 mmol),encil 2-bromo-2-metilpropanoato (0,194 g, 0,755 mmol), DIPEA (0,549 ml, 3,145 mmol) y NaI (0,009 g, 0,063 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 17 horas, y después se agitó a 100 °C durante 17 horas, seguido del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 20-5 (0,034 g, 8,8 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de ácido 2-(4-(1-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)-2-metilpropiónico (compuesto 1028)

(compuesto 1028)



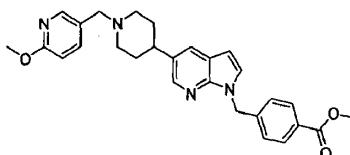
Se disolvió el compuesto de fórmula 20-5 (0,036 g, 0,058 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente Pd/C al 10 % (5 mg) a ello, tras lo que se agitó la solución a la misma temperatura bajo un globo de hidrógeno a las 8 horas. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite para retirar los sólidos, y se concentró la fracción filtrada bajo presión reducida para retirar el disolvente. Se cristalizó la fracción concentrada del éter dietílico (10 ml) y metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente, y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto deseado 1028 (0,016 g, 62,8 %) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,68-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 11,8 Hz), 2,67 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,96 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 1,29 (s, 6H); MS (ESI) m/z 435,2 (M^+ + H).

Ejemplo 160: Síntesis del compuesto 1098

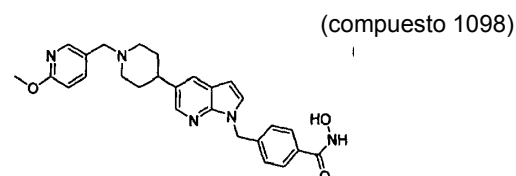
Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(1-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 12-2)

(fórmula 12-2)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 6-3 (0,200 g, 0,572 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (0,082 g, 0,601 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,243 g, 1,145 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de plástico para retirar los sólidos, y la fracción filtrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 3 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 12-2 (0,053 g, 19,6 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1098)

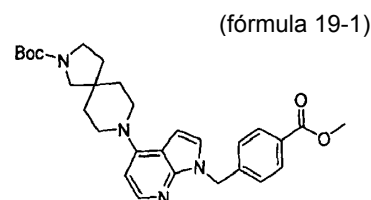


Se disolvieron el compuesto de fórmula 12-2 (0,172 g, 0,366 mmol) preparado en la etapa 1 y NH₂ OH (solución al 50,0 % en agua, 0,224 ml, 3,655 mmol) en metanol (5 ml). Se agitó la solución a 0 °C durante 20 minutos, y se añadió hidróxido de potasio (0,205 g, 3,655 mmol) a ello, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido fórmico (ácido metanoico) = del 5 % al 50 %), proporcionando el compuesto deseado 1098 (0,065 g, 37,7 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,83 (d, 1H, 1,9 Hz), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,60 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,60 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472,54 (M+ + H).

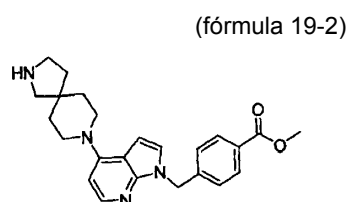
Ejemplo 161: Síntesis del compuesto 1101

Etapa 1: Síntesis de 8-(1-(4-(metoxicarbonil)encil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 19-1)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 2-2 (4-((bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)benzoato de metilo (2,000 g, 5,794 mmol), 2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,671 g, 6,953 mmol), Pd(t-Bu₃)₂Cl₂ (0,296 g, 0,579 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,668 g, 6,953 mmol) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a 120 °C durante 17 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 70 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 19-1 (0,430 g, 14,7 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

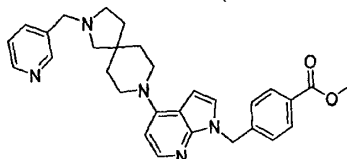
Etapa 2: Síntesis de 4-((5-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 19-2)



Se disolvió el compuesto de fórmula 19-1 (0,430 g, 0,852 mmol) preparado en la etapa 1 en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 1,065 ml, 4,261 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 19-2 (0,231 g, 67,0 %) en forma de un aceite naranja sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 19-3)

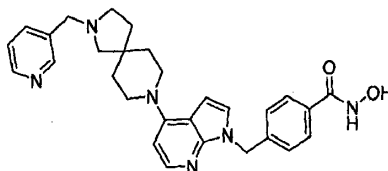
(fórmula 19-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 19-2 (0,110 g, 0,272 mmol) preparado en la etapa 2 y nicotinaldehído (0,310 ml, 0,408 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió Na(OAc)₃BH (0,115 g, 0,544 mmol) a ello, seguido de la agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se filtró la fracción extraída a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 19-3 (0,092 g, 68,3 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 4: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1101)

(compuesto 1101)



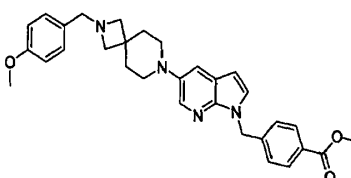
Se disolvieron el compuesto de fórmula 19-3 (0,092 g, 0,186 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución al 50,0 % en agua, 0,227 ml, 3,713 mmol) e hidróxido de potasio (0,104 g, 1,856 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 1101 (0,050 g, 54,2 %) en forma de un sólido naranja sin purificación adicional.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, J = 7,6, 4,8 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,01-3,00 (m, 4H), 2,56-2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,69-1,60 (m, 6H); MS (ESI) m/z 497,6 (M+ + H).

Ejemplo 162: Síntesis del compuesto 1125

Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 23-3)

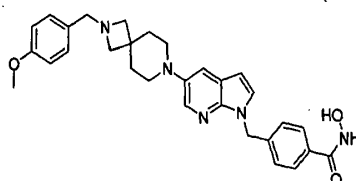
(fórmula 23-3)



Se disolvieron el compuesto de fórmula 23-2 (0,164 g, 0,384 mmol), 4-metoxibenzaldehído (0,068 ml, 0,576 mmol), NaBH(OAc)₃ (0,163 g, 0,768 mmol) y DIPEA (0,067 ml, 0,384 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la solución a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 23-3 (0,133 g, 67,8 %) en forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1125)

(compuesto 1125)



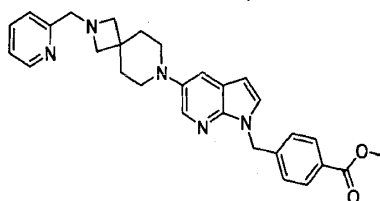
15 Se disolvió el compuesto de fórmula 23-3 (0,133 g, 0,260 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (10 ml), y se añadieron hidroxilamina (solución al 50,0 % en H₂O, 0,319 ml, 5,209 mmol) e hidróxido de potasio (0,146 g, 2,605 mmol) a ello a 0 °C. Se agitó la solución a la misma temperatura, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 1125 (0,100 g, 75,0 %) en forma de un aceite incoloro sin purificación adicional.

20 ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,16-7,11. (m, 4H), 6,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,37 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,95-2,91 (m, 4H), 2,91 (s, 4H), 1,78-1,77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 512,36 (M⁺ + H).

Ejemplo 163: Síntesis del compuesto 1126

30 Etapa 1: Síntesis de 4-((5-(2-(piridin-2-ilmetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (fórmula 23-3)

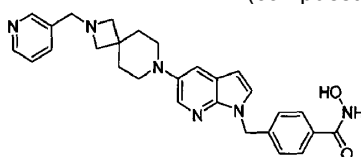
(fórmula 23-3)



35 Se disolvió el compuesto de fórmula 23-2 (0,134 g, 0,314 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió DIPEA (0,055 ml, 0,314 mmol), seguido de la agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron picolinaldehído (0,045 ml, 0,471 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,133 g, 0,628 mmol), seguidos de la agitación a la misma temperatura durante 5 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. La fracción concentrada se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 23-3 (0,104 g, 68,8 %) en forma de un aceite incoloro.

45 Etapa 2: Síntesis de N-hidroxi-4-((5-(2-(piridin-2-ilmetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamida (compuesto 1126)

(compuesto 1126)



Se disolvió el compuesto de fórmula 23-3 (0,104 g, 0,216 mmol) preparado en la etapa 1 en metanol (10 ml), y se añadieron hidroxilamina (solución al 50,0 % en H₂O, 0,264 ml, 4,320 mmol) e hidróxido de potasio (0,121 g, 2,160 mmol) a ello a 0 °C. Se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para retirar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la fracción concentrada, seguida de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto deseado 1126 (0,080 g, 76,8 %) en forma de un aceite incoloro sin purificación adicional.

¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8,44-8,43 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21-7,18 (m, 3H), 6,34 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,98-2,95 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H); MS (ESI) m/z 483,56 (M⁺ + H).

Ejemplos experimentales: Medición de las actividades de los compuestos de acuerdo con la presente invención - Protocolo experimental

Ejemplo experimental 1: Experimento sobre la inhibición de actividades de HDAC (HDAC1 y HDAC6)

Los ensayos se realizaron usando un kit de ensayo de descubrimiento de fármacos fluorimétricos HDAC1 (Enzolibiosciences: BML-AK511) y un recombinante humano HDAC6 (Calbiochem: 382180). Se trató la mezcla de ensayo del kit con un compuesto de ensayo a concentraciones de 100, 1.000 y 10.000 nM para el ensayo de HDAC1 y a concentraciones de 0,1, 1, 10, 100 y 1000 nM para el ensayo de HDAC6. Se dejó reaccionar la mezcla de ensayo tratada a 37 °C durante 60 minutos, y luego se trató con un revelador y se dejó reposar a 37 °C durante 30 minutos, seguido de la cuantificación de la fluorescencia. Los resultados del experimento se muestran a continuación de la Tabla 20 a la Tabla 23.

[Tabla 20]

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
103	0,00026	0,382	686	0,039	2,74
104	0,0007	1,67	687	0,061	3,23
124	0,12	0,54	688	0,022	4,61
125	0,052	1,61	689	0,083	3,17
212	0,014	0,89	690	0,012	2,31
223	0,007	0,38	691	0,005	2,31
224	0,002	0,18	692	0,008	3,43
225	0,003	0,41	693	0,003	0,52
617	0,009	4,22	694	0,028	5,17
618	0,016	1,30	700	0,041	4,24
629	0,004	1,05	701	0,023	1,53
630	0,008	1,09	702	0,016	1,04
635	0,011	1,17	703	0,006	0,72
636	0,008	0,93	704	0,009	0,62
642	0,009	4,31	705	0,011	1,12
645	0,017	3,05	706	0,030	2,33
647	0,015	1,17	714	0,012	1,20
648	0,018	3,55	715	0,008	0,54

ES 2 704 704 T3

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
649	0,093	7,05	721	0,019	1,32
650	0,014	2,30	722	0,003	0,27
656	0,016	1,35	723	0,005	0,31
657	0,009	0,47	724	0,147	9,82
658	0,021	1,95	743	0,025	0,19
659	0,004	0,90	744	0,062	1,89
685	0,006	0,79	746	0,022	1,96

[Tabla 21]

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
757	0,017	1,12	841	0,0069	0,54
758	0,008	1,63	842	0,014	1,79
760	0,037	3,21	843	0,014	0,77
761	0,009	0,43	844	0,0034	0,55
762	0,01	0,78	845	0,0012	0,30
763	0,3	4,20	846	0,0057	1,41
764	0,091	3,22	847	0,0056	0,60
781	0,018	2,44	848	0,0091	0,85
783	0,012	0,45	849	0,0117	0,29
784	0,016	0,93	850	0,0044	0,22
785	0,499	13,59	851	0,0127	1,93
786	0,0057	0,62	852	0,0115	2,21
787	0,0249	2,78	853	0,024	3,51
799	0,0038	0,57	854	0,005	0,35
804	0,058	1,98	855	0,0035	0,25
805	0,038	1,61	856	0,0023	0,08
806	0,0067	0,68	857	0,0248	2,14
807	0,0104	0,39	858	0,0036	0,06
809	0,03	3,72	859	0,006	0,33
811	0,017	2,34	860	0,0025	0,12
812	0,005	0,15	861	0,0112	1,88
830	0,013	1,92	862	0,0121	1,43
831	0,007	1,22	863	0,0115	1,12
839	0,0175	1,91	864	0,018	1,74
840	0,0041	0,61	865	0,012	0,68

