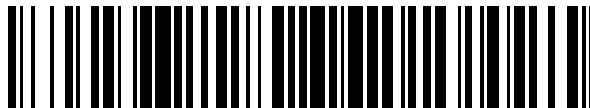


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 909**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014 PCT/US2014/034441**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14172513**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 14784823 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2986300**

54 Título: **Inhibidores duales de quinasas ITK y JAK3 de 3,5-(no)sustituída-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina**

30 Prioridad:

18.04.2013 US 201361813225 P

16.04.2014 US 201414254398

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

12.03.2020

73 Titular/es:

**ARRIEN PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
9980 South, 300 West, Suite 200
Salt Lake City, UT 84070, US**

72 Inventor/es:

**VANKAYALAPATI, HARIPRASAD;
YERRAMREDDY, VENKATAKRISHNAREDDY;
GANGIREDDY, PARAMAREDDY y
APPALANENI, RAJENDRA, P.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 747 909 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores duales de quinasas ITK y JAK3 de 3,5-(no)sustituída-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina y 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, a su síntesis y a su uso como moduladores o inhibidores de quinasa de linfocitos T inducible por IL-2 ("ITK"), que pertenece a la familia TEC de tirosina quinasas no receptoras esenciales para la activación de linfocitos T. La presente invención también se refiere a compuestos, a su síntesis y a su uso como moduladores o inhibidores de Quinasa 3 de Jano ("JAK3"), que es una de las Quinasas de Jano ("JAK"): JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK son de la familia de transductores de señales y activadores de transcripción ("STAT") de factores de transcripción que desempeñan papeles clave en la transducción de señales inducida por citoquinas que conduce a la liberación de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. En particular, la presente invención se refiere a compuestos de 3,5-(no)sustituída-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina y 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina que son inhibidores duales de las quinasas ITK y JAK3.

15 ITK desempeña un papel principal en la señalización a través de antígeno-receptores; TCR y conjuntamente con la coestimulación de CD4 y CD28, TCR desencadenará una cascada de eventos de transducción de señales. La familia de quinasas Tec quinasa incluye; ITK, TEC, BMX, BTK, TXK/RLK. ITK se expresa altamente en linfocitos T inflamatorios, NK y mastocitos y comunica señales a efectores corriente abajo, que incluyen PLC- γ . La familia de quinasas TEC desempeña un papel destacado en la proliferación de linfocitos T y la liberación de citoquinas tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e IFN- γ .

20 Las Quinasas de Jano ("JAK") JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 son tirosina quinasas asociadas a la señalización de cadena común a rutas efectoras intracelulares y son de la familia de transductores de señales y activadores de transcripción (STAT) de factores de transcripción. La unión al receptor de citoquinas estimula el reclutamiento de las JAK, que se autofosforilan. Las JAK fosforilan a continuación el receptor, y una proteína STAT se une a los receptores fosforilados (dominio de homología SRC 2 (SH)) que conduce a la fosforilación de STAT por parte de las JAK. Las proteínas STAT fosforiladas a su vez se dimerizan y a continuación se translocan al núcleo con el fin de regular la expresión génica.

30 Se ha demostrado que el bloqueo y el direccionamiento de la ruta JAK-STAT son eficaces en ensayos clínicos, con el uso con éxito de inhibidores de quinasa JAK, para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide ("RA"). Los inhibidores no selectivos de JAK o la falta de inhibidores selectivos de JAK3 han retrasado el papel de JAK3 en los trastornos autoinmunes. Un inhibidor selectivo de JAK3 tiene el beneficio potencial de aliviar los efectos adversos de la inhibición de JAK1 y JAK2 tales como hematopoyesis y dislipidemia. Por lo tanto, existe una gran necesidad de tales inhibidores selectivos de JAK3. Una nueva estrategia condujo a inhibidores potentes y selectivos de JAK3 mediante la aplicación del diseño basado en FFDDTM de compuestos reversibles, covalentes/irreversibles que fijan como diana a un resto de cisteína en el sitio activo de JAK3 y también proporcionó el bloqueo de la cascada de señalización de las citoquinas IL-2 e IL-4.

40 Los compuestos de la presente invención son inhibidores covalentes/irreversibles y reversibles útiles para la modulación (por ejemplo, inhibición) de la actividad de ITK y JAK3 para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por ITK y JAK3 tales como, por ejemplo, patologías asociadas a un crecimiento celular anómalo tal como las enfermedades autoinmunes, inflamación, artritis reumatoide y enfermedades cancerosas. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y métodos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos autoinmunes, inflamatorios, metabólicos y cancerosos. La invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

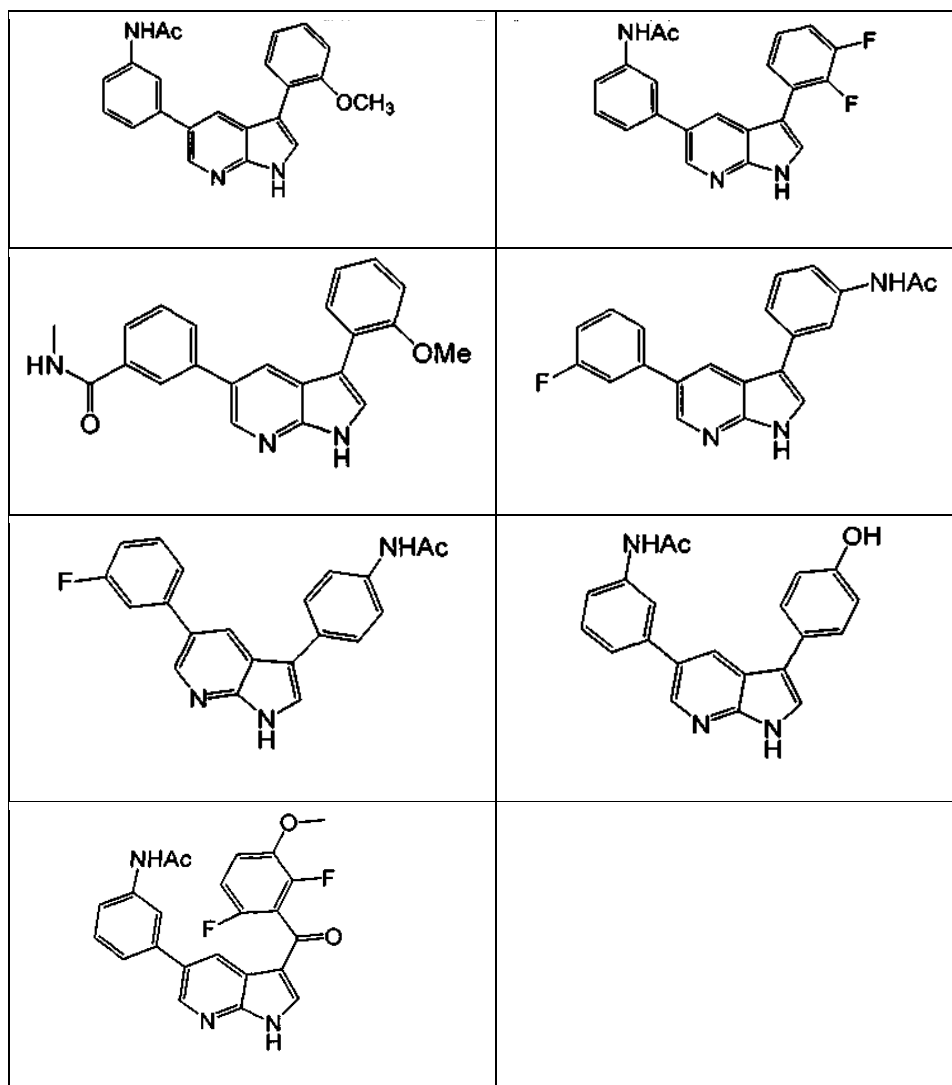
45 Las tirosina quinasas no receptoras ITK y quinasas de Jano (JAK) son reguladores clave de las rutas de citoquinas y son dianas importantes de valor terapéutico en enfermedades inflamatorias/RA y enfermedades cancerosas/mieloproliferativas. Los inhibidores selectivos de molécula pequeña tanto de ITK como de JAK3 son un desafío debido al bolsillo de unión de ATP altamente conservado de la familia TEC de quinasas; ITK, TEC, BMX, BTK y TXK/RLK y miembros de la familia Jano; JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Se utilizaron tres aminoácidos variables dentro del bolsillo de unión de ATP y se diseñaron racionalmente empleando la tecnología patentada FFDDTM (Diseño de fármacos de campo de fragmento) para lograr selectividad incluso a altas concentraciones de ATP entre TEC y JAK. Esta metodología ayudó a conseguir fragmentos, estructuras que conducen a compuestos, y los posteriores esfuerzos de análisis sistemático y SAR; los presentes inventores han descubierto los presentes y primeros en su clase inhibidores duales de quinasas ITK y JAK3 de 3,5-(no)sustituída-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina y 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina que se reivindican en el presente documento, útiles para el tratamiento de múltiples indicaciones de enfermedad, que incluyen enfermedades autoinmunes; más específicamente, artritis reumatoide y otras indicaciones de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, hiperproliferativas o mediadas inmunológicamente. La presente invención abarca la administración a un paciente

humano de un compuesto de la presente invención. Los compuestos pueden estar en una composición en forma de una forma de dosificación única o como parte de una forma de dosificación múltiple.

La presente invención incluye el uso de los compuestos en la presente memoria para tratar artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, arteriosclerosis, púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis, angioplastia, tumores, arteriosclerosis, lupus eritematoso sistémico, rechazo crónico a aloinjerto y rechazo agudo a aloinjerto (incluyendo partir de trasplante de corazón, hígado, riñón, pulmón, médula ósea, piel y córnea), enfermedades de injerto contra huésped crónicas, asma, rinitis alérgica aguda, artritis psoriática, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, eritemas, alopecia, esclerosis múltiple, arteriosclerosis y una gran cantidad de enfermedades que incluyen inmunodeficiencias, trastornos mieloproliferativos y enfermedades cancerosas (leucemia aguda, mutaciones de ganancia de función asociadas a policitemia hereditaria) en pacientes humanos.

El documento de publicación de Patente Internacional WO 2013024282 describe inhibidores de TBK1 y IKK épsilon quinasa para el tratamiento de cáncer. Los documentos de Patente de Estados Unidos con números 7.709.645, 7.361.763, 7.361.764, y 7.906.648 describen la preparación de derivados de pirrolo[2,3-b]piridina como moduladores de quinazas.

Estos compuestos se conocen en las bases de datos químicas:



El documento de Patente WO 2014/081732 A1 proporciona compuestos que son inhibidores de JAK3 y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar por la inhibición de JAK3 tales como cáncer y enfermedades inflamatorias. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para la preparación de tales compuestos.

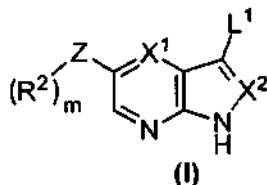
El documento de Patente WO 2013/052355 A1 proporciona compuestos que son inhibidores de JAK, y como tales son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por JAK tales como artritis reumatoide, asma, COPD y cáncer.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos activos frente a proteína quinasas, de forma específica ITK y JAK3, incluyendo mutaciones de estas quinasas y a su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la regulación de la actividad de estas quinasas. De forma más específica, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se describe posteriormente. De ese modo, la invención proporciona el uso de nuevos compuestos para métodos terapéuticos que implican la inhibición y/o la modulación de las proteína quinasas ITK y JAK3.

Descripción detallada de la invención

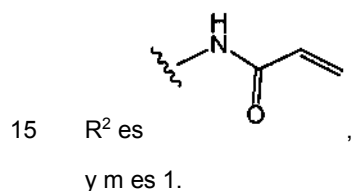
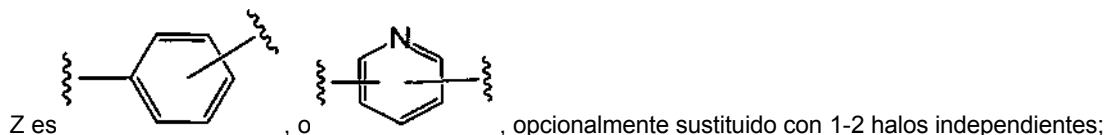
Los compuestos de la presente divulgación están descritos por la Fórmula I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

tanto X¹ como X² son CH;

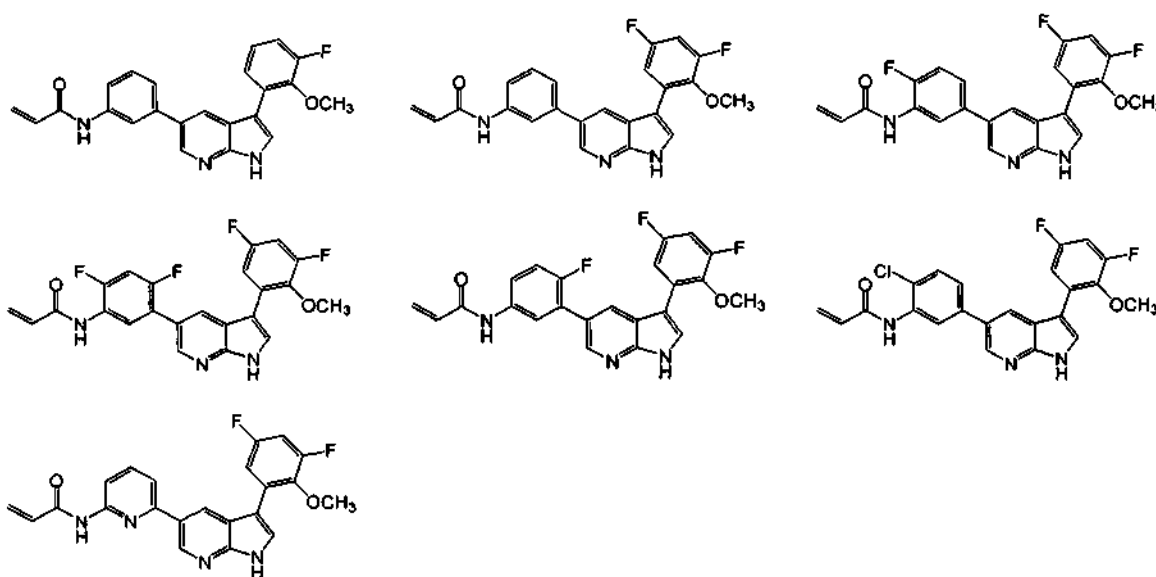
L¹ es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes, cada sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alcoxi C₁₋₄



En otro aspecto más, los compuestos de la presente divulgación están descritos por la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X¹ es CH, X² es CH, y las otras variables son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I).

20 En una realización de este aspecto de la divulgación, los compuestos de la presente divulgación están descritos por la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X¹ es CH, X² es CH, Z es fenilo, y las otras variables son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención se seleccionaron de:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

A menos que se indique de otro modo los siguientes términos que se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se discuten a continuación:

- 5 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado saturado de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similar, preferiblemente metilo, etilo, propilo, o 2-propilo. Algunos alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, y similares. En la presente memoria se hace referencia a los alquilos cíclicos como "cicloalquilo".

- 10 Los alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados "alqueniilo" o "alquinilo", respectivamente). Algunos alqueniilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, y similares; mientras que algunos alquinilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, y similares.

"Alquilo $C_{0,4}$ " se refiere a un alquilo con 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Alquilo $C_{0,4}$ con 0 átomos de carbono es un átomo de hidrógeno cuando es terminal y es un enlace directo cuando está unido.

- 20 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similar, preferiblemente metileno, etileno, o propileno.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado de tres a ocho átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 25 "Alcoxi" significa un radical $-OR_a$ donde R_a es un alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similar.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente fluoro y cloro.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halo iguales o diferentes, por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, y similares.

- 30 "Haloalcoxi" significa un radical $-OR_b$ donde R_b es un haloalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxi, tricloroetoxi, 2,2-dicloropropoxi, y similar.

"Acilo" significa un radical $-C(O)R_c$ donde R_c es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo como se define en la presente memoria, por ejemplo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, butanoilo, y similar.

"Ariilo" se refiere a grupos formados únicamente por carbono monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) de 6 a 12 átomos de carbono que tienen un

sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se indique de forma específica de otro modo, "arilo sustituido" se refiere a que el grupo arilo está sustituido con uno o más, más preferiblemente uno, dos o tres, incluso más preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes), haloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, acilo, nitro, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino dialquilamino, arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo (en donde el arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo puede estar opcionalmente sustituido).

"Heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos en el anillo que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, siendo C los átomos de carbono restantes en el anillo y, además, que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo sin sustituir son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, triazol, tetrazol, triazina, y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido, tal como, por ejemplo, 5-metiltiazolilo. A menos que se indique de forma específica de otro modo, "heteroarilo sustituido" se refiere a que el grupo heteroarilo está sustituido con uno o más, más preferiblemente uno, dos o tres, incluso más preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes), haloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, acilo, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino dialquilamino, arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo (en donde el arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo puede estar opcionalmente sustituido).

"Carbociclo" se refiere a un sistema de anillos saturado, insaturado o aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. El término "carbociclo", ya sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "carbociclo" incluye arilo. El término "carbociclo" también incluye anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático. El grupo carbociclo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se indique de forma específica de otro modo, "carbociclo sustituido" se refiere a que un grupo carbociclo está sustituido con uno o más, más preferiblemente uno, dos o tres, incluso más preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes), haloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, acilo, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino dialquilamino, arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo (en donde el arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo puede estar opcionalmente sustituido).

"Heterociclo" se refiere a un sistema de anillos cíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 3 a 14 átomos en el anillo en que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O, o S(O)_m (donde m es un número entero de 0 a 2), siendo C los átomos restantes en el anillo, donde uno o dos átomos de C pueden estar opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. El término "heterociclo" incluye heteroarilo. A menos que se indique de forma específica de otro modo, "heterociclo sustituido" se refiere a que el anillo de heterociclo está sustituido con uno o más, más preferiblemente uno, dos o tres, incluso más preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes), haloalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquilaminoalquilo, cicloalquilalquilaminoalquilo, cianoalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo (en donde el arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo puede estar opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, heterocicloamino saturado o insaturado, heterocicloaminoalquilo saturado o insaturado, y -COR_d (donde R_d es alquilo). De forma más específica el término heterociclo incluye, pero no se limita a, tetrahidropiridino, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, pirrolidino, morfolino, 4-ciclopropilmetilpiperazino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-etiloxicarbonilpiperazino, 3-oxopiperazino, 2-imidazolidona, 2-pirrolidinona, 2-oxohomopiperazino, tetrahidropirimidin-2-ona, y los derivados de los mismos, incluyendo 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridinilo. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alquilo sustituido con carboxi, éster, hidroxilo, alquilamino, heterocicloamino saturado o insaturado, heterocicloaminoalquilo saturado o insaturado, o dialquilamino.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia que se describen posteriormente pueden producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye los casos en los que el suceso o la circunstancia se produce y los casos en los que no se produce. Por ejemplo, "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye las situaciones en las que el grupo heterociclo está sustituido con un grupo alquilo y las situaciones en las que el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

Finalmente, a menos que se indique de forma específica de otro modo, el término "sustituido" como se usa en la presente memoria significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo,

heterociclo, etc.) en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente. El caso de un sustituyente oxo ("=O") están reemplazados dos átomos de hidrógeno. Los "sustituyentes" en el contexto de la presente invención, si no se especifican, incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, tioalquilo, haloalquilo (por ejemplo, -CF₃), hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, -NR_eR_f, -NR_eC(=O)R_f, -NR_eC(=O)NR_eR_f, -NR_eC(=O)OR_f, -NR_eSO₂R_f, -OR_e, -C(=O)R_e, -C(=O)OR_e, -C(=O)NR_eR_f, -OC(=O)NR_eR_f, -SH, -SR_e, -SOR_e, -S(=O)₂R_e, -OS(=O)₂R_e, -S(=O)₂OR_e, en donde R_e y R_f son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que no son imágenes superpuestas entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes; un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog (Cahn, R., Ingold, C. y Prelog, V. *Angew. Chem.* 78:413-47, 1966; *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 5:385-415, 511, 1966), o por la forma en la que la molécula gira el plano de luz polarizada y se denomina dextrógira o levógira (es decir, isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de un enantiómero individual o en forma de una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por lo tanto producirse en forma de estereoisómeros (R) o (S) individuales o en forma de mezclas de los mismos. A menos que se indique de otro modo, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase la discusión en el Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, March, J., John Wiley y Sons, Nueva York, 1992).

Los compuestos de la presente invención pueden exhibir los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Esta invención abarca cualquier forma tautómera o isómera estructural y las mezclas de las mismas que posea la capacidad de modular la actividad de ITK y JAK3 y no se limita a ninguna forma tautómera o isómera estructural.

Se contempla que un compuesto de la presente invención se podría metabolizar por parte de enzimas en el cuerpo del organismo tal como un ser humano para generar un metabolito que pueda modular la actividad de las proteínas quinasas.

Un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar como tal a un paciente humano o se puede administrar en composiciones farmacéuticas en las que los materiales anteriores se mezclan con vehículos o excipientes adecuados. Se pueden encontrar técnicas para la formulación y la administración de medicamentos, por ejemplo, en *Remington's Pharmacological Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria o las sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un compuesto. Algunos ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original. Tales sales pueden incluir: (1) la sal de adición de ácido que se obtiene por reacción de la base libre del compuesto original con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D)- o (L)-málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similar, ácido clorhídrico o ácido (L)-málico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similar.

5 El compuesto de la presente invención también puede actuar, o estar diseñado para actuar, como un profármaco. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles para administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco podría ser un compuesto de la presente invención, que se administra en forma de un éster ("profármaco"), fosfato, amida, carbamato, o urea.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Por referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de: (1) reducir el tamaño del tumor; (2) inhibir la metástasis tumoral; (3) inhibición del crecimiento tumoral; y/o (4) aliviar uno o más síntomas asociados con el cáncer. Por referencia al tratamiento de inflamación, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de reducir el dolor, la temperatura, y/o la hinchazón sintomática de la inflamación, tanto local como general.

15 El término "enfermedad", como se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra condición deletérea en donde se sabe que una ITK o JAK3 desempeña un papel. El término "enfermedad" también significa las enfermedades o afecciones que se alivian por tratamiento con moduladores de ITK o JAK3. Tales afecciones incluyen, sin limitación, cáncer y otros trastornos hiperproliferativos, así como inflamación. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer de colon, mama, estómago, próstata, páncreas, o tejido ovárico. Tal enfermedad incluye las
20 asociadas con el crecimiento celular anómalo tal como enfermedad autoinmune, inflamación, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis, colitis ulcerosa, artritis psoriática, psoriasis y enfermedad de Crohn.

25 La expresión "afección mediada por la actividad de ITK o JAK3" o "enfermedad", tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en donde se sabe que la actividad de ITK o JAK3 desempeña un papel. La expresión "condición mediada por la actividad de ITK o JAK3" también significa las enfermedades o afecciones que se alivian por tratamiento con un inhibidor de ITK o JAK3.

Como se usa en la presente memoria, "administrar" o "administración" se refiere al suministro de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención a un organismo con el fin de prevenir o tratar un trastorno relacionado con proteína quinasas.

30 Las rutas de administración adecuadas pueden incluir, sin limitación, administración oral, rectal, transmucosa o intestinal o inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intravítreas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. En ciertas realizaciones, las rutas de administración preferidas son la oral y la intravenosa. Como alternativa, se puede administrar el compuesto de forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un tumor sólido, a
35 menudo en una formulación de liberación sostenida o de depósito. Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico para el tumor. De esta manera, se pueden dirigir los liposomas y se pueden absorber de forma selectiva por parte del tumor.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar mediante procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

45 Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos y preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida.

Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones compatibles fisiológicamente tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a
permeable. Tales penetrantes se conocen por lo general en la técnica.

50 Para administración oral, los compuestos se pueden formular por combinación de los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lodos, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden preparar usando un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y
55 procesando la mezcla de gránulos, después de agregar, si se desea, otras sustancias auxiliares adecuadas para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Algunos excipientes útiles son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y otros materiales tales como gelatina,

goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes disgregantes, tales como polivinil pirrolidona reticulada, goma de agar o ácido alginico. También se puede usar una sal tal como alginato de sodio.

5 Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas con fines de identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

10 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral, incluidas cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, un aglutinante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. También se pueden agregar estabilizantes a estas formulaciones. Las composiciones farmacéuticas que también se pueden usar incluyen cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas o píldoras se pueden envasar en botellas de vidrio o plástico marrón para proteger el compuesto activo de la luz. Los recipientes que contienen la formulación de cápsula del compuesto activo se almacenan a temperatura ambiente controlada (15-30 °C).

20 Para administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden administrar de forma conveniente en forma de aerosol usando un recipiente presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede controlar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

25 Los compuestos también se pueden formular para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

30 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados y/o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

40 Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, usando, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

45 Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, los compuestos también se pueden formular en forma de preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Un compuesto de la presente invención se puede formular para esta ruta de administración con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), resinas de intercambio iónico, o en forma de un derivado poco soluble tal como, sin limitación, una sal poco soluble.

50 Un ejemplo no limitante de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema de codisolventes que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa tal como el sistema de codisolventes VPD. VPD es una solución al 3 % p/v de alcohol bencílico, 8 % p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80 y 65 % p/v de polietilenglicol 300, compuesto hasta volumen en etanol absoluto. El sistema de codisolventes VPD (VPD: D5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una solución de dextrosa en agua al 5 %. Este sistema de codisolventes disuelve bien los compuestos hidrófobos, y por sí mismo produce baja toxicidad tras administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de dicho sistema de codisolventes pueden variar de forma considerable sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja

toxicidad en el lugar del polisorbato 80, se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol, otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinil pirrolidona y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

5 Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro de compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro o vehículos para fármacos hidrófobos. Además, también se pueden emplear ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque a menudo a costa de una mayor toxicidad.

10 Además, los compuestos se pueden administrar mediante un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidas que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

15 Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados. Algunos ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de la celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

20 Muchos de los compuestos de la invención moduladores de ITK y JAK3 se pueden proporcionar en forma de sales fisiológicamente aceptables en donde el compuesto que se reivindica puede formar la especie cargada negativa o positivamente. Algunos ejemplos de sales en donde el compuesto forma el resto cargado positivamente incluyen, pero no se limitan a, amonio cuaternario (definido en otra parte en la presente memoria), sales tales como hidrocloreuro, sulfato, carbonato, lactato, tartrato, malato, maleato, succinato en donde el átomo de nitrógeno del grupo amonio cuaternario es un nitrógeno de un compuesto seleccionado de la presente invención que ha reaccionado con el ácido apropiado. Las sales en donde un compuesto de esta invención forma la especie cargada negativamente incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio formadas por reacción de un grupo ácido carboxílico en el compuesto con una base separada (por ejemplo, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), etc.).

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen las composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el fin pretendido, por ejemplo, la modulación de la actividad de proteína quinasa y/o el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con proteína quinasas.

De forma más específica, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

35 La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en especial a la luz de la divulgación detallada que se proporciona en la presente memoria.

40 Para cualquier compuesto utilizado en los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz o dosis se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. A continuación, la dosis se puede formular para su uso en modelos de animales con el fin de lograr un intervalo de concentración en circulación que incluya la CI₅₀ según lo determinado en cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima de la ITK o JAK3, o actividad de marcador sustituto). Tal información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos.

45 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos que se describen en la presente memoria se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, por determinación de la CI₅₀ y la DL₅₀ (ambas se analizan en otra parte en la presente memoria) para un compuesto objeto. Los datos que se obtienen en estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, la ruta de administración y la dosificación se pueden elegir por el médico individual en vista de las condiciones del paciente (véase, por ejemplo, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 3, 9ª ed., Ed. de Hardman, J., y Limbard, L., McGraw-Hill, Nueva York, 1996, pág. 46).

55 La cantidad de dosis y el intervalo se pueden ajustar de forma individual para proporcionar niveles en plasma de las especies activas que sean suficientes para mantener los efectos de modulación de quinasa. Estos niveles en plasma se denominan concentraciones mínimas eficaces (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*, por ejemplo, la concentración necesaria para lograr una inhibición de un 50-90 % de ITK o JAK3, o el marcador sustituto se puede determinar mediante los ensayos que se describen en la presente memoria. Las dosis necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la ruta de administración. Se pueden usar ensayos o bioensayos de HPLC para determinar las concentraciones en plasma.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar mediante el valor de MEC. Los compuestos se deberían administrar mediante un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante un 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre un 30-90 % y lo más preferiblemente entre un 50-90 %.

5 En la actualidad, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención puede variar de aproximadamente 2,5 mg/m² a 1500 mg/m² por día. Algunas cantidades ilustrativas adicionales varían de 0,2-1000 mg/qid, 2-500 mg/qid y 20-250 mg/qid.

En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma, y se pueden emplear otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad y el intervalo de dosificación correctos.

10 La cantidad de una composición que se administra dependerá, por supuesto, del sujeto a tratar, la gravedad de la afección, la forma de administración, el juicio del médico prescriptor, etc.

15 Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina delgada de metal o plástico, tal como un envase de blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado al envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleje la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser del etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América para medicamentos prescritos o de un prospecto de producto aprobado. También se pueden preparar composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. Las afecciones adecuadas indicadas en el prospecto pueden incluir el tratamiento de un tumor, la inhibición de la angiogénesis, el tratamiento de fibrosis, diabetes, y similar.

25 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos y las composiciones de la invención encontrarán utilidad en una amplia diversidad de enfermedades y afecciones mediadas por proteína quinasas, que incluyen enfermedades y afecciones mediadas por la actividad de ITK o JAK3. Tales enfermedades pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, cánceres tales como cáncer de pulmón, CPNM (cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de células de avena, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, dermatofibrosarcoma protuberante, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer hepatocelular, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, páncreas, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata (en particular resistente a hormonas), leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, hipereosinofilia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), neoplasia pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, meduloblastoma, gliomas del tronco encefálico o adenomas hipofisarios), esófago de Barrett (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, psoriasis, micosis fungoides e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes, tales como retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, angiogénesis, enfermedad cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad inmunológica tal como enfermedad autoinmune y enfermedad renal.

45 El compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más de otros agentes quimioterapéuticos. La dosificación de los compuestos de la invención se puede ajustar para cualquier reacción fármaco-fármaco. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa tales como CAMPTOSAR (irinotecán), modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de MMP-2, MMP-9 y COX-2, antiandrógenos, complejos de coordinación de platino (cisplatino, etc.), ureas sustituidas tales como hidroxiurea; derivados de metilhidrazina, por ejemplo, procarbazona; supresores adrenocorticales, por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida, hormonas y antagonistas hormonales tales como adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilstilbesterol), antiestrógenos tales como tamoxifeno y androgenos, por ejemplo, propionato de testosterona e inhibidores de la aromatasa, tales como anastrozol y AROMASIN (exemestano).

55 Algunos ejemplos de agentes alquilantes que puede incluir el método anterior en combinación con incluyen, sin limitación, fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación adicional con leucovorina; otros análogos de pirimidina, tales como UFT, capecitabina, gemcitabina y citarabina, alquil sulfonatos, por ejemplo, busulfán (utilizado en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica), improsulfán y piposulfán; aziridinas, por ejemplo, benzodepa, carboquona, meturedepa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas, por ejemplo, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenofosforamida y trimetilolmelamina; y las mostazas nitrogenadas, por ejemplo,

60

clorambucilo (utilizado en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria y linfoma no Hodgkin), ciclofosfamida (utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma), estramustina, ifosfamida, novembricina, prednimustina y mostaza de uracilo (utilizada en el tratamiento de la trombocitosis primaria, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y cáncer de ovario); y triazinas, por ejemplo, dacarbazina (utilizada en el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos).

Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos antimetabólitos que puede incluir el método anterior en combinación con incluyen, sin limitación, análogos de ácido fólico, por ejemplo, metotrexato (utilizado en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, micosis fungoides, cáncer de mama, cáncer de la cabeza y el cuello y sarcoma osteogénico) y pteropterina; y los análogos de las purinas, tales como mercaptopurina y tioguanina, que encuentran uso en el tratamiento de leucemias granulocíticas agudas, linfocíticas agudas y granulocíticas crónicas.

Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos basados en productos naturales que puede incluir el método anterior en combinación con incluyen, sin limitación, los alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina (utilizada en el tratamiento del cáncer de mama y testicular), vincristina y vindesina; las epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido y tenipósido, que son útiles en el tratamiento del cáncer testicular y el sarcoma de Kaposi; los agentes quimioterapéuticos antibióticos, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, epirrubicina, mitomicina (utilizada para tratar el cáncer de estómago, cuello uterino, colon, mama, vejiga y pancreático), dactinomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (utilizada en el tratamiento de cáncer de piel, esófago y tracto genitourinario); y los agentes quimioterapéuticos enzimáticos tales como L-asparaginasa.