[Tabla 22]

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
866	0,012	1,63	945	0,0037	0,20
867	0,0078	0,62	946	0,002	0,49
868	0,0156	0,93	956	0,0037	0,83
869	0,0263	0,35	957	0,0016	0,65

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
870	0,0206	0,33	959	0,012	0,90
871	0,0927	3,24	966	0,0038	0,28
872	0,165	6,34	984	0,0076	0,53
873	0,0165	0,76	985	0,0023	0,51
874	0,0185	0,69	986	0,0115	0,42
875	0,0324	2,32	987	0,0057	0,32
876	0,042	2,8	988	0,0059	0,29
877	0,0087	0,77	990	0,0046	1,36
878	0,0064	1,12	991	0,032	0,88
879	0,0076	1,05	992	0,034	0,86
880	0,006	0,77	1003	0,0077	2,68
881	0,0053	0,85	1004	0,0032	0,61
882	0,0075	1,14	1005	0,0055	0,75
883	0,0021	2,09	1014	0,0085	0,67
895	0,0076	1,06	1015	0,0085	0,67
896	0,0086	0,80	1017	0,006	0,22
897	0,0074	1,09	1019	0,0068	0,26
898	0,0062	0,78	1021	0,014	0,24
917	0,0058	0,78	1022	0,0058	0,07
927	0,0045	0,83	1023	0,0033	0,56
930	0,0017	0,25	1024	0,0018	0,19

[Tabla 23]

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
1025	0,0011	0,17	1101	0,001	0,50
1028	0,0014	0,42	1125	0,0018	ND
1098	5,25	ND	1126	0,00124	0,64

Ejemplo experimental 2: Análisis de los grados de acetilación de tubulina, histona H3 e histona H4 en células

- 5 Se examinaron los grados de acetilación de la histona H3 y H4 (sustratos de HDAC de clase 1) y la tubulina (sustrato representante de HDAC6) mediante análisis de transferencia Western con el fin de confirmar la capacidad del compuesto de ensayo para inhibir selectivamente HDAC6 en las células.

10 En concreto, se sembraron células RPMI8226 en una placa de seis pocillos a una densidad de $1,0 \times 10^6$ células/pocillo, y luego se trataron con concentraciones variables de cada uno de los compuestos 636 y 642. Tras 24 horas, se extrajo la proteína de las células usando tampón RIPA y se cuantificó mediante el método de Bradford. Se disolvieron 25 μg de la proteína en tampón de muestra y se sometieron a electroforesis en un gel con gradiente del 4 al 12 %, y se transfirió el gel a una membrana de nitrocelulosa durante 50 minutos. Se bloqueó la membrana en solución de leche desnatada al 5 % durante 1 hora. Se añadieron anticuerpo anti-acetil-H3 (1:2.000), anticuerpo anti-acetil-H4 (1:5.000), anticuerpo anti-acetil-tubulina (1:5.000) y anticuerpo anti- β -actina (1:10.000) a leche desnatada al 5 %, y se sumergió la membrana en la leche desnatada y se dejó reaccionar a 4 °C durante 16 horas, tras lo que se lavó tres veces con 1 x TBS-T durante 10 minutos cada lavado. Se añadió anticuerpo IgG-HRP (1:5.000) a leche desnatada al 5 %, y se sumergió la membrana en la leche desnatada y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 40 minutos, tras lo que se lavó tres veces con 1 x TBS-T durante 10 minutos cada lavado. La detección se realizó mediante LAS 3000 usando una solución de ECL. Los resultados se muestran en la FIG. 1,

Como puede verse en la FIG. 1, en el caso de ambos compuestos 636 y 642, la acetilación de tubulina (HDAC6) apareció a una concentración de compuesto tan baja como de aproximadamente 300 nM, lo que sugiere que los

compuestos tienen una alta actividad incluso a bajas concentraciones. Sin embargo, la acetilación de la histona (HDAC1) apareció a una concentración de compuesto de al menos 10 μM para los compuestos 636 y 642, lo que sugiere que los compuestos tienen poca o ninguna actividad contra HDAC1 a concentraciones bajas. De esta diferencia en la concentración de los compuestos entre las expresiones de tubulina e histona en las células, se puede ver que los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen una alta selectividad celular.

Ejemplo experimental 3: Ensayo de CTLA4

Para evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la expresión de CTLA4, se indujeron linfocitos T reguladores inducidos por FOXP3+ a partir de linfocitos T efectores (CD4+CD25-) aislados del bazo de ratón C57BL/6. En concreto, se adquirieron ratones C57BL/6 de 6 semanas de vida, y se aislaron los bazos de ellos, y se separaron en células individuales mediante tratamiento con colagenasa D. Se separaron los linfocitos T efectores (CD4+CD25-, Tef) de las células de bazo de ratón usando un kit de aislamiento de linfocitos T reguladores CD4+ CD25 (Miltenyi Biotec). Se sembraron Tef en una placa de 48 pocillos a una densidad de 5×10^5 células/pocillo, y se activaron mediante la adición de una perla magnética conjugada con anticuerpo monoclonal CD6 ϵ CD28 (kit de expansión/activación de linfocitos T, Miltenyi Biotec) a los mismos. Se trataron las células activadas con TGF- β 2 y cada compuesto, y tras 6 días, se sometieron las células a tinción de la superficie celular con CD4-PECy7 y CD25-APC (eBioscience) y a tinción intracelular con FOXP3-Alexafluor488 y CTLA4-PE (eBioscience). A continuación, se analizó un cambio en la expresión de CTLA4 en los linfocitos T reguladores inducidos (iTreg) mediante FACS Cantoll (BD bioscience). Los resultados del análisis se muestran en las FIG. 2a y 2b.

Como se muestra en las FIG. 2a y 2b, cuando se observó el cambio en la expresión de CTLA4 tras incubar Tef con cada compuesto durante 6 días para inducir los linfocitos iTreg, se pudo observar que el compuesto 636 aumentó la expresión de CTLA4 en la población de iTreg (CD4+CD25+Foxp3+) en 1,5-2 veces cuando se usó a concentraciones de 100 y 500 nM, y el compuesto 642 aumentó la expresión de CTLA4 en los linfocitos iTreg en 2 veces o más.

Ejemplo experimental 4: Análisis de la función de supresión de linfocitos T reguladores

Se evaluó el efecto del compuesto 636 sobre la proliferación de los linfocitos T efectores en la condición de cultivo conjunto de los linfocitos T reguladores (Treg) con linfocitos T efectores (Tef) aislados del bazo de ratón C57BL/6.

En concreto, se adquirieron ratones C57BL/6 de 6 semanas de vida, se aislaron los bazos y se separaron en células individuales mediante tratamiento con colagenasa D. Se aislaron los Tef (CD4⁺CD25⁻) y Treg (CD4⁺CD25^{alto}) de los linfocitos de bazo del ratón usando un kit de aislamiento de linfocitos T reguladores CD4⁺CD25^{alto} (Miltenyi Biotec). Los Tef se tñeron con colorante de proliferación celular eFluor^(R)670 5 μM (eBioscience) a 37 °C en condiciones de protección contra la luz durante 10 minutos, y se incubaron en medio completo enfriado en hielo durante 5 minutos para detener la reacción de tinción, y luego se lavaron tres veces con medio completo. Se cultivaron conjuntamente los linfocitos T efectores teñidos con eFluor y los Treg en una placa con fondo en U en una proporción de 2:1, y se activaron añadiendo una perla magnética conjugada con anticuerpo monoclonal CD3 ϵ CD28 (kit de activación/expansión de linfocitos T, Miltenyi Biotec) a los mismos. Los linfocitos activados se trataron con el compuesto 636, y tras 3 días, se evaluó la proliferación de Tef analizando el patrón de dilución de eFluor[®] 670 con FACS Cantoll (BD bioscience). Los resultados del análisis se muestran en las FIG. 3 y 4.

Como se muestra en las FIG. 3 y 4, la viabilidad de los Tef tratados con el compuesto 636 durante 24 horas no difirió de la del grupo no tratado con fármaco. En el grupo de vehículo que incluía los Treg no tratados con el compuesto, la diferenciación de los Tef se suprimió en un 27 %. Sin embargo, la proporción de supresión de los Tef en el grupo tratado con el compuesto 636 fue 2 veces superior a la del grupo de vehículo. Esto sugiere que el compuesto 636 mejora la función de los Treg para inhibir la diferenciación de Tef.

Ejemplo experimental 5: Ensayo de TNF α

Se evaluó el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la secreción de TNF α de los macrófagos usando la cepa de células THP-1.

En concreto, se sembraron células THP-1 en una placa de 24 pocillos a una densidad de $1,0 \times 10^5$ células/pocillo, y luego se dejaron diferenciar en macrófagos usando PMA (forbol 12-miristato 13-acetato) durante 24 horas. A continuación, se trataron previamente las células con los compuestos de la presente invención durante 24 horas. A continuación, se lavaron las células y se estimularon mediante tratamiento con 100 ng/ml de LPS (*E. coli*, O55:B5, Sigma) durante 4 horas. Luego, se recogió el sobrenadante y se midió la cantidad de TNF α en el sobrenadante recogido usando un kit de ELISA para TNF α (eBioscience). Los resultados de la medición se muestran en la FIG. 5.

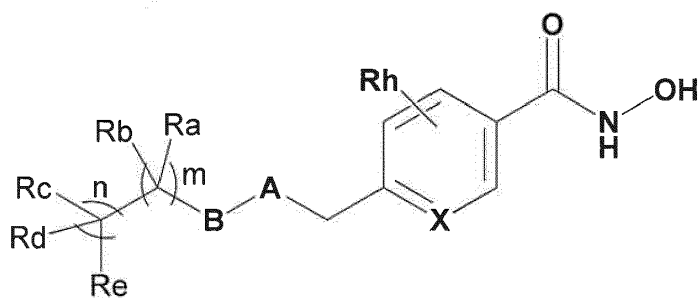
Como se muestra en la FIG. 5, cuando las células se trataron con 300 y 1.000 nM de los compuestos 636 y 642, se inhibió significativamente la secreción de TNF α de las células en un 80 % o más.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo:

5

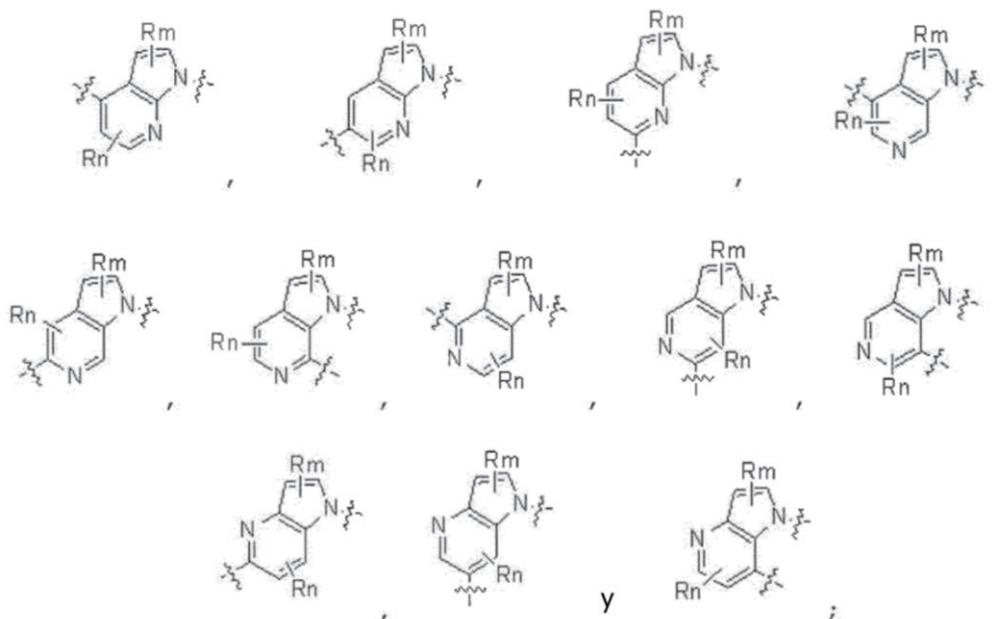
Fórmula I



10 en la que

X es C o N;

Rh es hidrógeno, halógeno, -CF₃ o -alquilo C₁₋₅; A se selecciona del grupo que consiste en

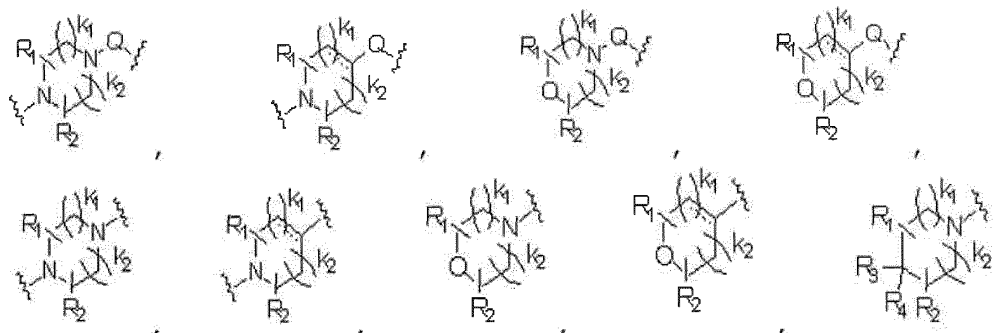


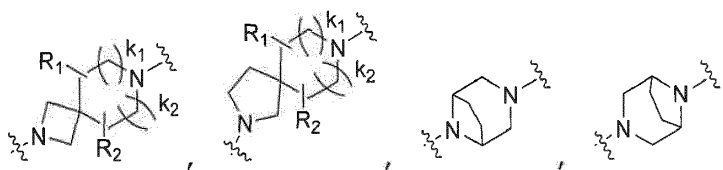
15

Rm y Rn son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₁₂, pudiendo cada alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CN, -Oalquilo C₁₋₅ o -alquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos;

20

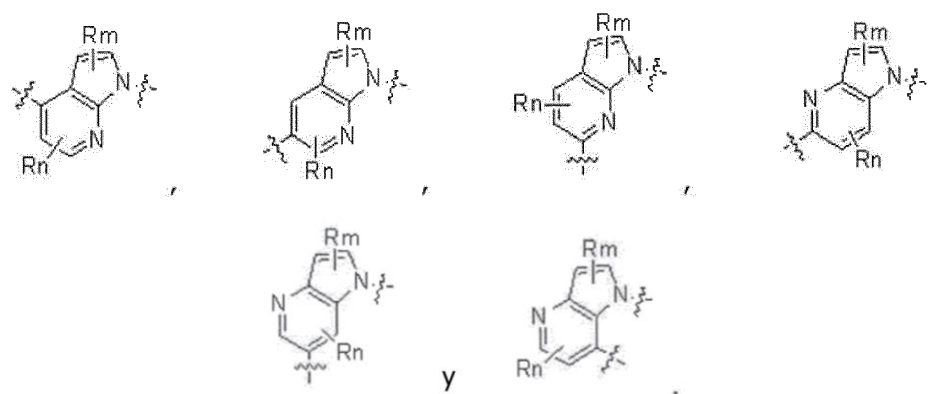
B se selecciona del grupo que consiste en



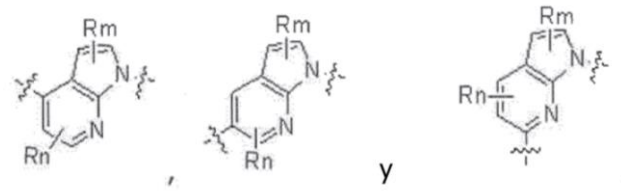


- arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₂ y cicloalqueno C₃₋₁₂, pudiendo cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₂ y cicloalqueno C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -alquilo C₁₋₅, -NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₅ o -CF₃ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos, e indicando la línea discontinua un enlace sencillo o doble;
- 5 Q es arilo, heteroarilo, -alquil C₁₋₅-arilo, -O-arilo, -NR₅-arilo, -alquil C₁₋₅-heteroarilo, -O-heteroarilo o -NR₅-heteroarilo, pudiendo cada arilo y heteroarilo estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -alquilo C₁₋₅, -NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₅, -CF₃, -NHalquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂ o -NHSO₂alquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de carbono de los mismos;
- 10 R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₅, -NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₅ o -CF₃; R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -alquilo C₁₋₅ o -NHCO(O)alquilo C₁₋₅; R₅ es hidrógeno o -alquilo C₁₋₅;
- 15 k₁ y k₂ son cada uno independientemente 0, 1 o 2; Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₅, -Oalquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₁₂, =O o -SO₂, siempre que si uno cualquiera de Ra y Rb es =O o -SO₂, el otro sea nulo, pudiendo cada -alquilo C₁₋₅ y -cicloalquilo C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CN, -Oalquilo C₁₋₅ o -alquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos;
- 20 m es 0, 1 o 2; Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, =O, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₁₂, -CO(O)alquilo C₁₋₅, -alquil C₁₋₅-OH, arilo o heteroarilo, o se unen entre sí formando -cicloalquilo C₃₋₁₂, siempre que si uno cualquiera de Rc y Rd es =O, el otro sea nulo, pudiendo cada arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₁₂ estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CF₃, -alquilo C₁₋₅ o -Oalquilo C₁₋₅ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos;
- 25 n es 0, 1 o 2; y Re es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -perfluoroalquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₅, -Oalquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂, -cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, heteroarilo, -OH, -COOH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂ o nulo, pudiendo cada -alquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂, -cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo y heteroarilo estar independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CN, -CF₃, -Oalquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -CO(O)alquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂, -alquil C₁₋₅-heterocicloalquilo C₂₋₁₂ o heteroarilo en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos.

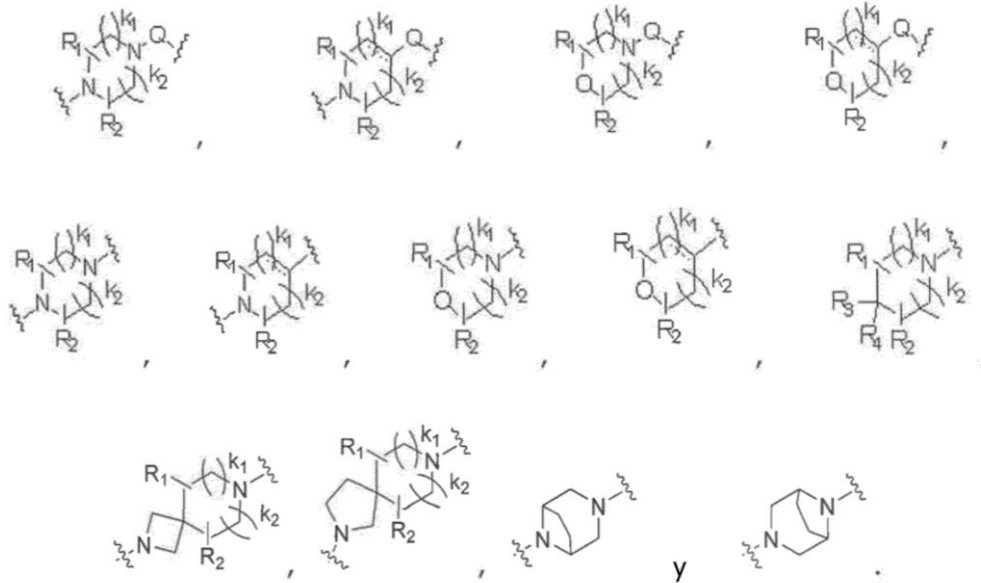
2. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A se selecciona del grupo que consiste en



3. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A se selecciona del grupo que consiste en

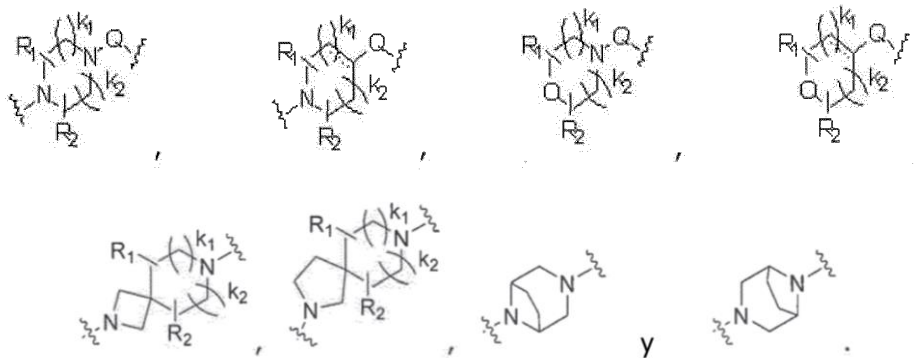


4. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B se selecciona del grupo que consiste en



5

5. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que B se selecciona del grupo que consiste en

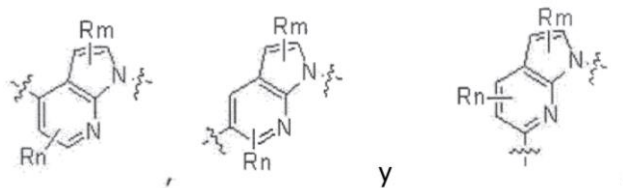


10

6. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

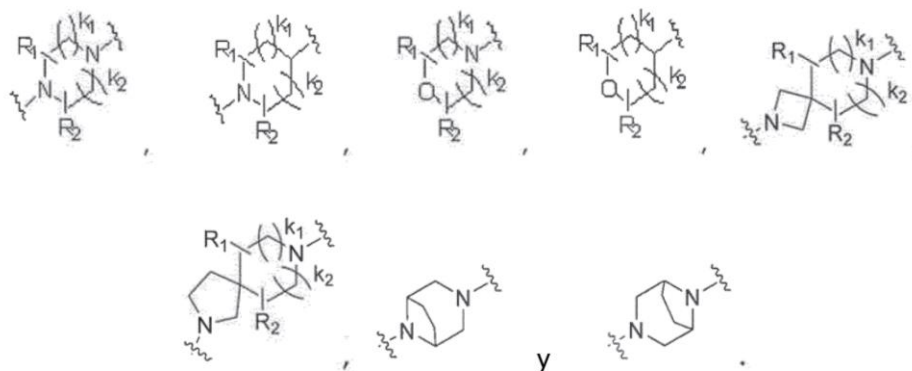
15

X es C;
Rh es hidrógeno;
A se selecciona del grupo que consiste en

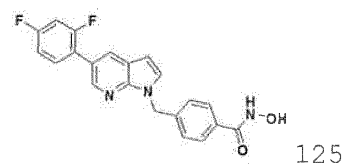
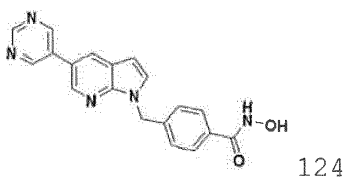
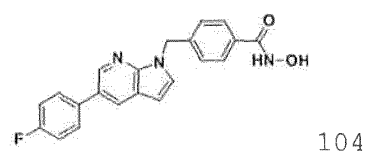
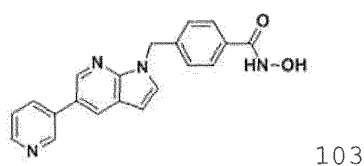