Un compuesto de la invención también se puede usar con otros inhibidores de la transducción de señales, tales como agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos de EGFR, anticuerpos de EGF y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, tales como HERCEPTIN (Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en los documentos de Patente WO 95/19970, WO 98/14451, WO 98/02434 y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.747.498 y tales sustancias se pueden usar en la presente invención como se describe en la presente memoria.

Algunos agentes inhibidores de EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems, Inc., Nueva York, NY), los compuestos erlotinib (OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, NY), ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, NJ) y OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ), y la toxina de fusión EGF (Seragen Inc., Hopkinton, MA).

Estos y otros agentes inhibidores de EGFR se pueden usar en la presente invención. Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc., South San Francisco, CA), también se pueden combinar con un compuesto de la invención. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos de Patente WO 01/60814 A3, WO 99/24440, el documento de solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797, los documentos de Patente WO 95/21613, WO 99/61422, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.834.504, los documentos de Patente WO 01/60814, WO 98/50356, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.883.113, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.886.020, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.792.783, y los documentos de Patente WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755 y WO 98/02437. Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc., Kirkland, WA); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc.; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA). Estos y otros inhibidores de VEGF se pueden usar en la presente invención como se describe en la presente memoria. Además, los inhibidores del receptor de pErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, TX) y 2B-1 (Chiron), se pueden combinar además con un compuesto de la invención, por ejemplo, los indicados en los documentos de Patente WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.587.458 y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.877.305. Los inhibidores del receptor de ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.284.764. Los compuestos y las sustancias inhibidores del receptor de erbB2 que se describen en los documentos de solicitud PCT, los documentos de patente de Estados Unidos, y los documentos de solicitud provisional de Estados Unidos indicados anteriormente, así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor de erbB2, se pueden usar con un compuesto de la invención, de acuerdo con la presente invención.

Un compuesto de la invención también se puede usar con otros agentes útiles en el tratamiento de cáncer, que incluyen, pero no se limitan a, agentes capaces de mejorar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de farnesil proteína transferasa, por ejemplo, los inhibidores de farnesil proteína transferasa que se describen en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", del documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.258.824 B1.

5 El método anterior también se puede llevar a cabo en combinación con radioterapia, en donde la cantidad de un compuesto de la invención en combinación con la radioterapia es eficaz en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Las técnicas para la administración de radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación que se describe en la presente memoria. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en la presente memoria.

Tabla 1: Lista de ejemplos

| Ej. n.º | Estructura | Nombre | *P.M. |
|---------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1 | | N-(3-(3-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida | 387,406 |
| 2 | | N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida | 405,397 |
| 3 | | N-(5-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)acrilamida | 423,387 |
| 4 | | N-(5-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,4-difluorofenil)acrilamida | 441,378 |
| 5 | | N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)acrilamida | 423,387 |
| 6 | | N-(2-cloro-5-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida | 439,842 |
| 7 | | N-(6-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)acrilamida | 406,385 |
| 8 Referencia | | 3-(5-(3-(3-acrilamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida | 382,410 |
| 9 Referencia | | N-(6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)propiolamida | 262,270 |
| 10 Referencia | | N-(6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)pent-2-inamida | 290,320 |

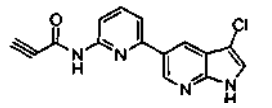
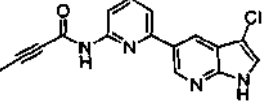
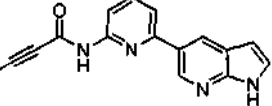
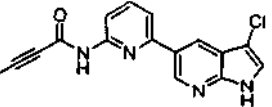
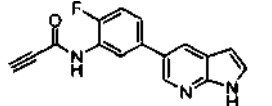
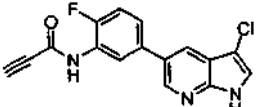
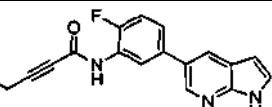
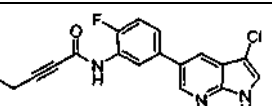
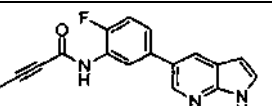
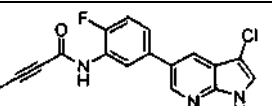
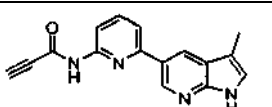
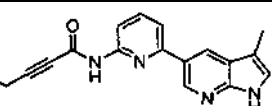
| Ej. n.º | Estructura | Nombre | *P.M. |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| 11 Referencia |  | N-(6-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)propiolamida | 296,711 |
| 12 Referencia |  | N-(6-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)pent-2-inamida | 324,764 |
| 13 Referencia |  | N-(6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)but-2-inamida | 276,290 |
| 14 Referencia |  | N-(6-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)but-2-inamida | 310,738 |
| 15 Referencia |  | N-(2-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)propiolamida | 279,70 |
| 16 Referencia |  | N-(5-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)propiolamida | 313,714 |
| 17 Referencia |  | N-(2-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-inamida | 307,320 |
| 18 Referencia |  | N-(5-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)pent-2-inamida | 341,767 |
| 19 Referencia |  | N-(2-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-inamida | 293,300 |
| 20 Referencia |  | N-(5-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)but-2-inamida | 327,740 |
| 21 Referencia |  | N-(5-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)propiolamida | 276,293 |
| 22 Referencia |  | N-(6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)pent-2-inamida | 304,350 |

Tabla 2: Lista de abreviaturas y significados que se usan en la presente solicitud

| Abreviatura | Significado |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| CHCl ₃ | Cloroformo - CHCl ₃ |
| CDCl ₃ | Disolvente de cloroformo deuterado - CDCl ₃ |
| DCM | Diclorometano - CH ₂ Cl ₂ |
| DME | 1,2-Dimetoxietano |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DMSO-d ₆ | Disolvente de dimetilsulfóxido deuterado |
| Pd ₂ (dba) ₃ | Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) |
| Pd(PH ₃) ₄ | Tetrakis(trifluorofosfina)paladio (0) |
| PTSA | Ácido p-Tolueno Sulfónico |
| THF | Tetrahidrofurano |
| ±BINAP | <i>rac</i> 2,2'-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno |
| Xantphos | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno |
| Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio II DCM |
| Et | Etilo |
| Me | Metilo |
| MeOH | Metanol |
| EtOH | Etanol |
| EtOAc | Acetato de etilo |
| AcCN/MeCN | Acetonitrilo |
| DIPEA | Diisopropiletilamina |
| IP | Isopropanol |
| Na ₂ CO ₃ | Carbonato de sodio |
| K ₂ CO ₃ | Carbonato de potasio |
| Cs ₂ CO ₃ | Carbonato de cesio |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| EDC HCl | <i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl |
| HOBT | Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol |
| HOAc | Ácido acético |
| Et | Etilo |
| TMS | Trimetilsililo |
| NBS | <i>N</i> -Bromosuccinamida |
| NCS | <i>N</i> -Clorosuccinamida |
| PG | Grupo protector |
| g | Gramo(s) |
| mg | Miligramo(s) |
| h | Hora |
| min | Minuto(s) |

| Abreviatura | Significado |
|-------------|-------------------------------------------------|
| M | Molar, molaridad |
| mM | Milimolar |
| μ M | Micromolar |
| nM | Nanomolar |
| l | Litro(s) |
| ml | Mililitro(s) |
| μ l | Microlitro(s) |
| RM | Mezcla de reacción o masa de reacción |
| SM | Material de partida |
| TA, ta | Temperatura ambiente |
| HPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| LCMS | Cromatografía líquida espectrometría de masas |
| MS o ms | Espectrometría de masas |
| RMN | Espectroscopia por resonancia magnética nuclear |
| TLC | Cromatografía en capa fina |
| UV | Espectrometría ultravioleta |
| s | Singlete |
| d, Dt, dt | Doblete, doblete de doblete |
| t | Triplete |
| m | Multiplete |

Métodos de preparación de compuestos

En ciertas realizaciones, los Ejemplos que se representan a continuación son compuestos que se preparan de acuerdo con procedimientos generales que se dan en las siguientes secciones. Aunque los métodos sintéticos y los Esquemas representan las síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, se pueden aplicar los métodos y otros métodos conocidos por el experto habitual en la técnica a todos los compuestos del género, la subclase de género y la especie de cada uno de estos compuestos como se describe en la presente memoria. Todos los aspectos de la presente invención se pueden entender a partir de los siguientes Esquemas. Lo que sigue a continuación es a modo de ejemplo y no se pretende que limite el alcance de la invención.

Ejemplos

10 Detalles experimentales y ejemplos

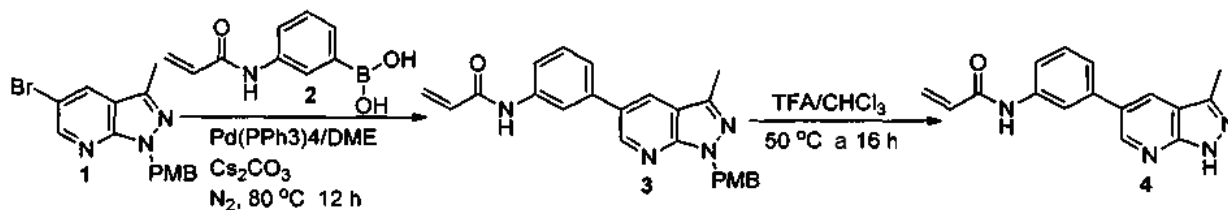
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato digital MP-96 de Polmon. Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se registraron a TA en CDCl_3 o DMSO-d_6 en un espectrofotómetro de RMN Jeol a 400 MHz usando los picos de disolvente para CDCl_3 : 7,27 y DMSO-d_6 2,50 (D) como referencias internas. La asignación de desplazamientos químicos se basa en experimentos de RMN estándar (^1H , ^{13}C). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro LCMS LC-210EV de Shimadzu con una fuente de ionización por API-ES. Se usó un equipo Jasco-FTIR-4100 para registrar los espectros IR. Los análisis por TLC se llevaron a cabo sobre sílice F254 y la detección mediante luz UV a 254 nm, o mediante pulverización con reactivo de tinción fosfomolibdico- H_2SO_4 , KMNO_4 o yodo. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 (230 de malla). Las purificaciones y separaciones se llevaron a cabo en un sistema de cromatografía ultrarrápida sobre sílice estándar. La pureza de las muestras se determinó por HPLC para el % del pico de área que corresponde a la retención del compuesto y el análisis elemental para C, H, N y O se llevó a cabo usando un analizador elemental de Perkin-Elmer 2400 y el análisis de cloruro se llevó a cabo usando una valoración calorimetría en Intertek USA Inc., QTI.

Metodología sintética general

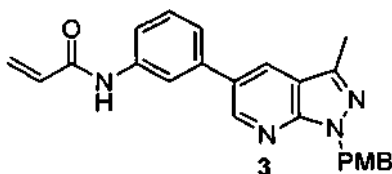
Los compuestos de la presente invención se preparan en general mediante métodos tales como los que se representan en los Esquemas generales 1 y 2 posteriores, y los ejemplos preparativos que siguen a continuación.

Ejemplo de referencia 1:

N-(3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (4)



N-(3-(1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-acrilamida (Compuesto 3):

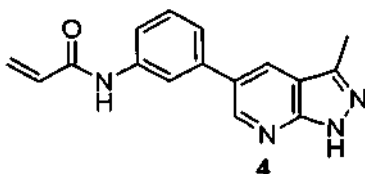


5

A una solución en agitación de 1 (0,134 mg, 0,402 mmol), 2 (0,100 g, 0,366 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió carbonato de cesio (233 mg, 0,732 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,126 g, 0,0109 mmol) a la reacción, se desgasificó, se purgó de nuevo con nitrógeno durante otros 15 min. La masa de reacción se calentó a 80 °C, se agitó durante una noche en condiciones de cierre hermético. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se hizo pasar a través de gel de sílice de malla 100-200 donde la elución con acetato de etilo al 40 % en hexano dio el Compuesto 3.

10

N-(3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (4), EJEMPLO 1:



15

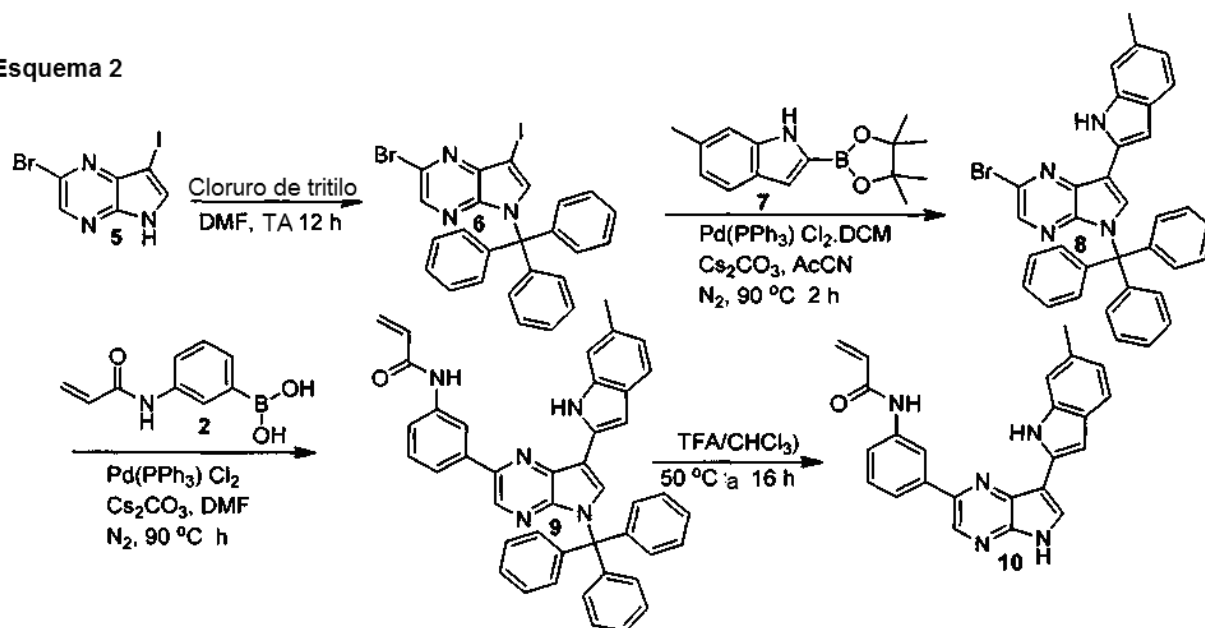
A una solución en agitación del Compuesto 3 (70 mg, 0,175 mmol) en cloroformo (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se evaporó y se diluyó con agua; el pH se ajustó a 8-10 con solución de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto, que se hizo pasar a través de gel de sílice de malla 100-200 eluyendo el EJEMPLO 1 con acetato de etilo al 60 % en hexano en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ES+ 277,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆-D₆) 4: 13,29 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 2,55 (s, 3H).

20

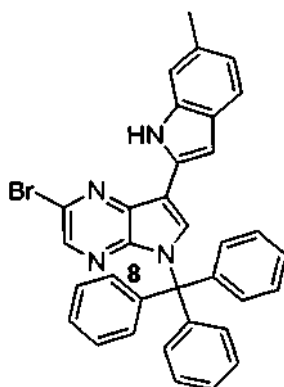
Ejemplo de referencia 2

N-(3-(7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida (10)

Esquema 2

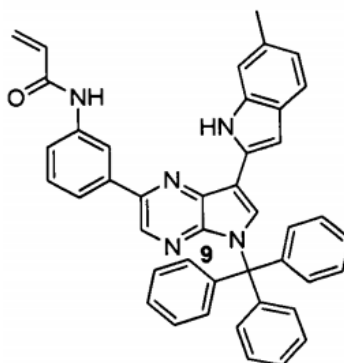


2-bromo-7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazina (Compuesto 8):



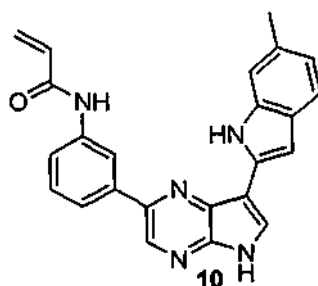
Una solución de 2-bromo-7-yodo-5-tritil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazina (6) (100 mg, 0,1766 mmol), 6-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (7) (47 mg, 0,1766 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió a carbonato de cesio (115,74 mg, 0,3532 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó, se purgó con nitrógeno durante 10 min seguido de la adición de Pd(PPh₃)Cl₂.DCM (7,06 mg, 0,0088 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo, y se purgó con nitrógeno durante otros 15 min. La mezcla de reacción final se agitó durante 2 h a 90 °C en un tubo de cierre hermético. Después de la finalización de la reacción, se permitió que los contenidos se enfriaran a TA y se diluyeron con DCM (25 ml) y se filtraron a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con acetato de etilo al 27 % en hexano para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (30 mg) del compuesto 2-bromo-7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazina (8).