20

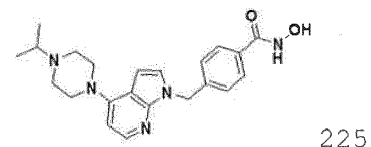
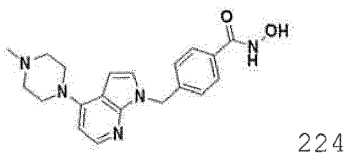
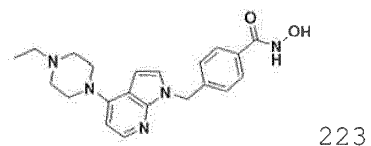
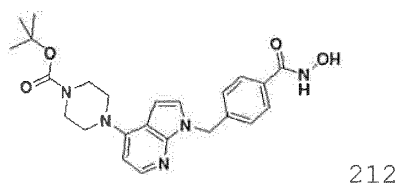
y B se selecciona del grupo que consiste en



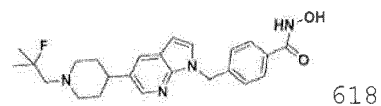
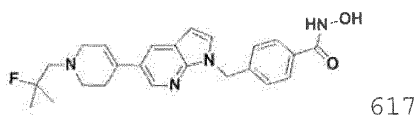
7. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que
- 5 Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₅;
 m es 0 o 1;
 Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₅, o se unen entre sí formando -cicloalquilo C₃₋₁₂;
 n es 0 o 1; y
 Re es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -alquilo C₁₋₅, -OH, arilo o heteroarilo, pudiendo cada arilo o heteroarilo estar
 10 independientemente sustituidos o no sustituidos con halógeno, -CF₃, -Oalquilo C₁₋₅, -heterocicloalquilo C₂₋₁₂ o -alquil C₁₋₅-heterocicloalquilo C₂₋₁₂ en uno o más átomos de hidrógeno de los mismos.
8. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 15

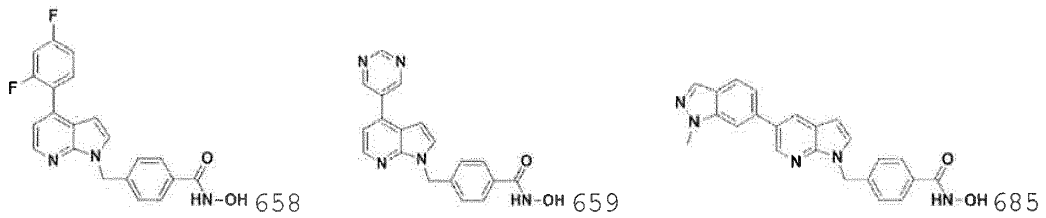
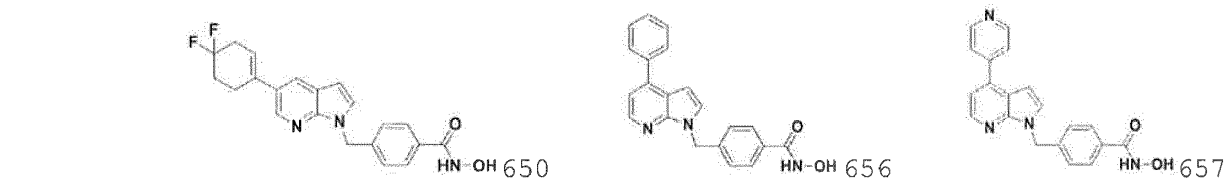
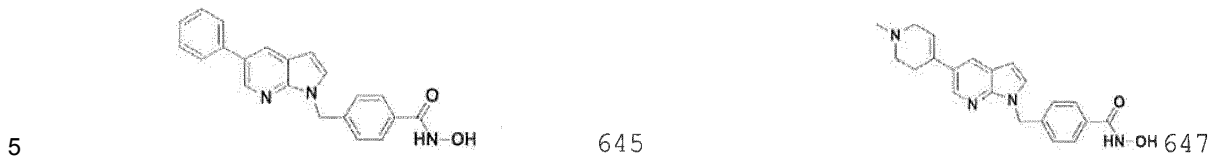
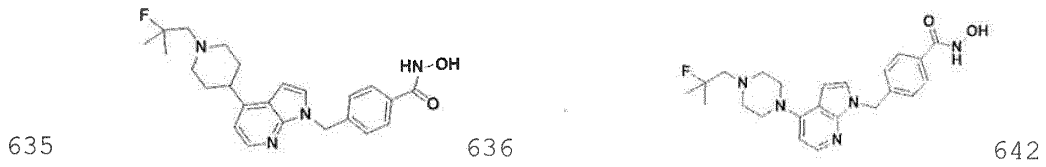
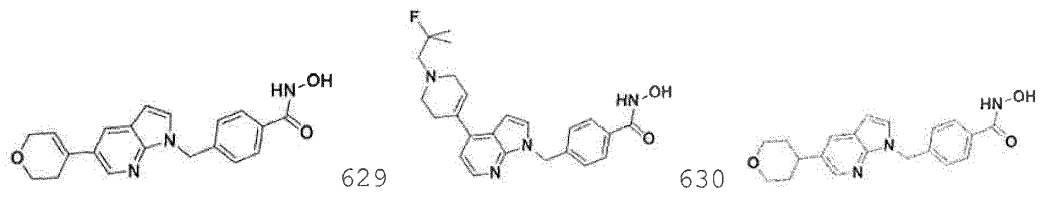


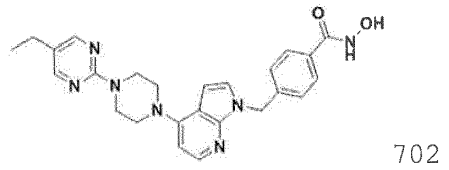
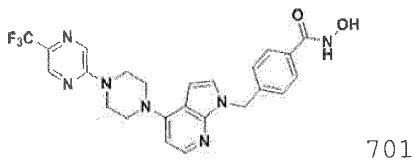
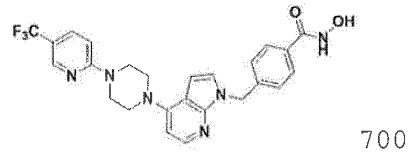
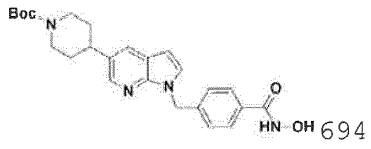
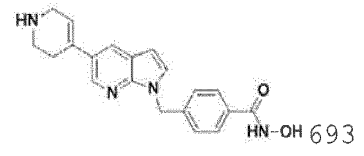
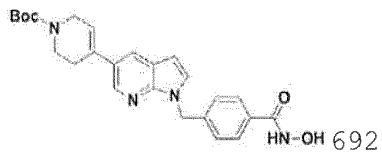
20



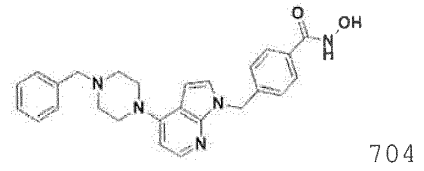
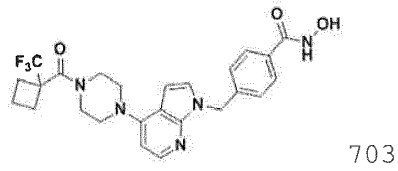
25



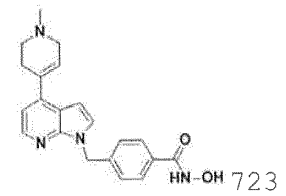
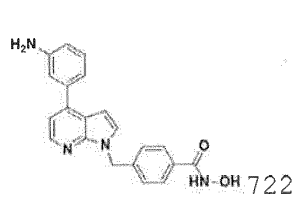
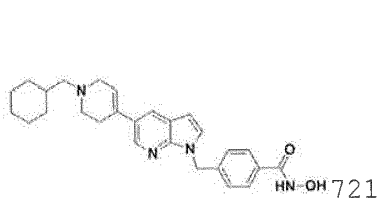
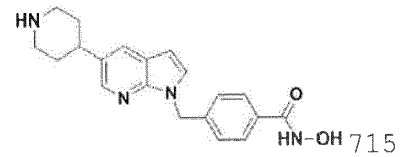
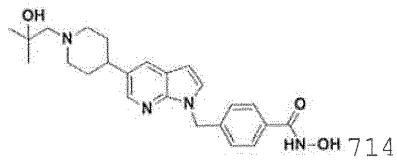
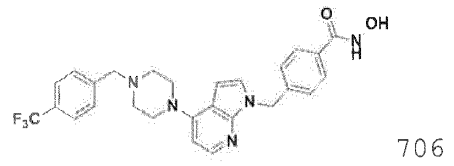
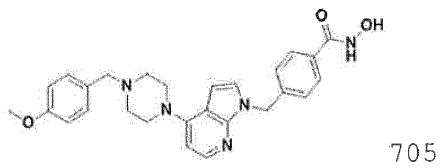




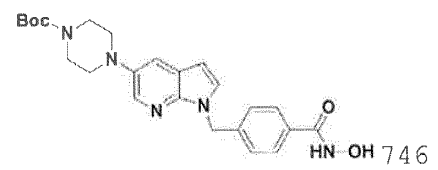
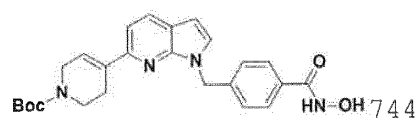
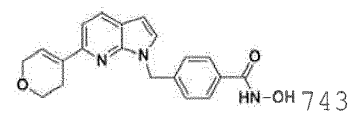
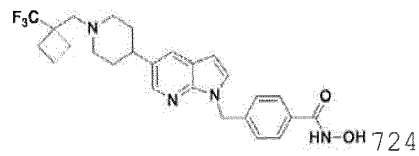
5

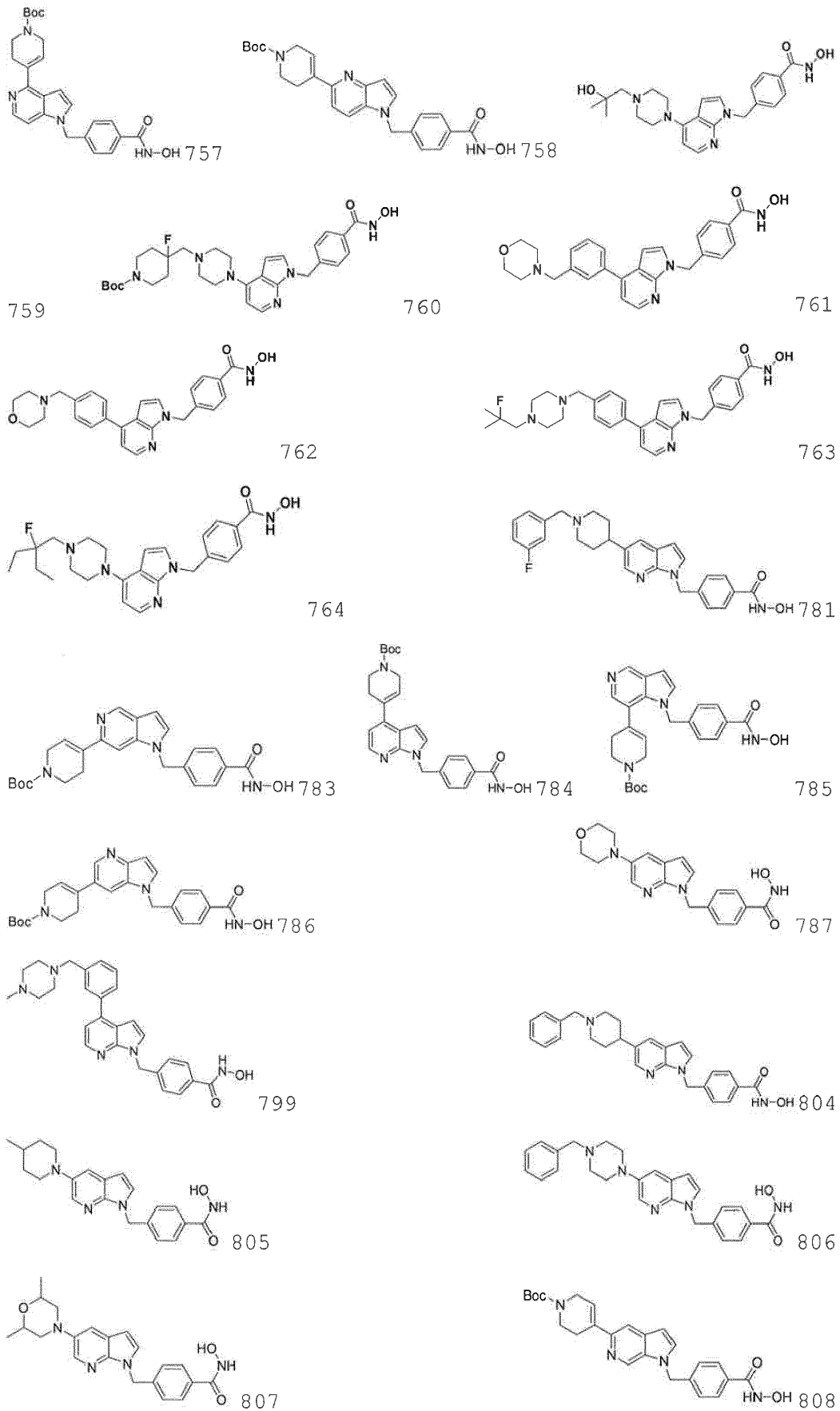


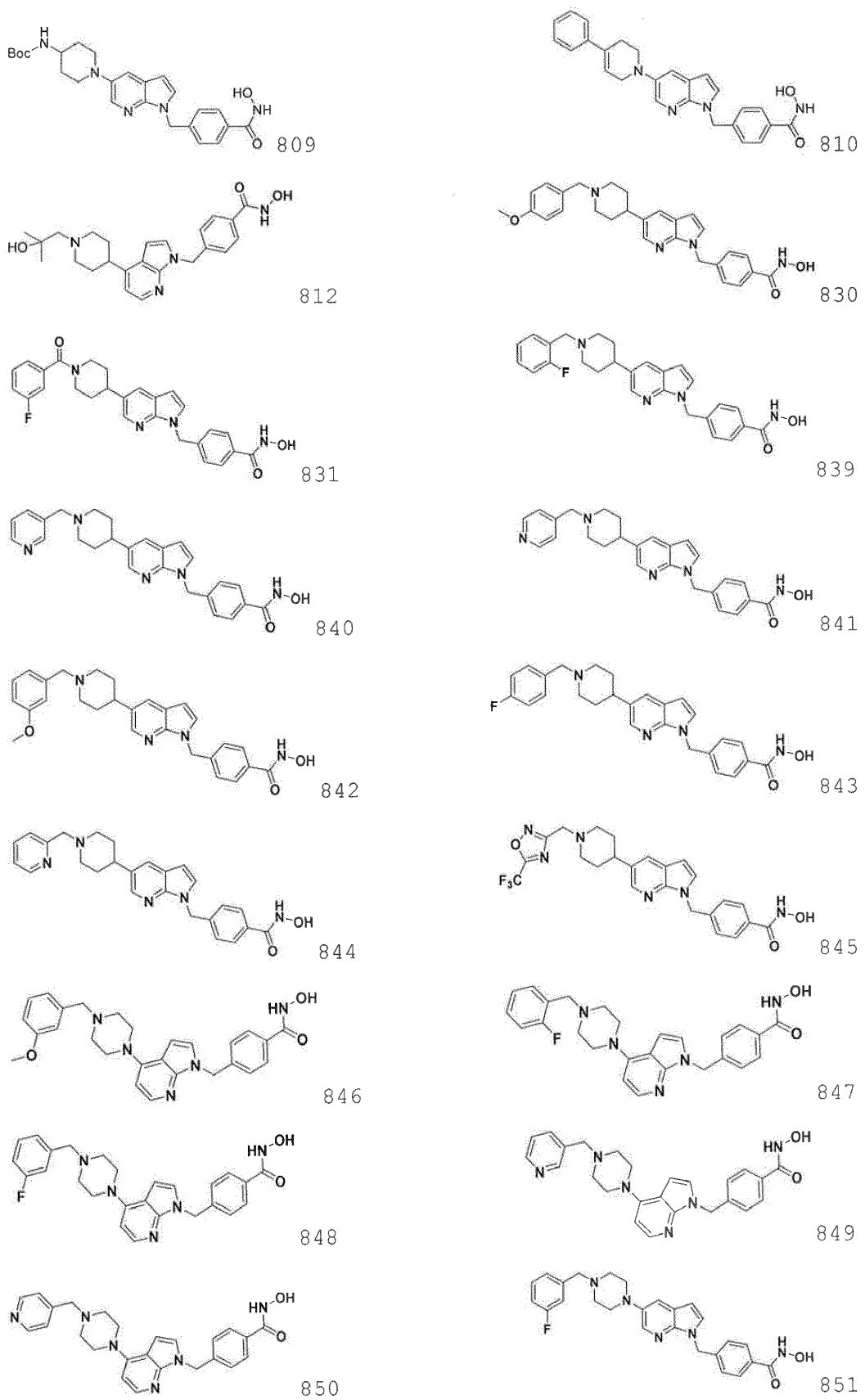
10

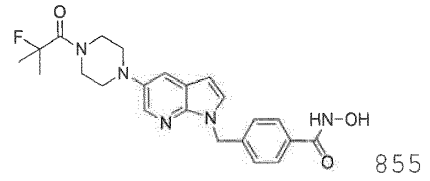
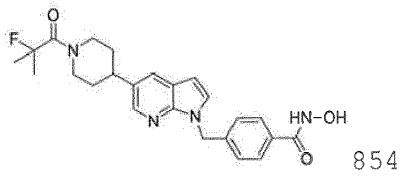
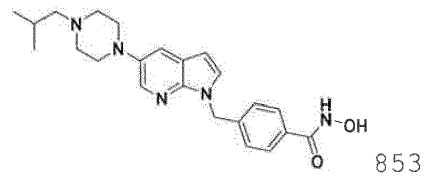
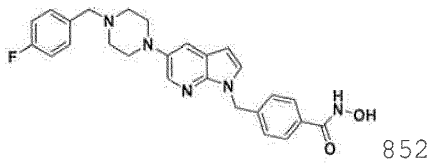


15

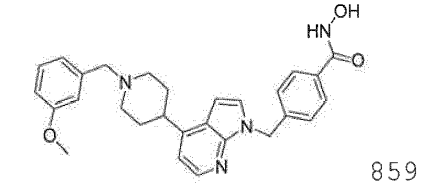
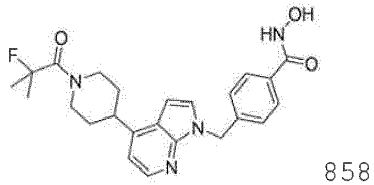
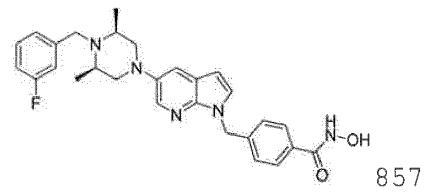
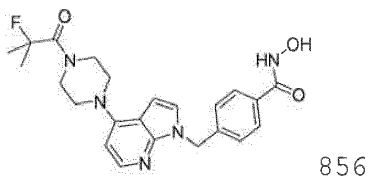




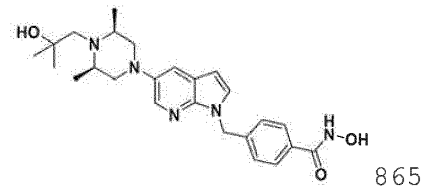
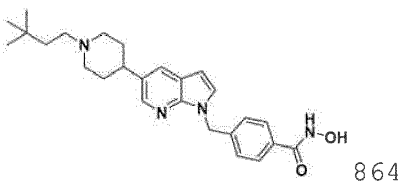
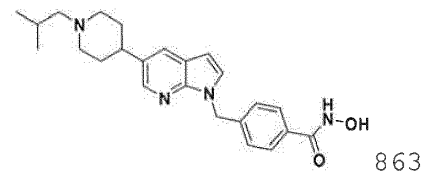
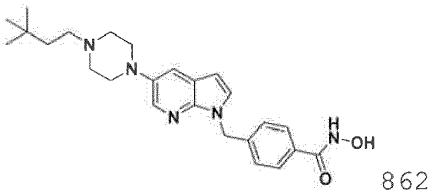
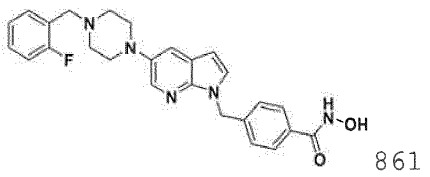
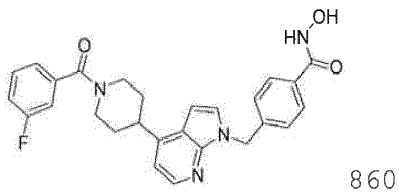




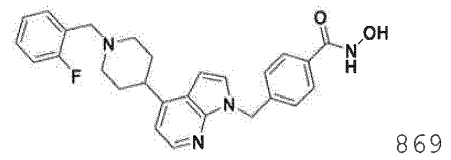
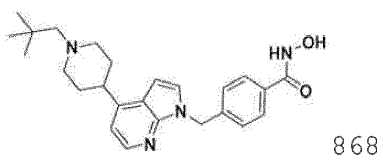
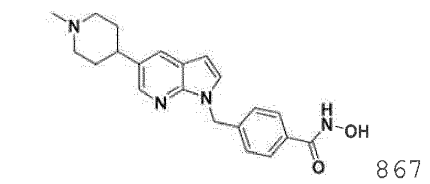
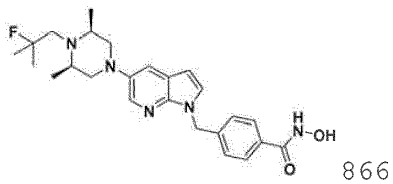
5