N-(3-(7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida (9):



Una solución de 2-bromo-7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 8 (30 mg, 0,0528 mmol) y ácido (3-acrilamidofenil)borónico 2 (10,9 mg, 0,0528 mmol) en DMF se añadió a carbonato de cesio (34,74 mg, 0,1056 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)Cl₂ (2,06 mg, 0,00264 mmol) a la reacción y se desgasificó de nuevo durante 15 min. La reacción se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta. La reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar un sólido de color blanquecino del compuesto N-(3-(7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida 9.

N-(3-(7-(6-metil-1H-indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida (10, EJEMPLO 2):

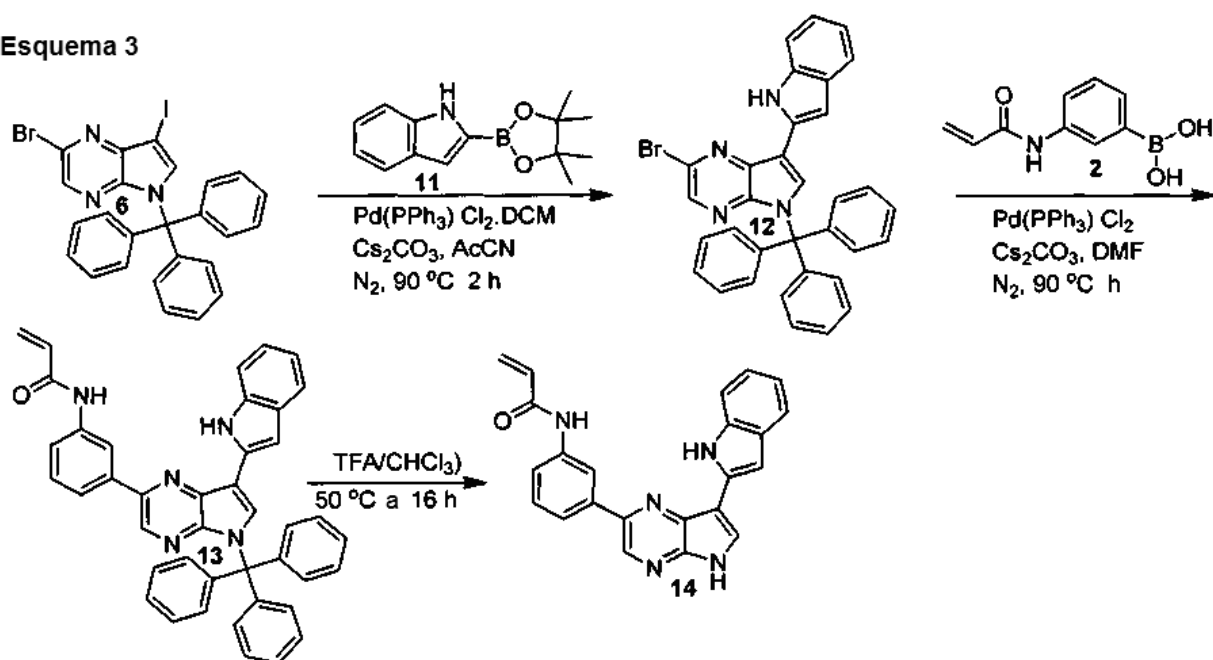


Una solución del Compuesto 9 (20 mg, 0,314 mmol) en cloroformo se añadió a ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante una noche a 45 °C. La reacción se destiló por completo y se diluyó con agua, y el pH se ajustó a 9-10 con solución 1 molar de NaOH a 20-25 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 50 % de acetato de etilo: hexano para proporcionar el Compuesto 10. MS-ES+ 393,16; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆-d₆) 10: 12,29 (d, 1H), 11,17 (d, 1H), 10,39 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,36 (d, 1H) 5,81 (d, 1H), 4,45 (d, 3H).

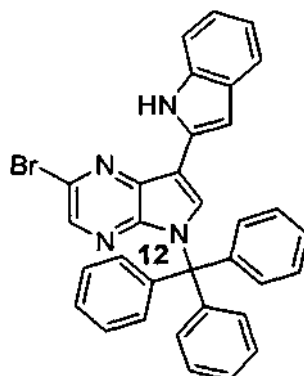
Ejemplo de referencia 3:

N-(3-(7-(1H-indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida (14)

Esquema 3

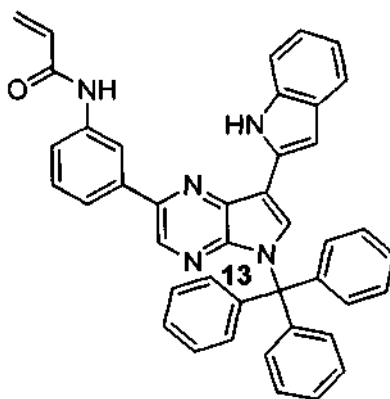


2-bromo-7-(1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Compuesto 12):



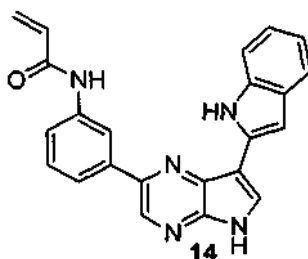
Una solución de 6 (100 mg, 0,1766 mmol) y 11 (43 mg, 0,1766 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se recogió en un tubo de
 5 cierre hermético. Se añadió carbonato de cesio a la reacción (115,74 mg, 0,3532 mmol) y se desgasificó durante 15
 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (7,06 mg, 0,0088 mmol) a la reacción, y se desgasificó de nuevo durante 15 min.
 La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C. Después de TLC confirmara la finalización de la reacción, la
 mezcla se enfrió a TA y se diluyó con DCM (25 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para obtener
 10 el aceite en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 27 % de acetato
 de etilo: hexano para proporcionar 12.

N-(3-(7-(1H-indol-2-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida (13):



5 Una solución de 12 (60 mg, 0,108 mmol) y 2 (22,9 mg, 0,119 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a carbonato de cesio (70,74 mg, 0,216 mmol) y la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)Cl₂ (7,06 mg, 0,0054 mmol) y se desgasificó durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C y después se dejó enfriar a TA, se diluyó con DCM (25 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite. La fase orgánica se concentró para obtener el material en bruto en forma de un aceite, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 40 % de acetato de etilo: hexano para proporcionar el compuesto 13.

N-(3-(7-(1H-indol-2-yl)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-yl)fenil)acrilamida (14):

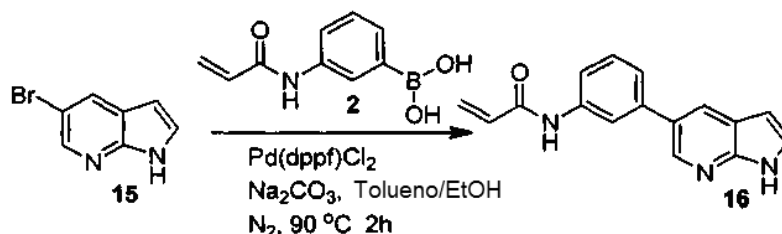


10 Una solución de compuesto 13 (90 mg, 1,449 mmol) en cloroformo se añadió a ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante una noche a 45 °C, el TFA se retiró por destilación y se diluyó con agua y el pH se ajustó a 9-10 con solución 1 M de NaOH a 20-25 °C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de un 50 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el Compuesto 14 en forma de un sólido de color pardo. MS-ES+ 379,41, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 14: 11,36 (d, 1H), 10,40 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,31 (d, 1H).

15

Ejemplo de referencia 4:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)fenil)acrilamida (16)



20 Una solución de 15 (100 mg, 0,510 mmol) y 2 (84,2 mg, 0,510 mmol) en tolueno/Etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (111,69 mg, 1,02 mmol) y la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,7 mg, 0,025 mmol) a la reacción, que se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto 16 se eluyó con un 1 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanquecino. Ms-ES+ 264,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 16: 9,99 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 6,21 (d,

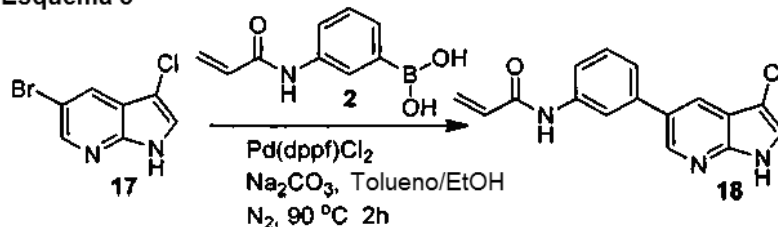
25

1H), 5,71 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 5:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (18)

Esquema 5

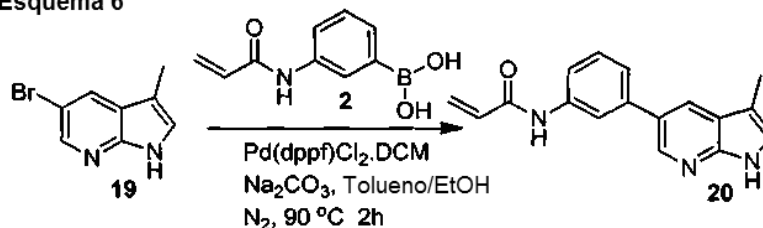


- 5 Una solución de 17 (0,4 g, 1,73 mmol) y 2 (0,285 g, 1,73 mmol) en etanol y tolueno (4:16 ml) se añadió a carbonato de sodio (0,363 g, 3,463 meq). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (70,58 mg, 0,0865 mmol) a la reacción y se desgasificó de nuevo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C. Después de 2 h mezcla de reacción se dejó que se enfriara a ta y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite. La fase orgánica se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 30 % de acetato de etilo: hexano para proporcionar el Compuesto 18. MS-ES+ 298,5; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 18: 10,26 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,31 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 6:

- 15 N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (20):

Esquema 6

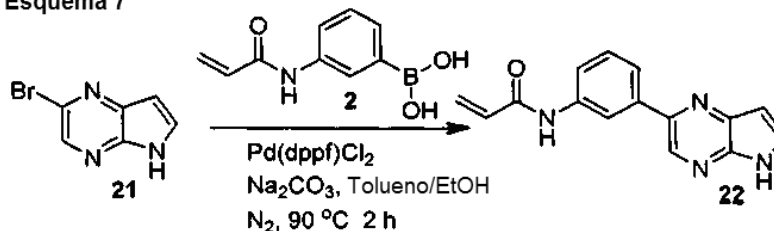


- 20 Una solución de 19 (50 mg, 0,2369 mmol) y 2 (50 mg, 0,2369 mmol) en etanol y tolueno (1:4 ml) se añadió a carbonato de sodio (49,74 mg, 0,4738 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (9,06 mg, 0,0114 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C y la mezcla de reacción se dejó que se enfriara a ta y se diluyó con DCM (25 ml). La fase orgánica se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 30 % de acetato de etilo: hexano para proporcionar el Compuesto 20. MS-ES+ 277; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 20: 11,37 (d, 1H), 10,24 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 2,30 (d, 1H).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 7:

N-(3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)acrilamida (22):

Esquema 7



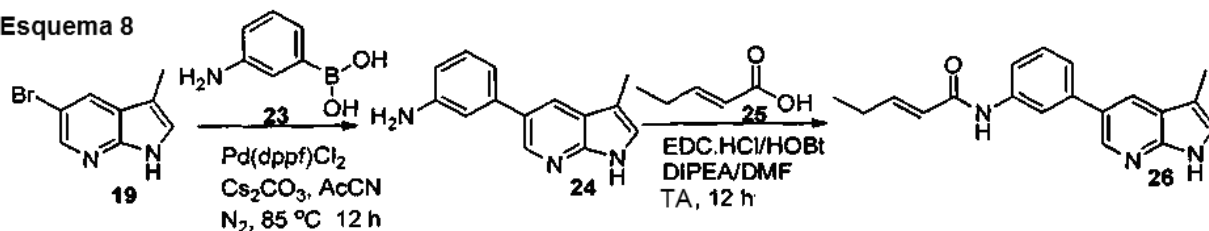
- 30 Una solución de 21 (100 mg, 0,507 mmol) y 2 (84 mg, 0,507 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió Na₂CO₃ (111,01 mg, 1,014 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,7 mg, 0,025 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros

10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a TA, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó en un 40 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 22. MS-ES+ 264,8; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 22: 9,99 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 5,71 (m, 1H).

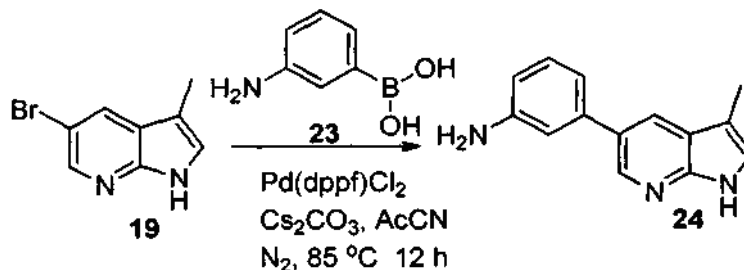
Ejemplo de referencia 8:

(E)-N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-enamida (26):

Esquema 8

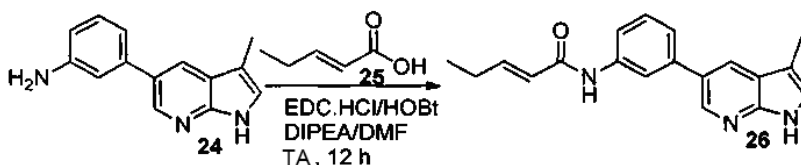


10 3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)anilina (24):



Una solución de 19 (100 mg, 0,473 mmol) y 23 (62 mg, 0,4739 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió a carbonato de cesio (310 mg, 0,946 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (25,4 mg, 0,0218 mmol) y se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno durante 15 min. La reacción se agitó durante una noche a 85 °C, se permitió que se enfriara a ta, a continuación se diluyó con DCM (25 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 40 % de acetato de etilo: hexano para proporcionar el compuesto 24.

(E)-N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-enamida (26)

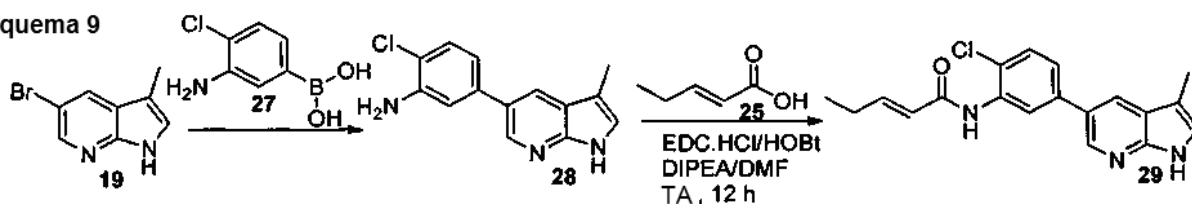


Una solución de 24 (50 mg, 0,2242 mmol) y ácido trans-2-pentenoico 25 (24,6 mg, 0,246 eq) en DMF se añadió a EDC.HCl (33 mg, 0,2706 mmol) y HOBt (36,5 mg, 0,2706 mmol). Se añadió DIPEA (57,9 mg, 0,448 eq) a la reacción, se agitó 12 h a TA y se comprobó la TLC para la finalización de la reacción y se inactivó la mezcla de reacción con dilución en agua. La fase orgánica se trató con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con solución salina saturada (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 4 % de acetato de etilo: hexano para proporcionar 8 mg del Compuesto 26. MS-ES+ 305,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆-d₆): 11,45 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 5,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 9:

(E)-N-(2-cloro-5-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-enamida (29):

Esquema 9



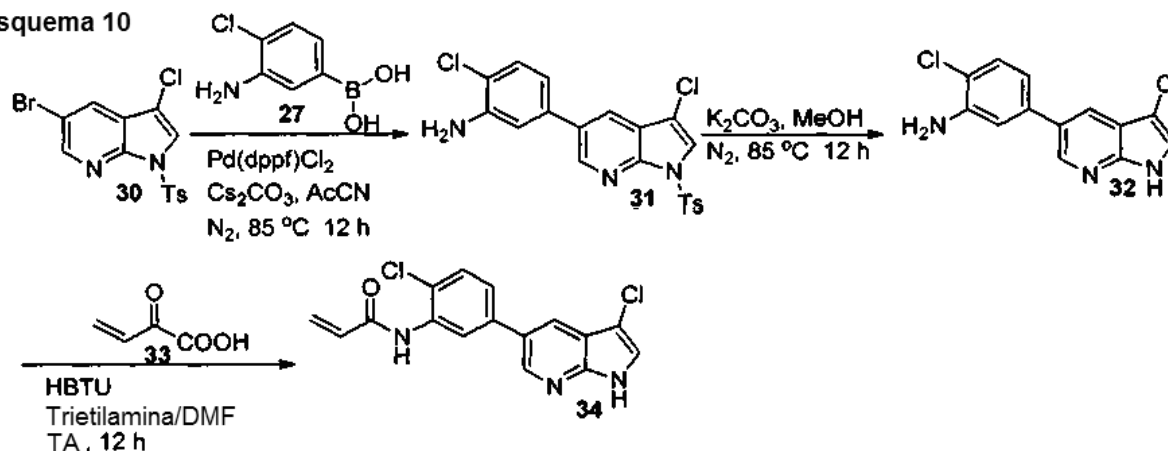
Una solución de 19 (200 mg, 0,952 mmol) y 27 (162,8 mg, 0,952 mmol) en acetonitrilo se añadió a Na_2CO_3 (201,6 mg, 1,904 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (38,8 mg, 0,0476 mmol) a la reacción. La masa de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, a continuación se permitió que se enfriara a TA y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanquecino 28.