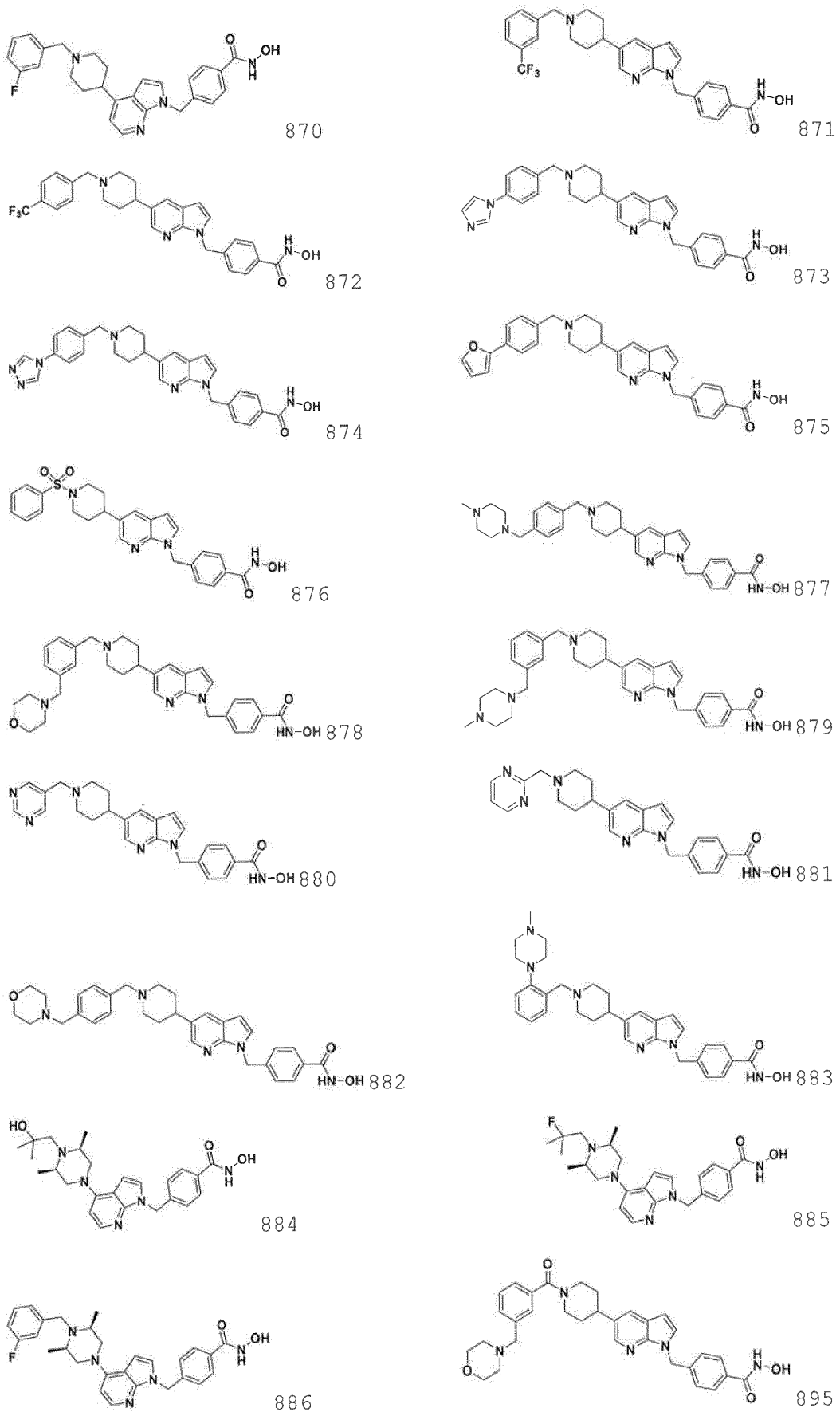


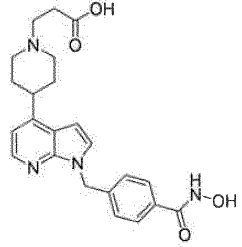
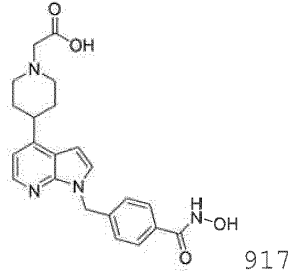
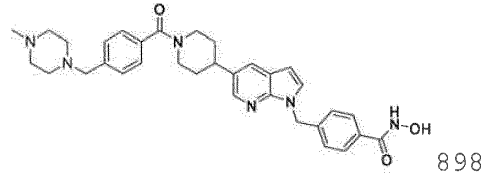
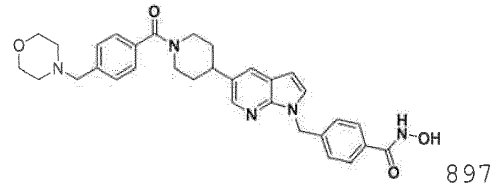
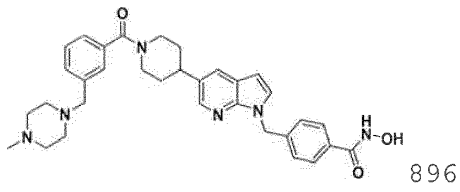
10



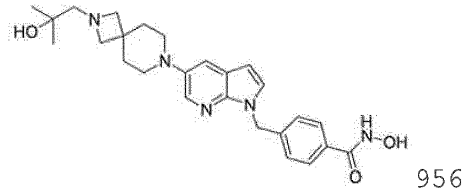
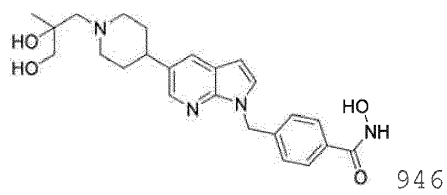
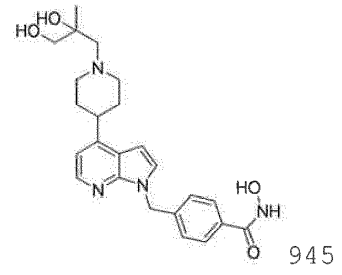
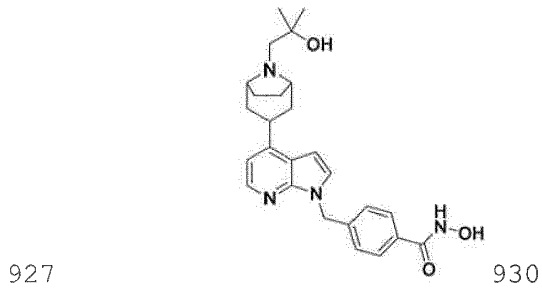
15



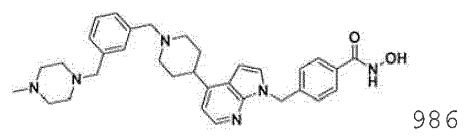
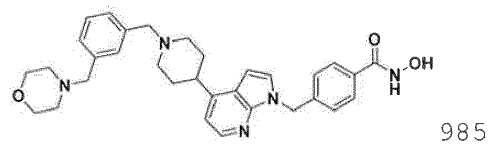
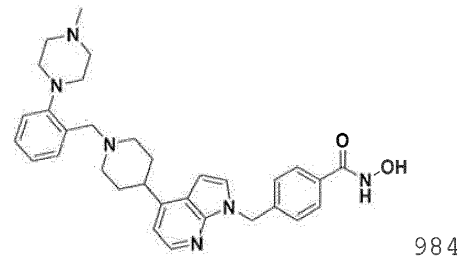
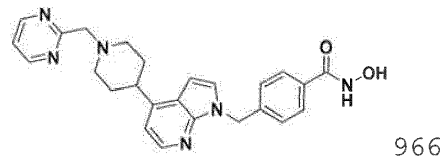
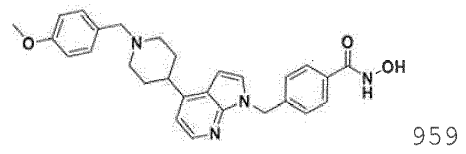
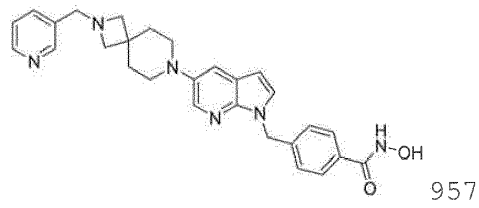


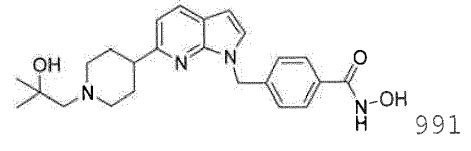
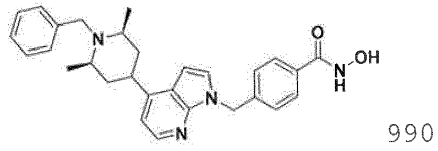
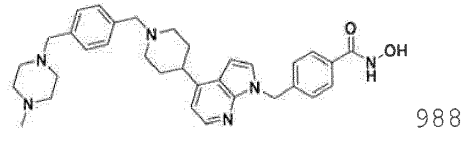
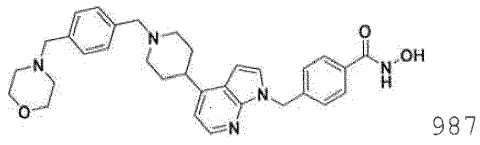


5

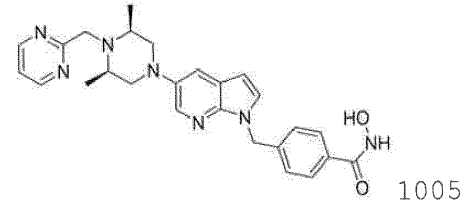
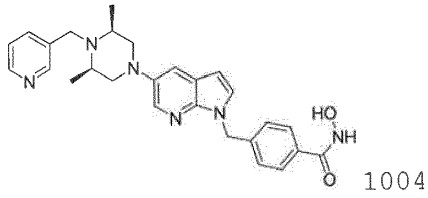
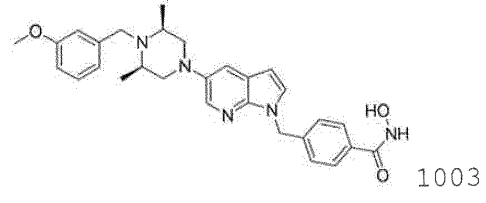
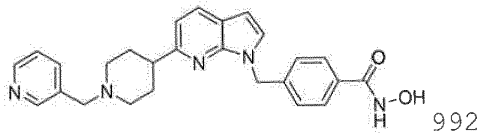


10

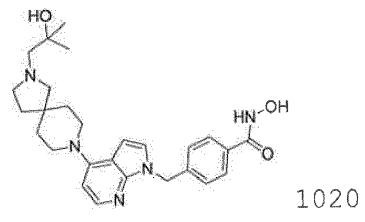
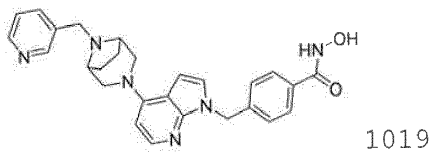
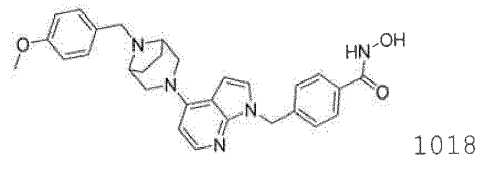
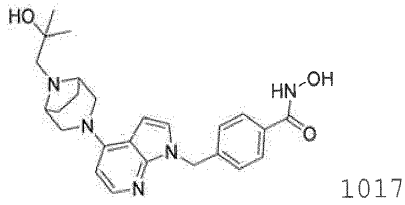
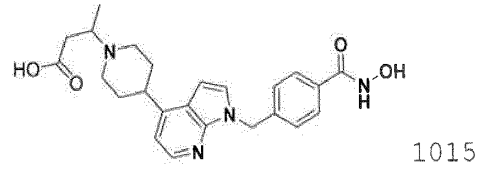
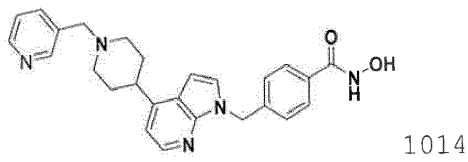




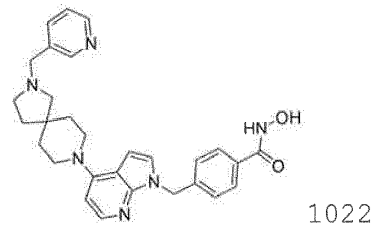
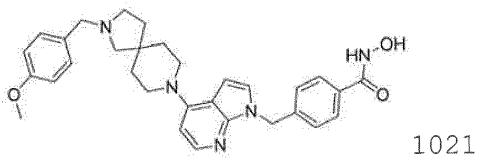
5

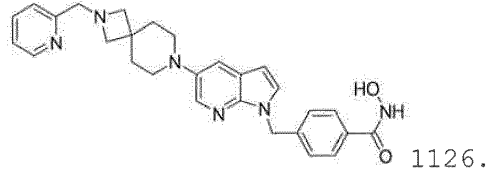
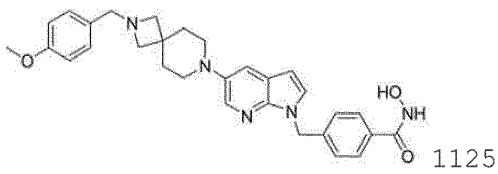
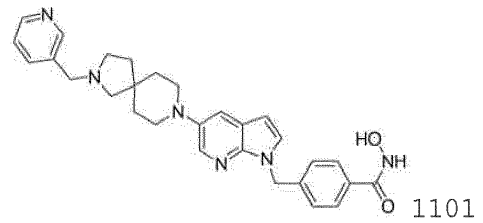
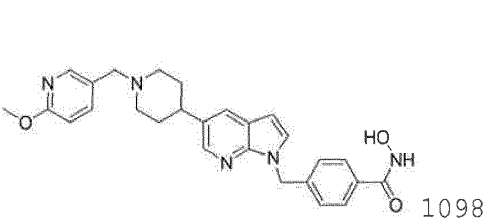
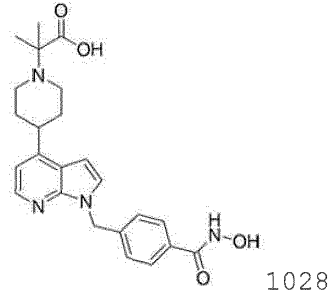
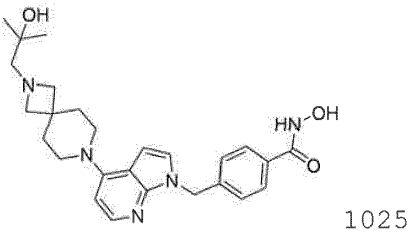
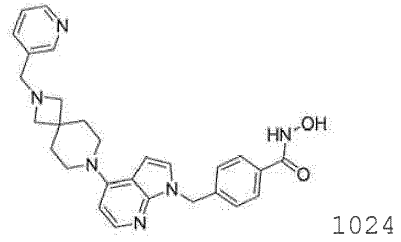
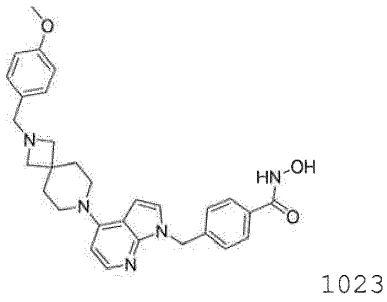


10



15

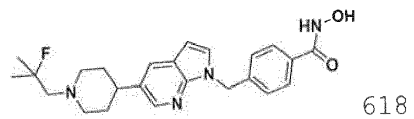
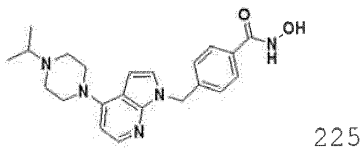
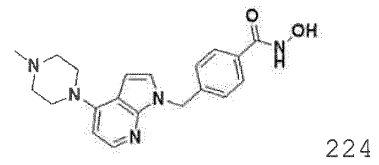
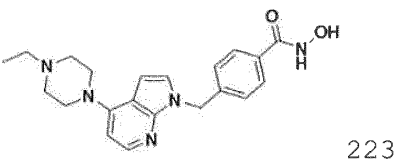




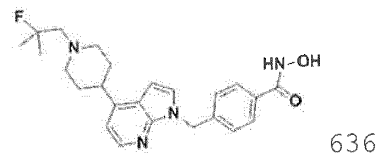
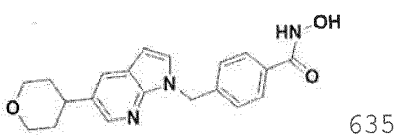
5

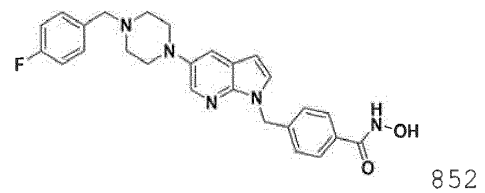
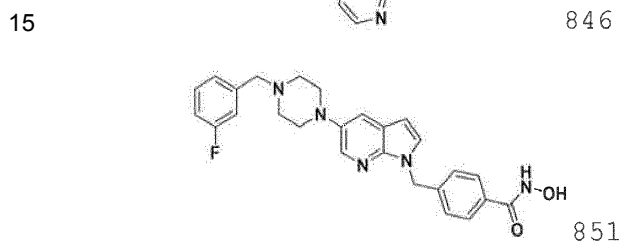
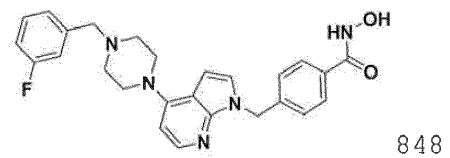
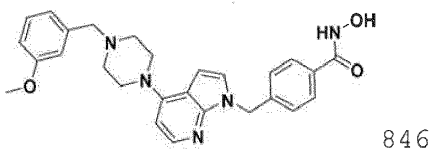
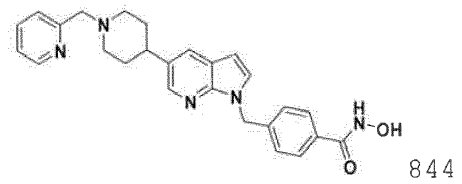
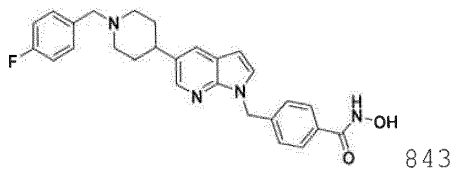
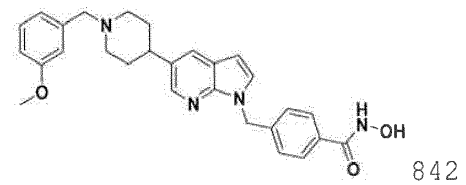
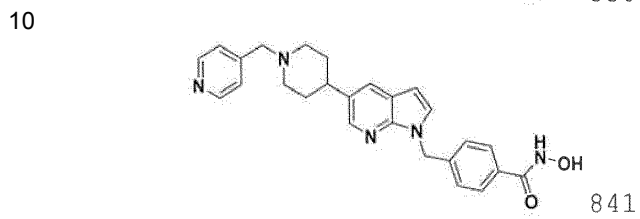
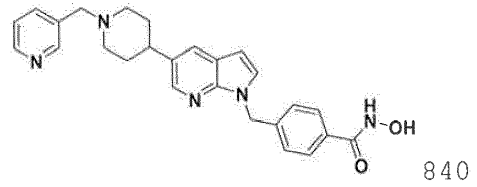
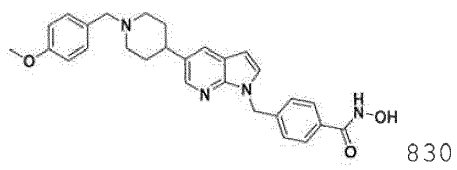
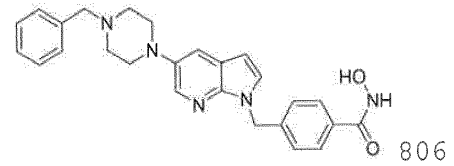
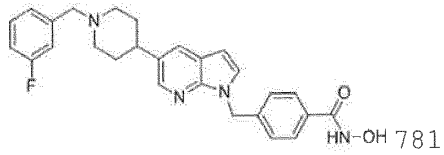
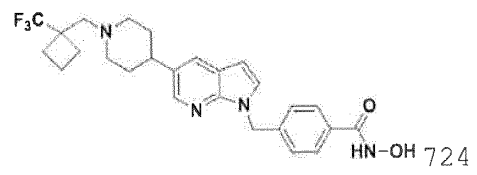
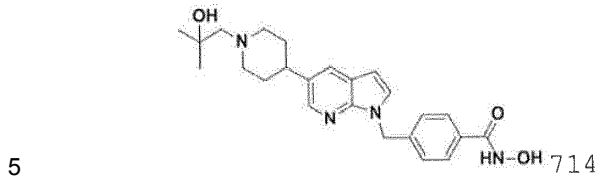
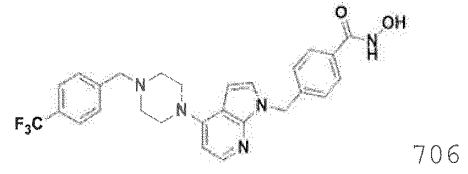
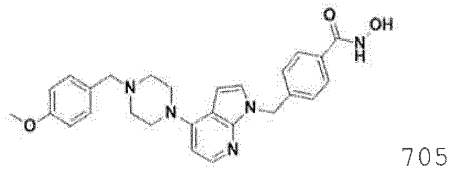
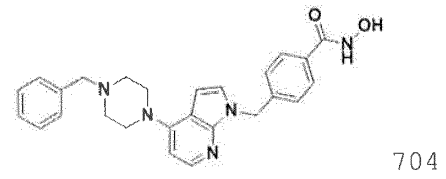
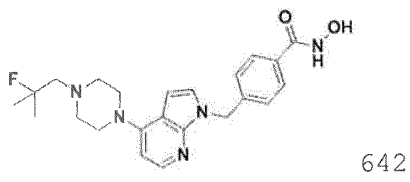
10

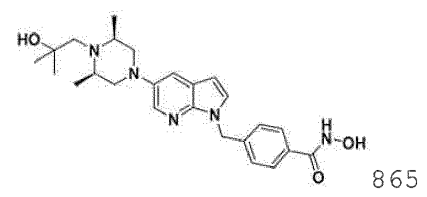
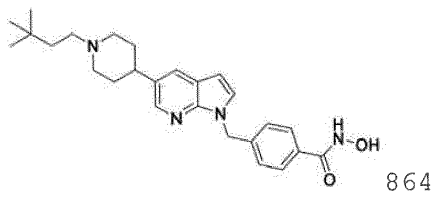
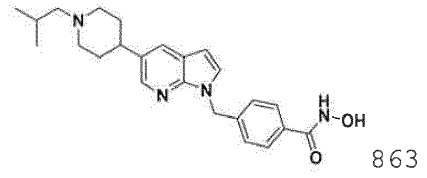
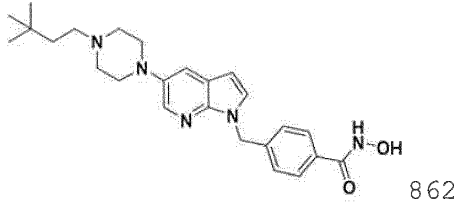
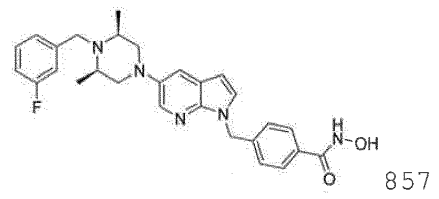
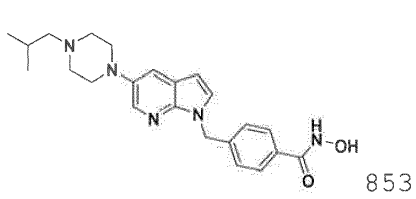
9. El compuesto de fórmula I, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:



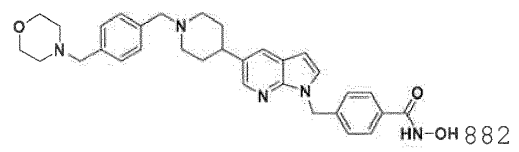
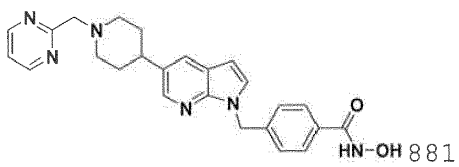
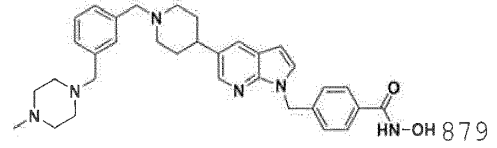
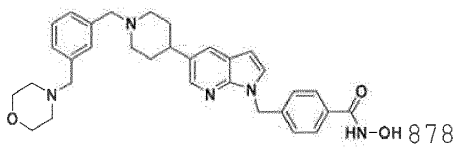
15