Una solución de 28 (50 mg, 0,194 mmol) y ácido trans-2-pentenoico 25 (19,4 mg, 0,194 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (39,26 mg, 0,388 mmol). Se añadió T_3P (123,45 mg, 0,388 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 29. MS-ES+ 339,90; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 29: 11,40 (s, 1H), 9,53 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,63 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (m, 5H), 1,68 (d, 3H), 1,23 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 10:

N-(2-cloro-5-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (34)

Esquema 10



Una solución de 30 (100 mg, 0,259 mmol) y 27 (44,5 mg, 0,259 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (170 mg, 0,5 eq). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25,4 mg, 0,0218 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 15 min y se agitó a 85 °C durante una noche en un tubo de cierre hermético. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con DCM. La fase de DCM se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar 55 mg del compuesto 31.

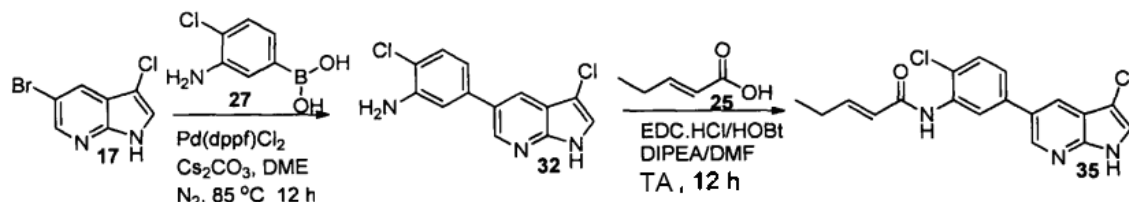
Una solución de 31 (55 mg, 0,1273 mmol), metanol (8 ml), y agua (2 ml) se añadió a carbonato de potasio (70 mg, 0,5092 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a 60 °C, a continuación se permitió que se enfriara a ta, y el metanol se retiró por completo por destilación. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de un 35 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título 32.

Una solución de 32 (25 mg, 0,0899 mmol) y ácido acrílico 33 (7,0 mg, 0,09892 mmol) en DMF se añadió a HBTU (51 mg, 0,1348 eq). Se añadió trietilamina (18 mg, 0,1798 eq) a la reacción y se agitó durante 12 h a TA. La masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite

resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 4 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título 34. MS-ES+ 332,0, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6-d₆) 34: 8,73 (d, 2H), 8,37 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,25 (d, 2H).

5 Ejemplo de referencia 11

(E)-N-(2-cloro-5-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-enamida (35)

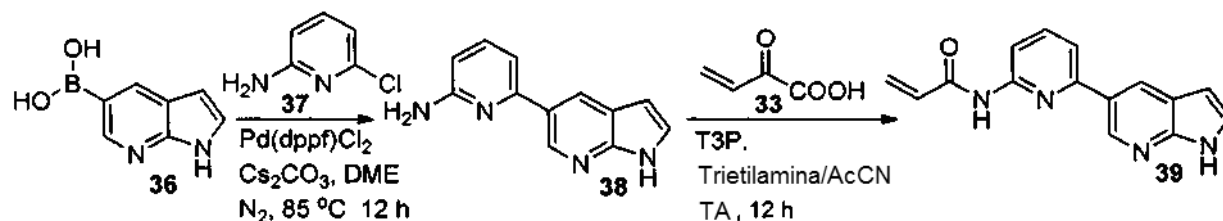


Una solución de 17 (100 mg, 0,436 mmol) y 27 (74,5 mg, 0,436 mmol) en DME se añadió a carbonato de cesio (286 mg, 0,872 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (25,4 mg, 0,0218 mmol) a la reacción y se desgasificó de nuevo, y se purgó con nitrógeno durante 15 min. La reacción se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se permitió que se enfriara a ta y se diluyó con DCM (25 ml). La fase de DCM se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar 55 mg de 32 en forma de un sólido de color blanco.

Una solución del compuesto 32 (50 mg, 0,1945 mmol) obtenido anteriormente y ácido (E)-pent-2-enoico 25 (19,45 mg, 0,1945 mmol) en DMF se añadió a EDC HCl (33,1 mg, 0,2139 mmol) y HOBt (28,8 mg, 0,2139 mmol) y DIPEA (27,5 mg, 0,2139 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a ta. La masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua dos veces, seguido de solución salina saturada. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de un 20 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto 35 en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ES+ 359,1, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 35: 8,62 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 2,48 (d, 2H), 1,23 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 12:

N-(6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)acrilamida (39):



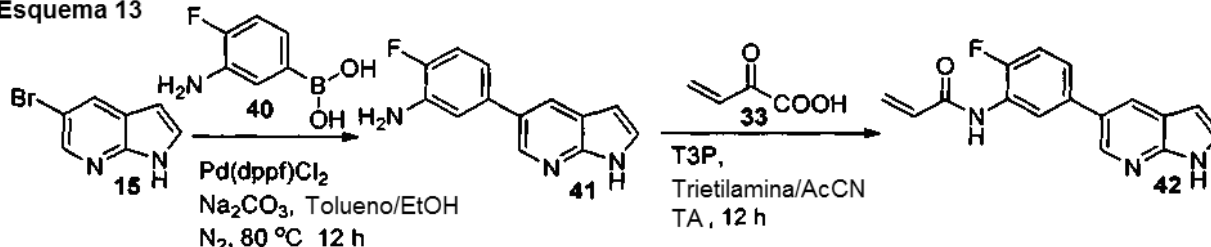
Una solución de 36 (200 mg, 0,819 mmol) y 37 (105,3 mg, 0,819 mmol) en DMF se añadió a carbonato de cesio (533,6 mg, 1,638 mmol). La reacción se purgó y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28,7 mg, 0,0409 mmol) a la reacción y se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno durante 10 min. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 38.

Una solución de 38 (50 mg, 0,237 mmol) y ácido acrílico 33 (17,14 mg, 0,237 mmol) en acetonitrilo se añadió a trietilamina (47,95 mg, 0,474 mmol). Se añadió T₃P (150,8 mg, 0,474 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanquecino 39. MS-ES+ 264,9, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,91 (d, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,84 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 13:

N-(2-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (42):

Esquema 13



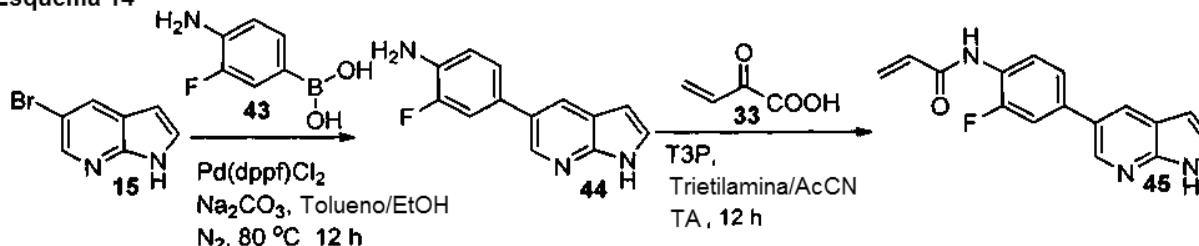
5 Una solución de 15 (100 mg, 0,510 mmol) y 40 (78,6 mg, 0,510 mmol) en tolueno/etanol (4:1) se añadió a carbonato de sodio (111,69 mg, 1,02 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min y se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,8 mg, 0,0255 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno durante 10 min. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche en condiciones de cierre hermético. La masa de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se pasó a través de un lecho de Celite y la fase orgánica se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto 41 se eluyó con un 30 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino.

15 Una solución de 41 (50 mg, 0,219 mmol) y ácido acrílico 33 (15,84 mg, 0,219 mmol) en acetonitrilo se añadió a trietilamina (44,35 mg, 0,438 mmol). Se añadió T₃P (139,3 mg, 0,438 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 40 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color pardo del compuesto 42. MS-ES+ 281,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 11,73 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,78 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 14:

N-(2-fluoro-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (45):

Esquema 14



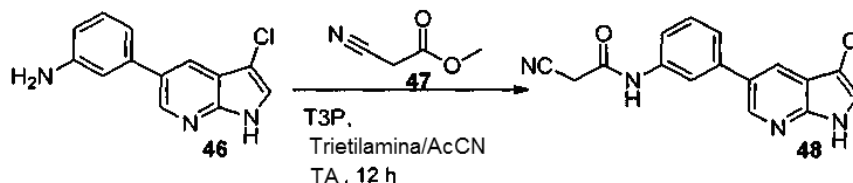
25 Una solución de 15 (100 mg, 0,510 mmol) y 43 (78,6 mg, 0,510 mmol) en tolueno/etanol (4:1) se añadió a carbonato de sodio (111,69 mg, 1,02 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,8 mg, 0,0255 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno durante 10 min. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche en condiciones de cierre hermético. La masa de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se pasó a través de un lecho de Celite y la fase orgánica se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto 44 se eluyó con un 30 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino.

35 Una solución de 44 (40 mg, 0,175 mmol) y ácido acrílico 33 (12,64 mg, 0,175 mmol) en acetonitrilo se añadió a trietilamina (35,41 mg, 0,35 mmol). Se añadió T₃P (111,3 mg, 0,35 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 40 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color pardo del compuesto 45. MS-ES+ 281,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆-d₆): 11,75 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,78 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 15:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2-cianoacetamida (48):

Esquema 15

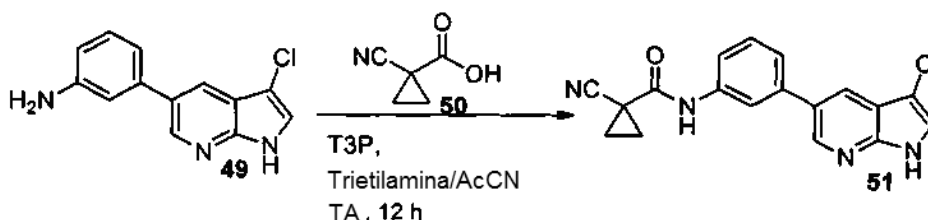


- 5 Una solución de 46 (50 mg, 0,2057 mmol) y 47 (17,48 mg, 0,2057 mmol) en acetonitrilo se añadió a trietil amina (41,69 mg, 0,4114 mmol). Se añadió T₃P (130,09 mg, 0,4114 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 48. MS-ES⁺ 311,2, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 48: 12,09 (s a, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,23 (s a, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 2H).
- 10

Ejemplo de referencia 16:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-1-cianociclopropano-carboxamida (51):

Esquema 16

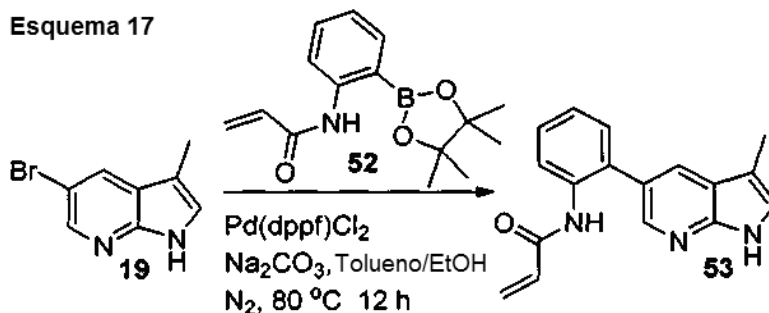


- 15 Una solución de 49 (50 mg, 0,2057 mmol) y 50 (22,8 mg, 0,2057 mmol) en acetonitrilo se añadió a trietilamina (41,69 mg, 0,4114 mmol). Se añadió T₃P (130,09 mg, 0,4114 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanquecino del compuesto 51. MS-ES⁺ 334,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 51: 12,08 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 5,55 (m, 4H).
- 20

Ejemplo de referencia 17:

N-(2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (53):

Esquema 17



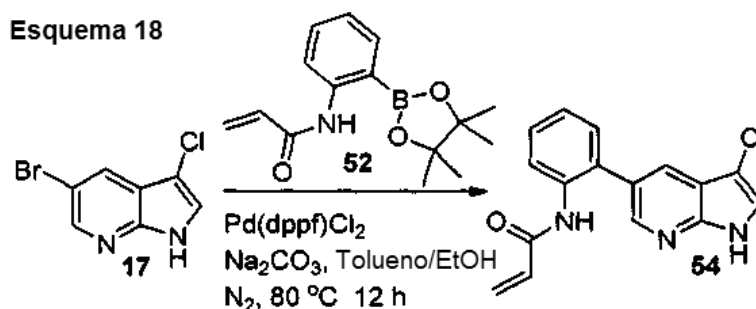
- 25 Una solución de 19 (100 mg, 0,434 mmol) y 52 (118,2 mg, 0,434 mmol) en tolueno/etanol (4:1) se añadió a carbonato de sodio (95,04 mg, 0,868 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,72 mg, 0,0217 mmol) a la reacción. La masa de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 80 °C en condiciones de cierre hermético durante una

noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanquecino del compuesto 53. MS-ES+ 277,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 53: 11,31 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (s a, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).

5

Ejemplo de referencia 18:

N-(2-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (54):

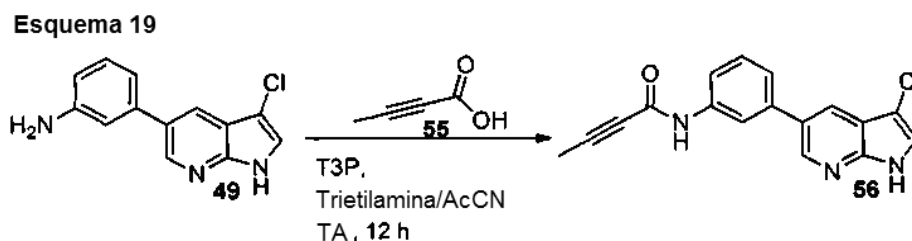


10 Una solución de 17 (100 mg, 0,476 mmol) y 52 (130,01 mg, 0,476 mmol) en tolueno/etanol (4:1) se añadió a carbonato de sodio (104,24 mg, 0,952 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (16,72 mg, 0,0238 mmol) a la reacción. La masa de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 80 °C en condiciones de cierre hermético durante una

15 noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanquecino del compuesto 54. MS-ES+ 297,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 54: 12,05 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,63 (d, 1H).

20 Ejemplo de referencia 19:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-inamida (56):



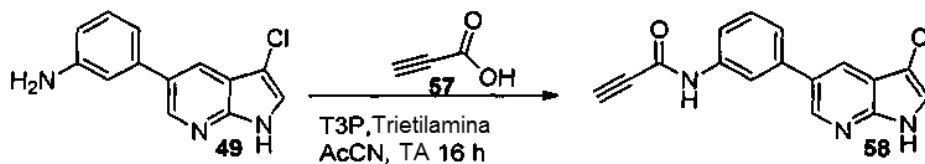
25 Una solución de 49 (25 mg, 0,102 mmol) y 55 (8,6 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a trietilamina (20,6 mg, 0,204 mmol). Se añadió T₃P (64,90 mg, 0,204 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un compuesto sólido de color amarillo pálido 56. MS-ES+ 309,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,09 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

30

Ejemplo de referencia 20:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)propiolamida (58):

Esquema 20

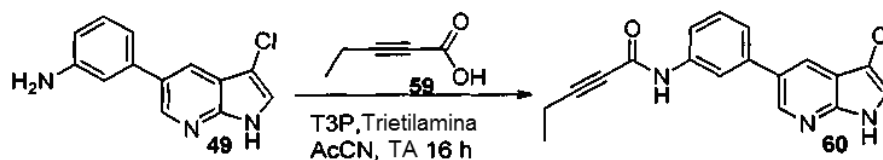


Una solución de 49 (25 mg, 0,102 mmol) y 57 (7,14 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a trietil amina (20,6 mg, 0,204 mmol). Se añadió T₃P (64,90 mg, 0,204 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 58. MS-ES+ 295,8, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 58: 12,11 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H) 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,45 (s, 1H).