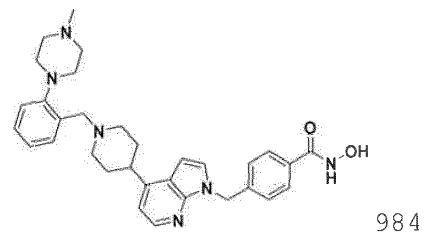
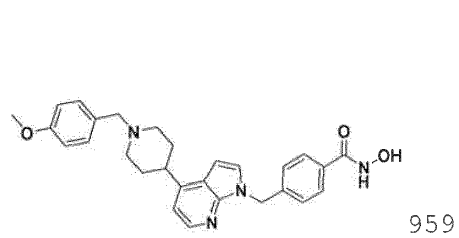
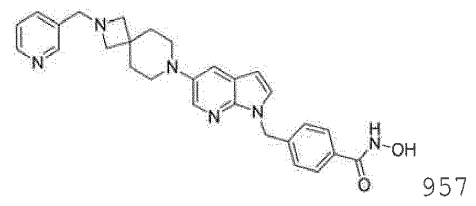
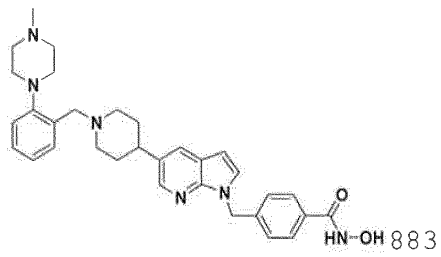




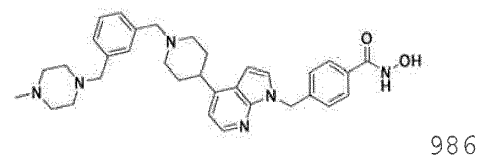
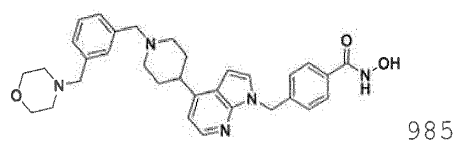
5

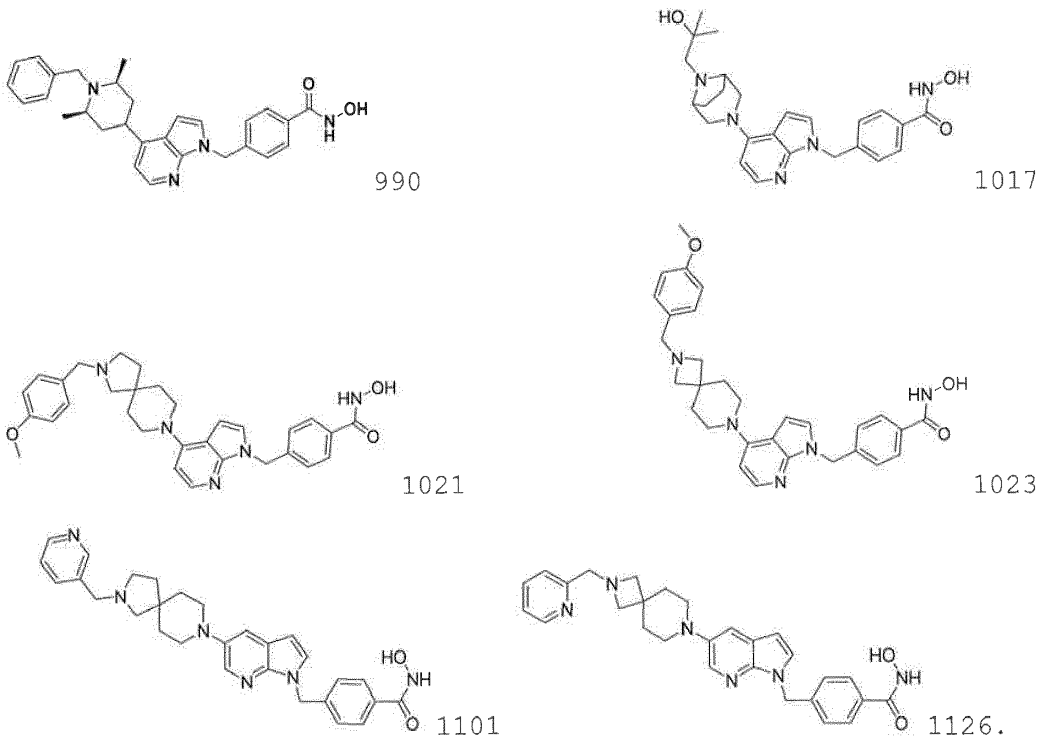


10



15





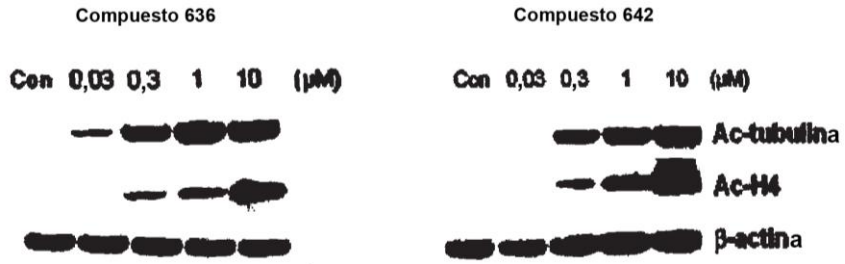
5

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

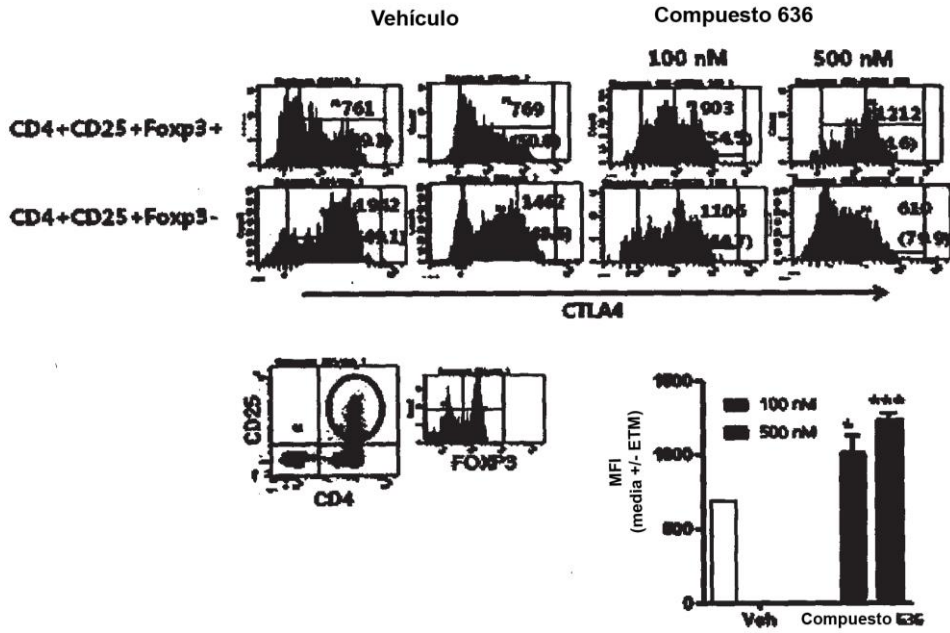
10

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso en la prevención o en el tratamiento de enfermedades tumorales malignas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide o enfermedades neurodegenerativas.

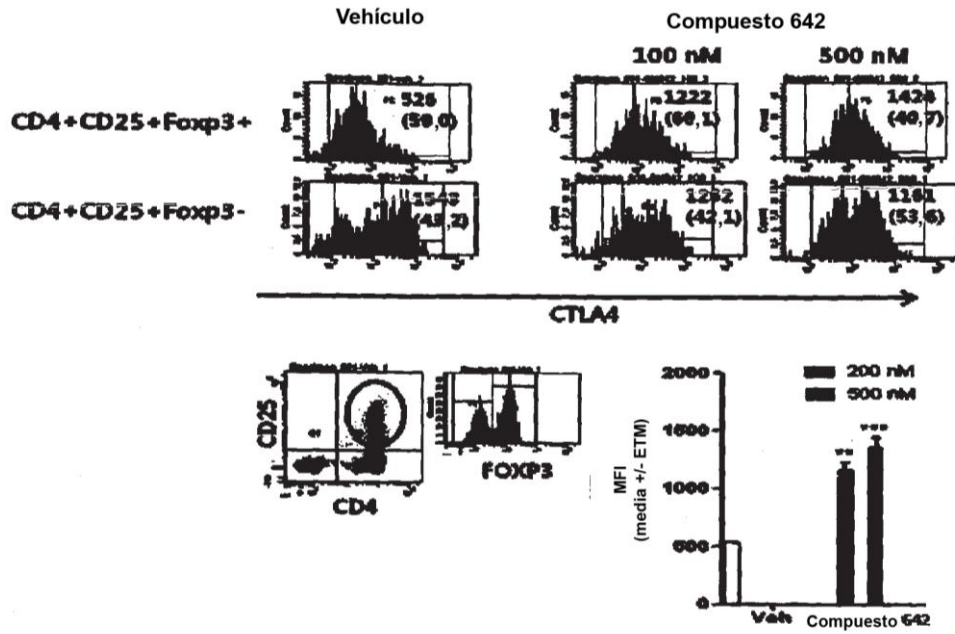
[Fig. 1]



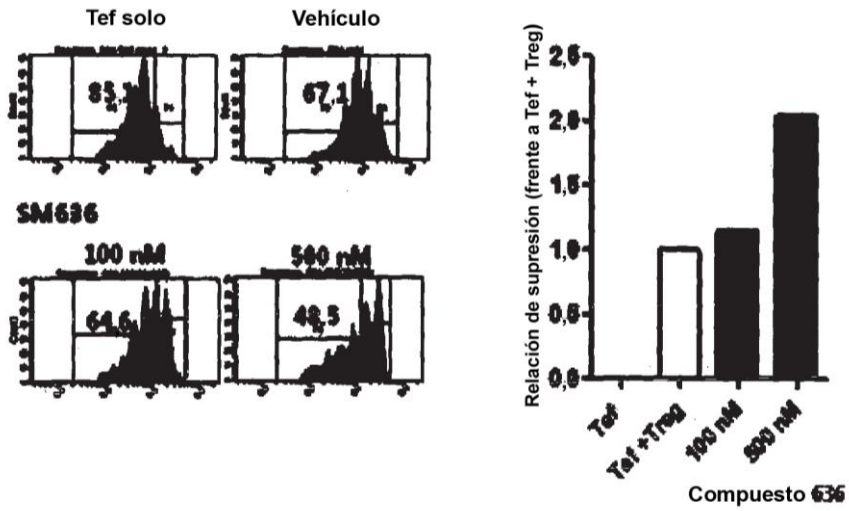
[Fig. 2a]



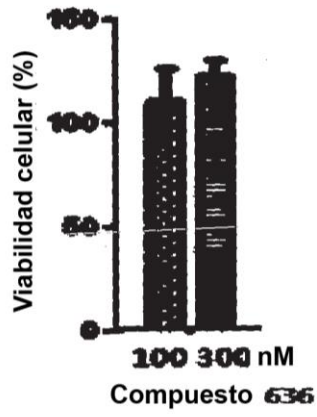
[Fig. 2b]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