10 Ejemplo de referencia 21:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-inamida (60):

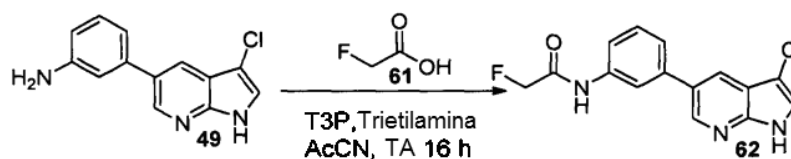
Esquema 21



Una solución de 49 (25 mg, 0,102 mmol) y 59 (9,86 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (20,6 mg, 0,204 mmol). Se añadió T₃P (64,90 mg, 0,204 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 60. MS-ES+ 323,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 60: 12,10 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

20 Ejemplo de referencia 22:

N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2-fluoroacetamida (62):

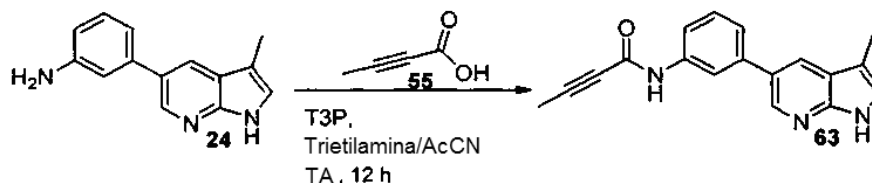


Una solución de 49 (25 mg, 0,102 mmol) y 61 (7,2 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (20,6 mg, 0,204 mmol). Se añadió T₃P (64,90 mg, 0,204 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 62. MS-ES+ 303,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 62: 12,09 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,96 (s, 1H).

25 Ejemplo de referencia 23:

N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-inamida (63):

Esquema 23

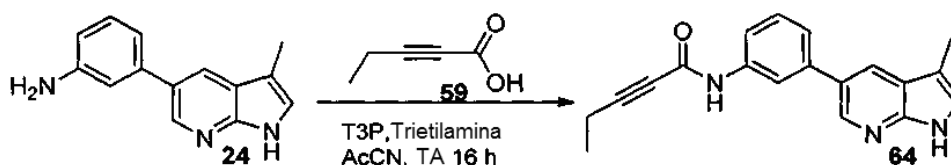


Una solución de 24 (25 mg, 0,112 mmol) y 55 (9,4 mg, 0,112 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (22,6 mg, 0,224 mmol). Se añadió T₃P (71,27 mg, 0,224 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 63. MS-ES+ 289,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 11,38 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

10 Ejemplo de referencia 24:

N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-inamida (64):

Esquema 24

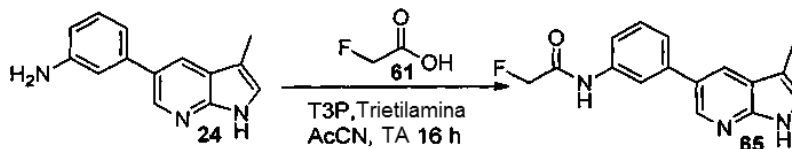


Una solución de 24 (25 mg, 0,112 mmol) y 59 (9,86 mg, 0,112 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (22,6 mg, 0,224 mmol). Se añadió T₃P (71,1 mg, 0,224 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 64. MS-ES+ 303,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 64: 11,37 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (s a, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (s a, 3H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 25:

2-fluoro-N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acetamida (65):

Esquema 25

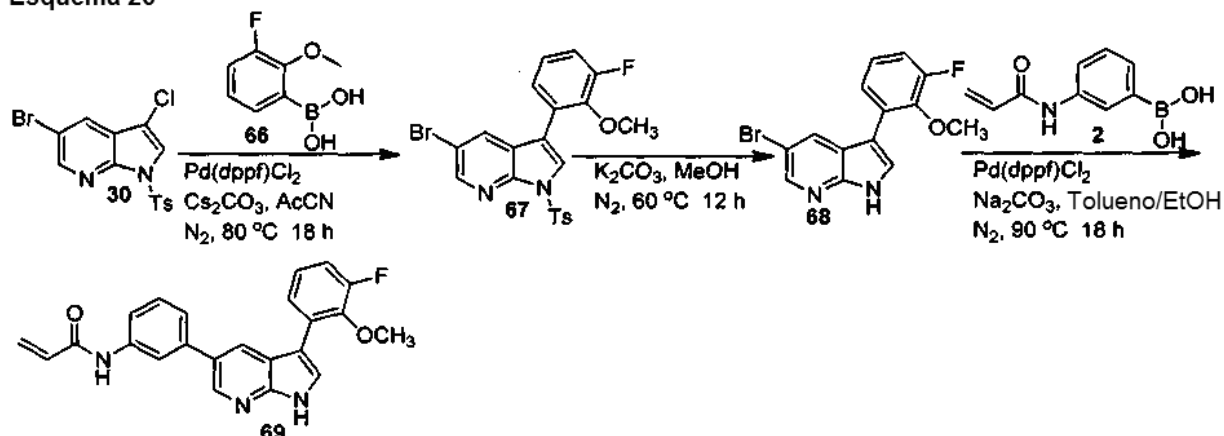


Una solución de 24 (25 mg, 0,112 mmol) y 61 (7,91 mg, 0,112 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (22,6 mg, 0,224 mmol). Se añadió T₃P (71,1 mg, 0,224 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de MeOH en cloroformo en forma de un compuesto sólido de color amarillo pálido. MS-ES+283,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 65: 11,36 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 2,30 (m, 3H).

Ejemplo 26:

N-(3-(3-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (69):

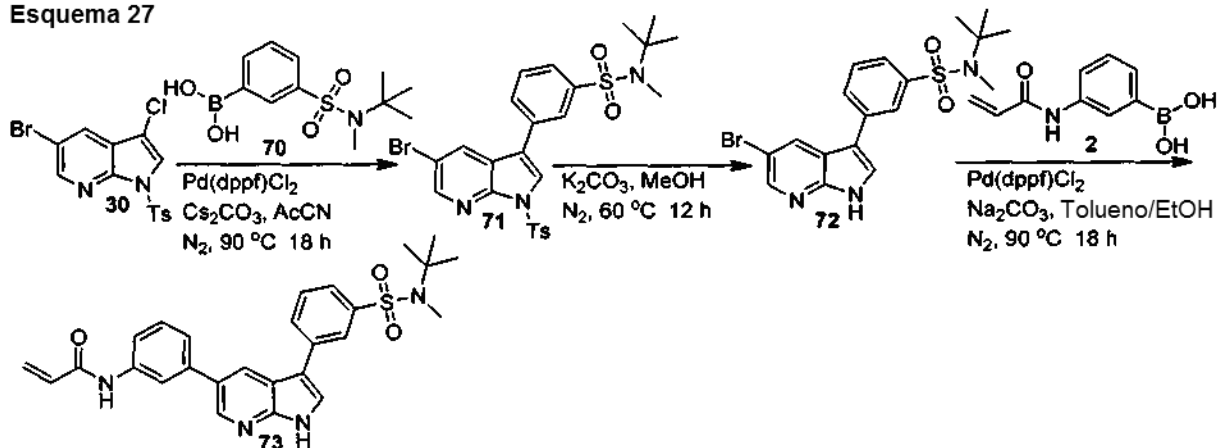
Esquema 26



- Una solución de 30 (200 mg, 0,418 mmol) y 66 (71,01 mg, 0,418 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (272,36 mg, 0,836 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,06 mg, 0,0209 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 67.
- Una solución de 67 (150 mg, 0,315 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (86,91 mg, 0,63 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color blanquecino 68.
- Una solución de 68 (100 mg, 0,3125 mmol) y 2 (71,01 mg, 0,312 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (68,21 mg, 0,623 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12,76 mg, 0,0156 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y a continuación se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto del título 69. MS-ES+ 388,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 69: 12,09 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).
- Ejemplo de referencia 27:

N-(3-(3-(3-(N-(terc-butil)-N-metilsulfamoil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (73):

Esquema 27



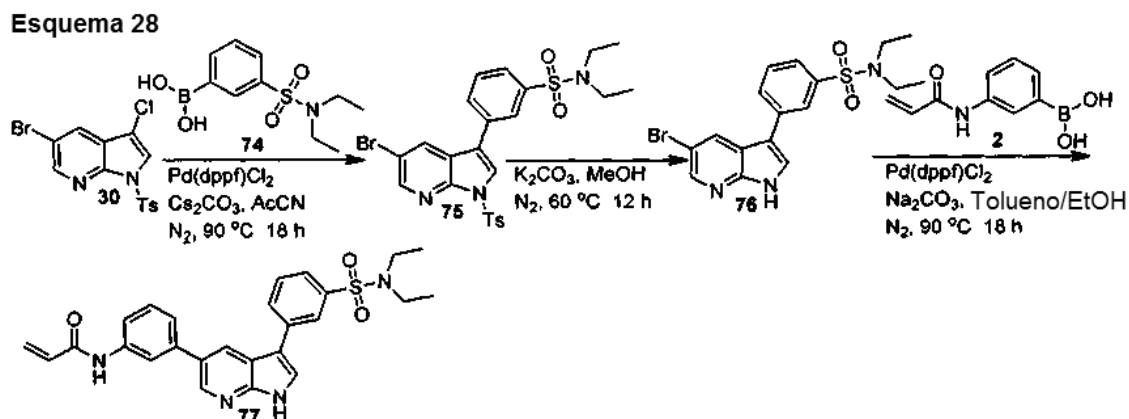
Una solución de 30 (150 mg, 0,313 mmol) y 70 (85,70 mg, 0,313 mmol) en acetonitrilo se añadió carbonato de cesio (205,36 mg, 0,627 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12,86 mg, 0,0156 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y a continuación se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 10 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 71.

Una solución de 71 (100 mg, 0,173 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (47,9 mg, 0,347 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color blanquecino 72.

Una solución de 72 (70 mg, 0,166 mmol) y el Compuesto 64 (27,3 mg, 0,166 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (35,02 mg, 0,332 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (6,6 mg, 0,0083 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 73. MS-ES+ 487,2, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 73: 9,12 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 28:

N-(3-(3-(N,N-dietilsulfamoyl)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-fenil)acrilamida (77):



Una solución de 30 (200 mg, 0,418 mmol) y 74 (107,46 mg, 0,418 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (272,36 mg, 0,836 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,06 mg, 0,0209 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 10 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 75.

Una solución de 75 (150 mg, 0,267 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (73,8 mmol, 0,534 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color blanquecino 76.

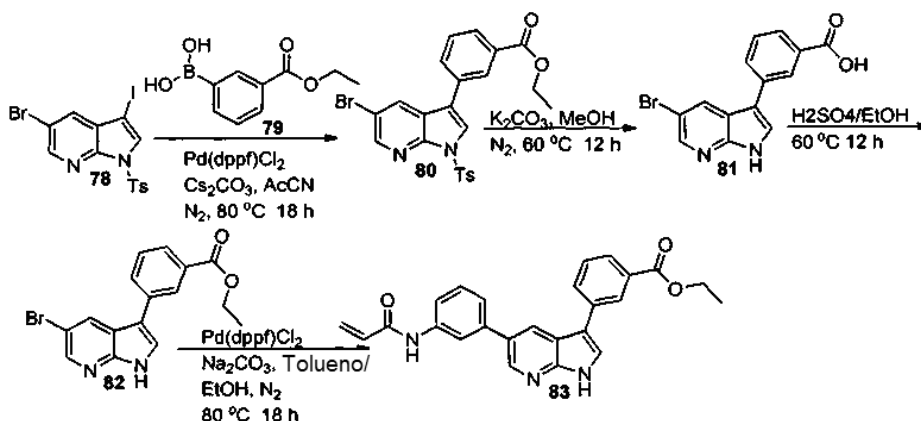
Una solución de 76 (100 mg, 0,245 mmol) y 2 (40,42 mg, 0,245 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió Na₂CO₃ (53,55 mg, 0,490 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (9,95 mg, 0,0122 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el

producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 77. MS-ES+ 423,09; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 77: 12,23 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 6,43 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 1,06 (m, 6H).

5

Ejemplo de referencia 29:

3-(5-(3-acrilamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (83):



Una solución de 78 (200 mg, 0,419 mmol) y 79 (81,3 mg, 0,419 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (0,838 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,0 mg, 0,0209 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 10 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 80.

Una solución de 80 (180 mg, 0,361 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (99,75 mg, 0,722 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color blanquecino 81.

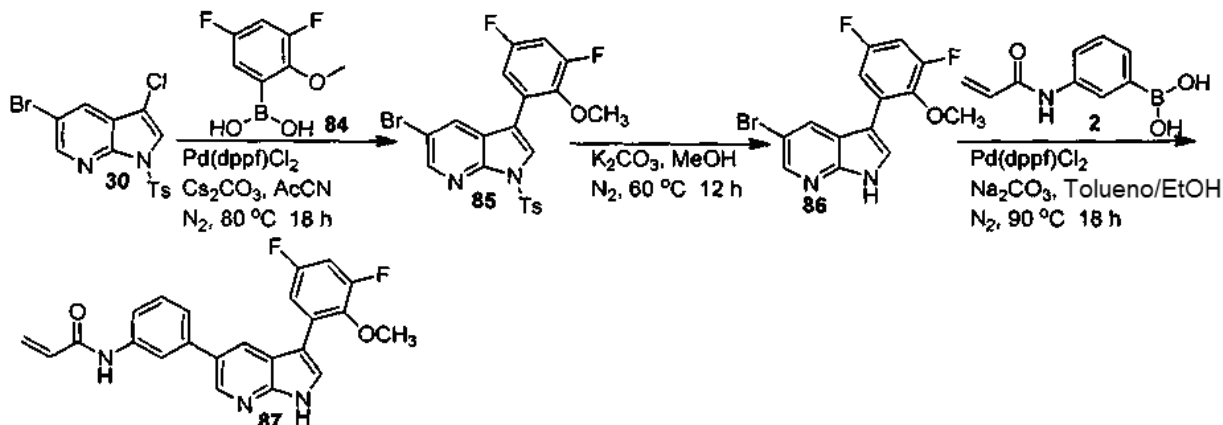
Una solución de 81 (120 mg, 0,379 mmol) se recogió en ácido sulfúrico en etanol. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color amarillo pálido 82.

Una solución de 82 (100 mg, 0,290 mmol) y 2 (55,5 mg, 0,290 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (60,9 mg, 0,580 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (11,8 mg, 0,0145 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un compuesto sólido de color amarillo pálido 83. (Rendimiento: 22 mg, 21 %). MS-ES+ 412,0, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 83: 12,15 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 1,35 (m, 3H).

Ejemplo 30:

N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (87):

Esquema 30



Una solución de 30 (200 mg, 0,418 mmol) y 84 (78,60 mg, 0,418 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (272,36 mg, 0,836 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,06 mg, 0,0209 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, a continuación se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un compuesto sólido de color blanquecino 85.

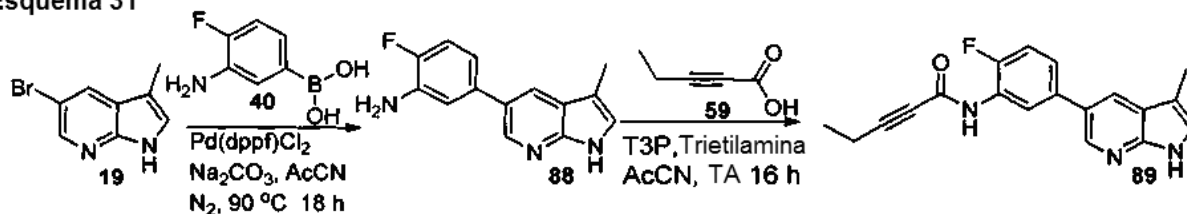
Una solución de 85 (150 mg, 0,304 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (83,9 mg, 0,608 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el compuesto sólido de color blanquecino 86.

Una solución de 86 (80 mg, 0,236 mmol) y 2 (38,9 mg, 0,236 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (51,79 mg, 0,473 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (9,6 mg, 0,0118) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1 % de metanol en diclorometano en forma de un compuesto sólido de color amarillo pálido 87. MS-ES+ 406,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 87: 12,21 (s, 1H), 10,24 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,60 (s, 3H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 31:

N-(2-fluoro-5-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-inamida (89):

Esquema 31



Una solución de 19 (205,4 mg, 0,909 mmol) y 40 (150 mg, 0,909 mmol) en tolueno/etanol (4 ml: 1 ml) se añadió a carbonato de sodio (190,8 mg, 1,818 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (37,1 mg, 0,0454 mmol) a la reacción, que se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, a continuación se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 50 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 88.

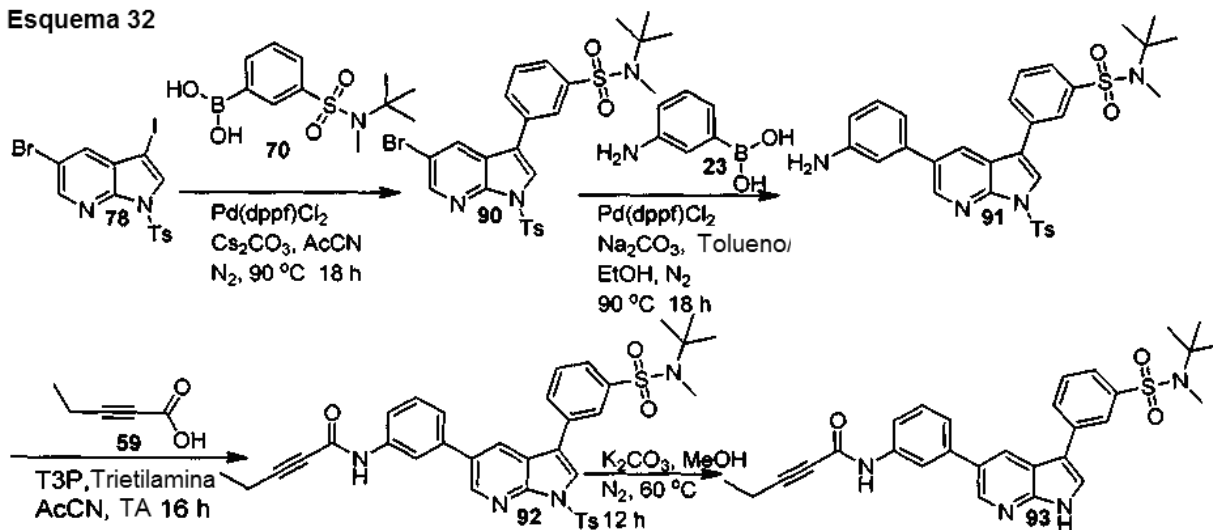
Una solución de 88 (50 mg, 0,207 mmol) y 59 (20,03 mg, 0,207 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina

(41,9 mg, 0,414 mmol). Se añadió T₃P (131,7 mg, 0,414 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un compuesto sólido de color amarillo pálido 89. MS-ES+ 321,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (s a, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 32:

N-(3-(3-(3-(N-(terc-butil)-N-metilsulfamoil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-inamida (92):

Esquema 32



Una solución de 78 (150 mg, 0,313 mmol) y 70 (85,70 mg, 0,313 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (205,36 mg, 0,627 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12,86 mg, 0,0156 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 10 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 90.

Una solución de 90 (150 mg, 0,260 mmol) y 23 (44,4 mg, 0,260 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (54,6 mg, 0,520 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (10,6 mg, 0,013 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido 91.

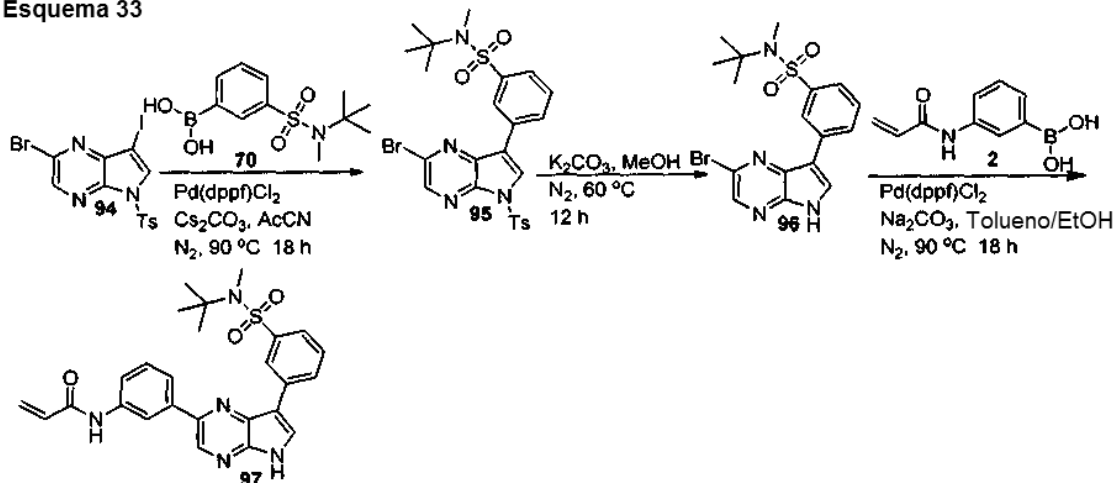
Una solución de 91 (70 mg, 0,119 mmol) y 59 (13,9 mg, 0,142 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (24,9 mg, 0,238 mmol). Se añadió T₃P (78,0 mg, 0,238 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 92.

Una solución de 92 (60 mg, 0,089 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (24,5 mg, 0,178 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 93. MS-ES+ 515,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 9,26 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,22 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 33:

N-(3-(7-(3-(N-(terc-butil)-N-metilsulfamoil)fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-il)fenil)acrilamida (97):

Esquema 33



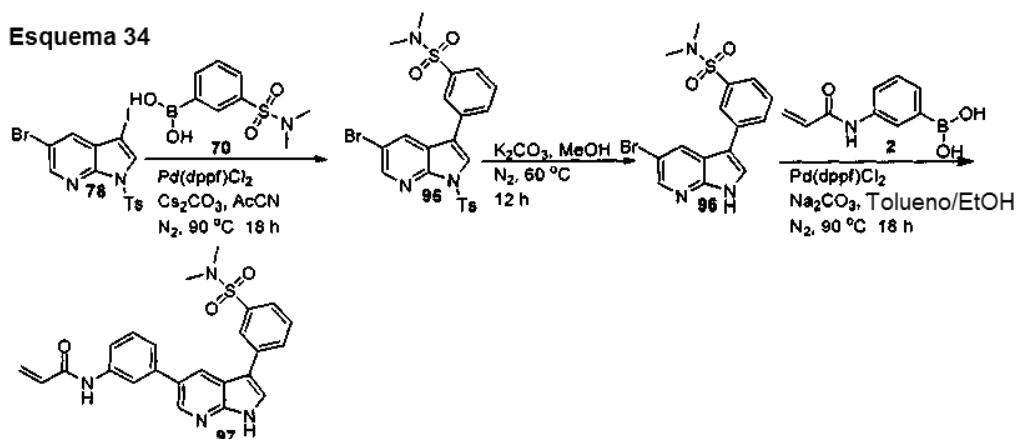
Una solución de 94 (200 mg, 0,419 mmol) y 70 (113,5 mg, 0,419 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (274,8 mg, 0,838 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,1 mg, 0,020 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 10 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 95.

Una solución de 95 (140 mg, 0,243 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (67,068 mg, 0,486 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 96.

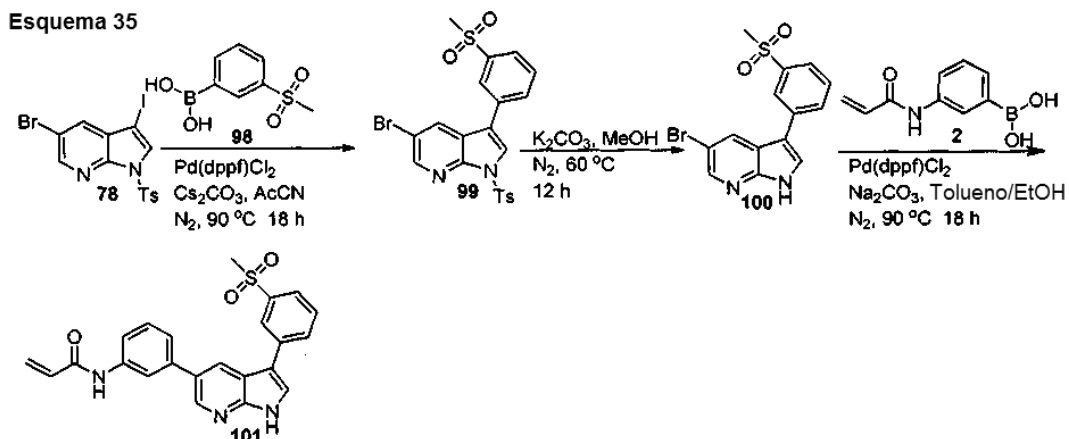
Una solución de 96 (80 mg, 0,189 mmol) y 2 (36,2 mg, 0,189 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (39,6 mg, 0,378 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (7,7 mg, 0,009 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido 97. MS-ES⁺ 488,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 97: 12,54 (s a, 1H), 10,27 (s a, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,29 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 34:

N-(3-(3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (97):



- Una solución de 78 (200 mg, 0,419 mmol) y 70 (96,05 mg, 0,419 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (274,8 mg, 0,838 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,1 mg, 0,0201 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 10 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 95.
- Una solución de 95 (180 mg, 0,337 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (93,0 mg, 0,674 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 96.
- Una solución de 96 (100 mg, 0,263 mmol) y 2 (50,3 mg, 0,263 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (55,2 mg, 0,526 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (10,7 mg, 0,0132 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido 97. MS-ES+ 445,01; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 97: 12,24 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 2,68 (s, 6H).
- Ejemplo de referencia 35:
N-(3-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (101):



Una solución de 78 (200 mg, 0,419 mmol) y 98 (83,8 mg, 0,419 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de cesio (275,0 mg, 0,8396 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió

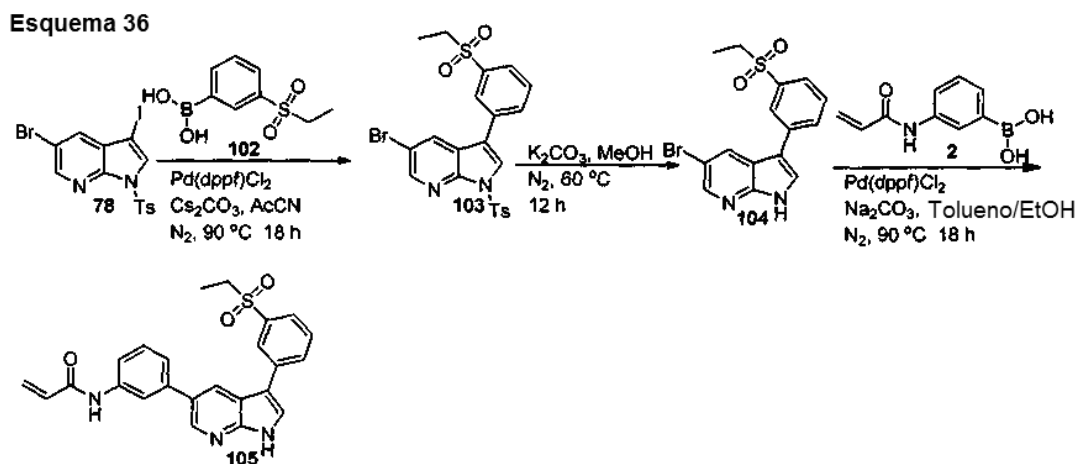
Pd(dppf)Cl₂ (17,1 mg, 0,0209 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 99.

Una solución de 99 (190 mg, 0,3759 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (155,8 mg, 1,127 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 100.

Una solución de 100 (100 mg, 0,2849 mmol) y 2 (54,4 mg, 0,2849 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (60,3 mg, 0,5698 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (11,6 mg, 0,01424 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido 101. MS-ES+ 417,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,26 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H).

Ejemplo de referencia 36:

N-(3-(3-(3-(etilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (105):



Una solución de 78 (200 mg, 0,4192 mmol) y 102 (89,7 mg, 0,4192 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (274, 9 mg, 0,8384 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,1 mg, 0,0209 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 103.

Una solución de 103 (170 mg, 0,3273 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (135,7 mg, 0,9819 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 104.

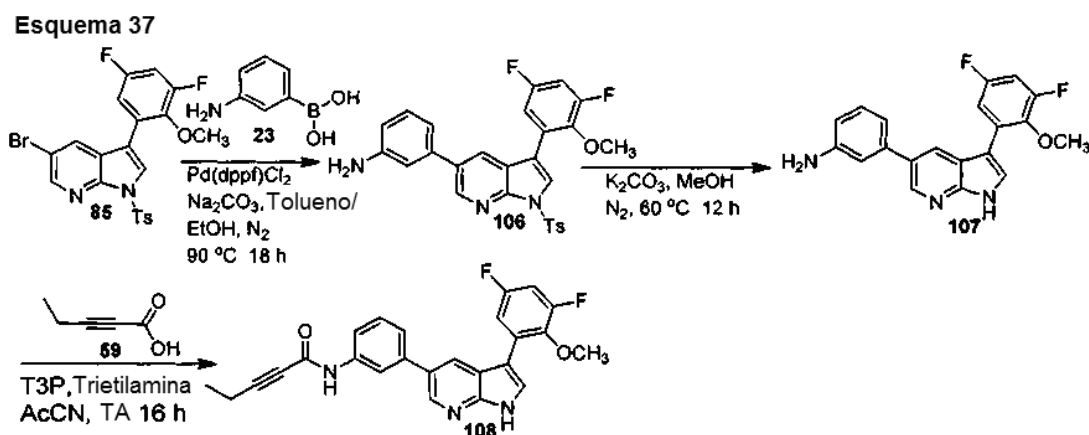
Una solución de 104 (100 mg, 0,2737 mmol) y 2 (52,2 mg, 0,2737 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na₂CO₃ (58,0 mg, 0,5474 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (11,1 mg, 0,0136 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el

producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido 105. MS-ES+ 432,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,22 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 1,14 (m, 3H).

5

Ejemplo de referencia 37:

N-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)pent-2-inamida (108):



Una solución de 85 (400 mg, 0,813 mmol) y 23 (140,6 mg, 0,813 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (274,9 mg, 0,8384 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (33,1 mg, 0,040 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 106.

15

20

Una solución de 106 (250 mg, 0,594 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (162,84 mg, 1,18 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se valoró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 107.

25

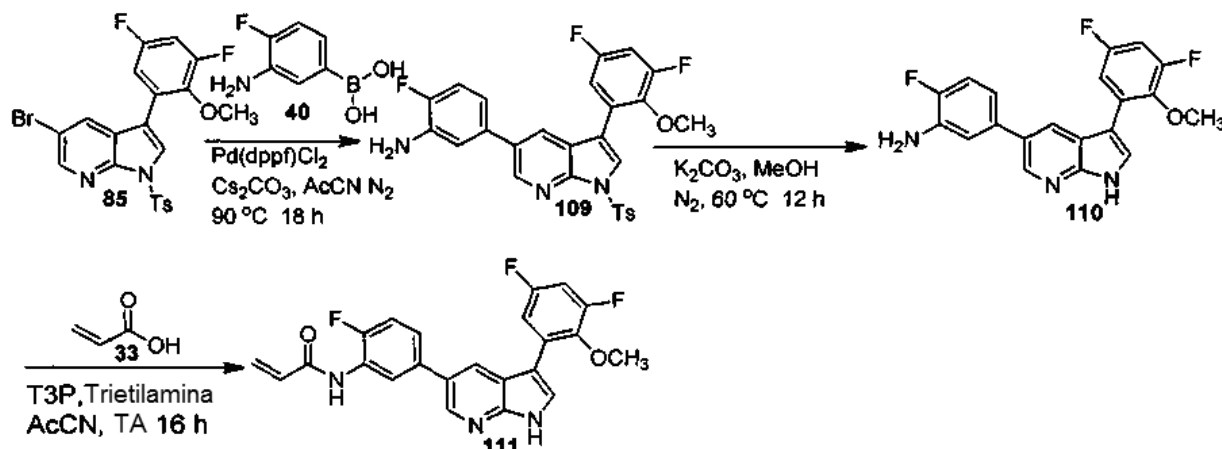
30

Una solución de 107 (100 mg, 0,284 mmol) y 59 (26,7 mg, 0,284 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (57 mg, 0,568 mmol). Se añadió T₃P (186,3 mg, 0,568 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 108. MS-ES+ 432,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,12 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 1,14 (m, 3H).

Ejemplo 38:

N-(5-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)acrilamida (111):

Esquema 38

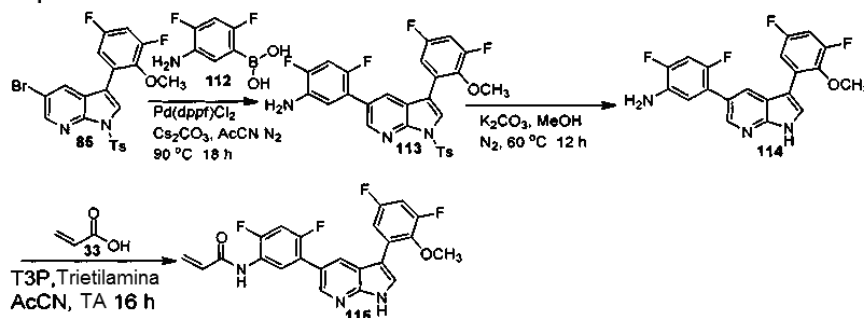


- Una solución de 85 (150 mg, 0,306 mmol) y 40 (47 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (200 mg, 0,612 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,0153 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y a continuación se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 109.
- Una solución de 109 (120 mg, 0,229 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (62 mg, 0,458 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 110.
- Una solución de 110 (80 mg, 0,216 mmol) y ácido acrílico 33 (15,3 mg, 0,216 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (45,79 mg, 0,432 mmol). Se añadió T₃P (141,6 mg, 0,432 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 111. MS-ES+ 424,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,22 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,61(s, 3H).

Ejemplo 39:

- 25 N-(5-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2,4-difluorofenil)acrilamida (115):

Esquema 39



- Una solución de 85 (150 mg, 0,306 mmol) y 112 (64 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (200 mg, 0,612 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,0153 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en

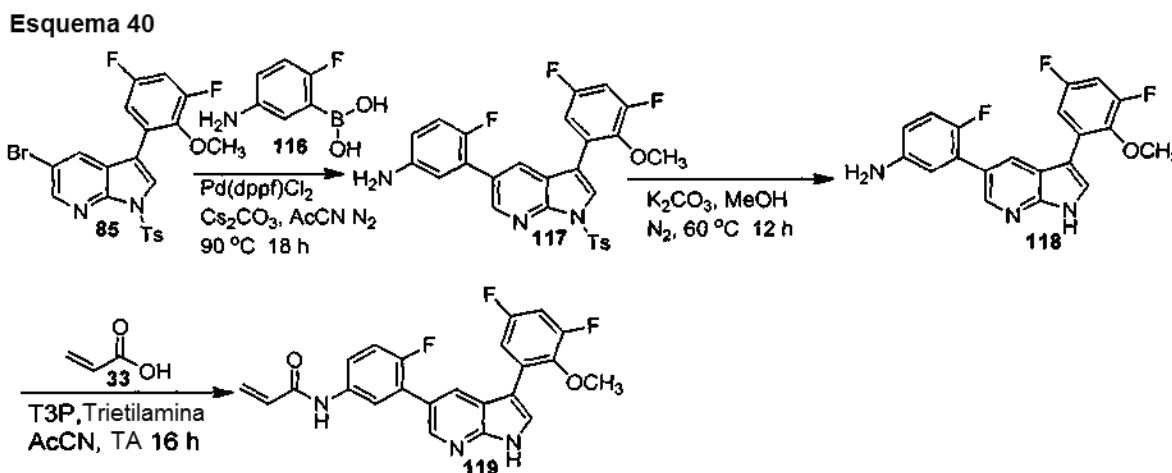
bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 113.

Una solución de 113 (130 mg, 0,240 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (65 mg, 0,48 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 114.

Una solución de 114 (80 mg, 0,2066 mmol) y ácido acrílico 33 (20 mg, 0,289 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (41 mg, 0,4132 mmol). Se añadió T₃P (131 mg, 0,4132 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 115. MS-ES+ 442,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,28 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 40:

N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)acrilamida (119):



Una solución de 85 (150 mg, 0,3060 mmol) y 116 (0,306 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (200 mg, 0,612 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,0153 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 117.

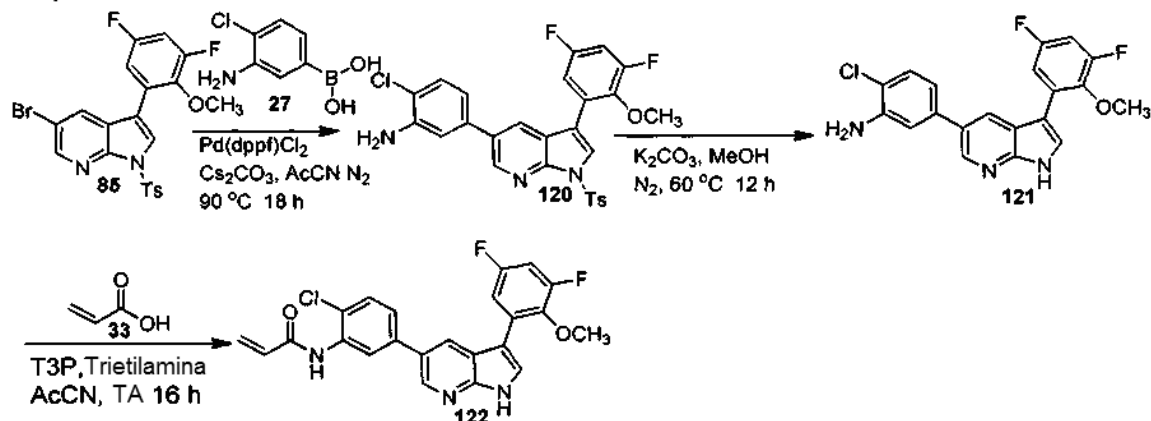
Una solución de 117 (125 mg, 0,229 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (62 mg, 0,428 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 118.

Una solución de 118 (80 mg, 0,216 mmol) y ácido acrílico 33 (21 mg, 0,302 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (43 mg, 0,432 mmol). Se añadió T₃P (131 mg, 0,432 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 119. MS-ES+ 424,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,28 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 41:

N-(2-cloro-5-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (122):

Esquema 41

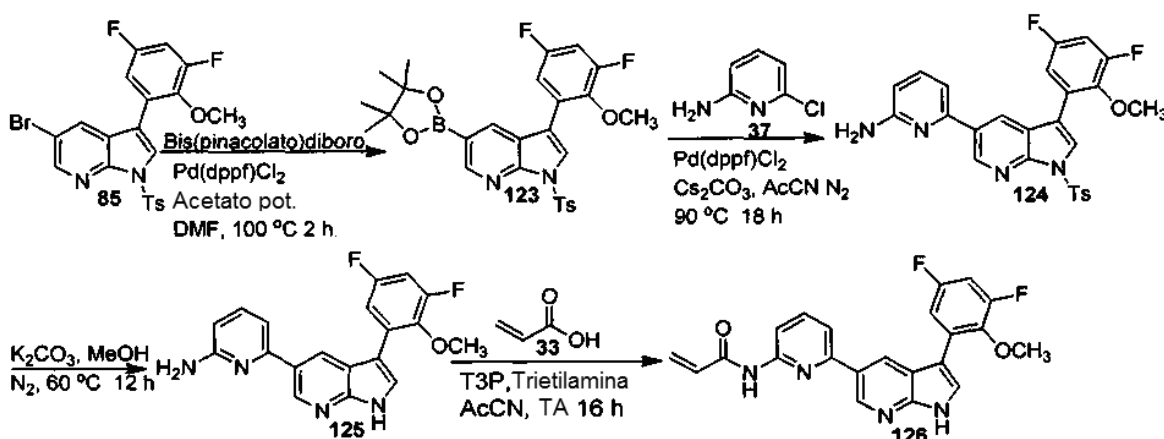


- Una solución de 85 (150 mg, 0,306 mmol) y 27 (52 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (200 mg, 0,612 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,0153 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min y se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 120.
- Una solución de 120 (120 mg, 0,222 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (60 mg, 0,444 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 121.
- Una solución de 121 (80 mg, 0,207 mmol) y ácido acrílico 33 (17,7 mg, 0,249 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (43,8 mg, 0,414 mmol). Se añadió T₃P (135,7 mg, 0,414 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 122. MS-ES+ 440,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 12,24 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H).

Ejemplo 42:

- 25 N-(6-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)acrilamida (126):

Esquema 42



A una solución en agitación de 85 (250 mg, 0,508 mmol) en DMF se añadió bis(pinacolato)diboro (257,9 mg, 1,016

mmol). Se añadió acetato de potasio (99,6 mg, 1,016 mmol) y la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17,8 mg, 0,023 mmol) y se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se enfrió y se diluyó con cloroformo, y se filtró a través de un lecho de Celite.

5 La fase orgánica se lavó con agua fría (2 x 50 ml) seguido de solución salina saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color negro 123. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Una solución de 123 (250 mg, 0,46 mmol) y 37 (65 mg, 0,509 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (301,1 mg, 0,92 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,023 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 124.

10

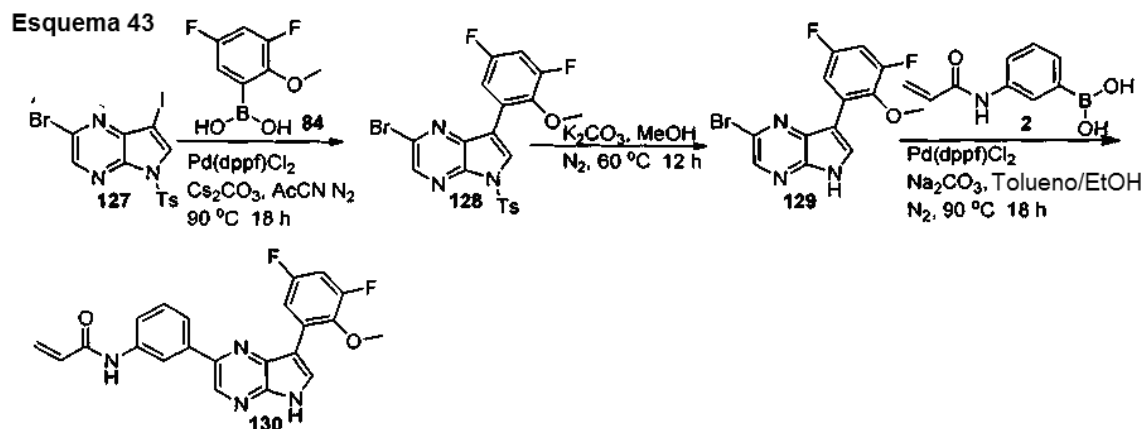
15 Una solución de 124 (100 mg, 0,198 mmol) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió a carbonato de potasio (54,7 mg, 0,396 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 125.

20 Una solución de 125 (60 mg, 0,142 mmol) y ácido acrílico 33 (14,1 mg) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a trietilamina (30,38 mg, 0,284 mmol). Se añadió T₃P (93,102 mg, 0,284 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a ta, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 1,5 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido 126. MS-ES+ 407,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 126: 12,24 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,31 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H).

25

Ejemplo de referencia 43:

30 N-(3-(7-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-fenil)acrilamida (130):



Una solución de 127 (200 mg, 0,4184 mmol) y 84 (78,6 mg, 0,4184 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (274,4 mg, 0,8363 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (17,0 mg, 0,02092 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanquecino 128.

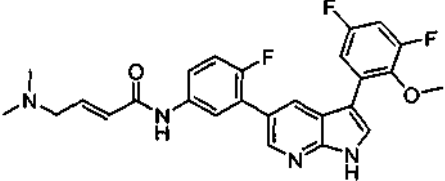
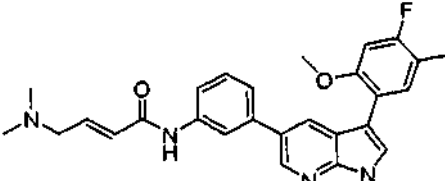
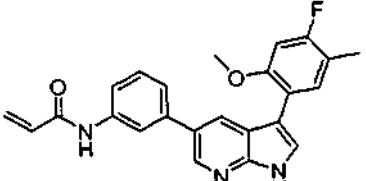
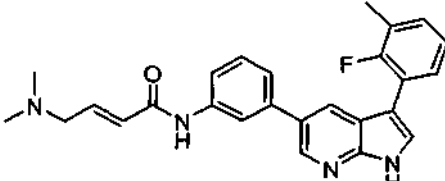
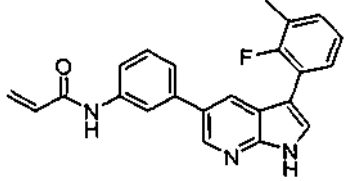
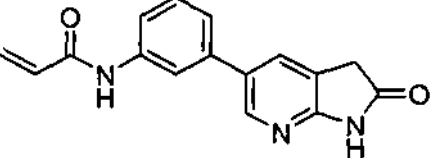
35

40 Una solución de 128 (100 mg, 0,294 mmol) en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (81,1 mg, 0,588 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se retiró por completo por destilación. A continuación se añadió agua a los restos de la reacción. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanquecino 129.

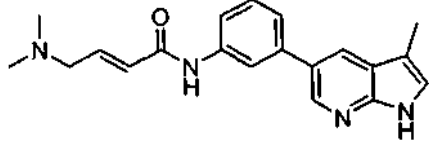
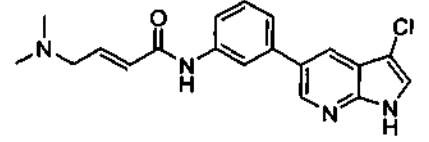
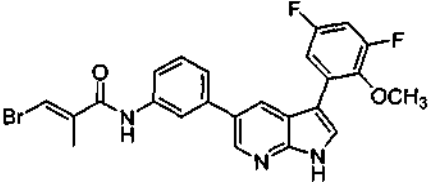
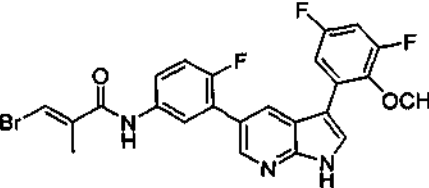
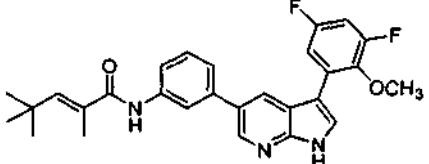
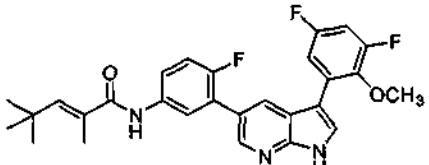
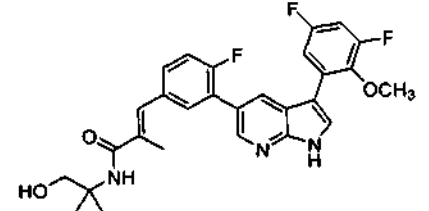
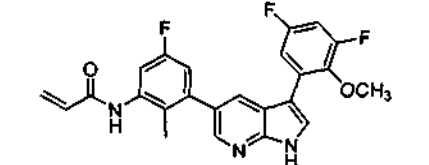
Una solución de 129 (60 mg, 0,235 mmol) y 2 (33,7 mg, 0,235 mmol) en tolueno y etanol (4:1 ml) se añadió a Na_2CO_3 (50,29 mg, 0,47 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,5 mg, 0,01175 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min, se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche, se permitió que se enfriara a ta, y a continuación se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 3 % de metanol en diclorometano en forma de un sólido de color amarillo pálido 130. MS-ES+; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) 130: 12,60 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H).

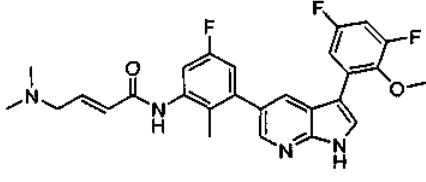
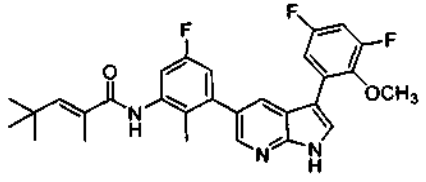
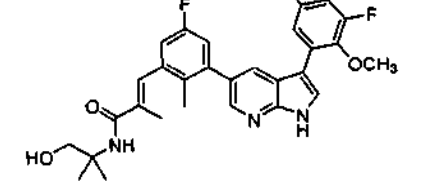
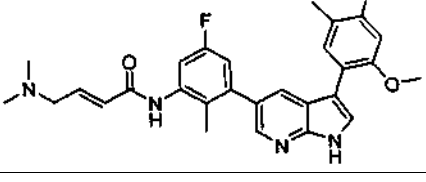
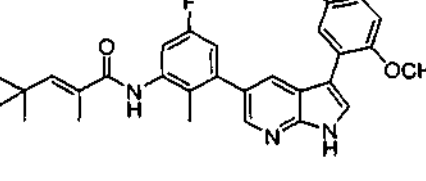
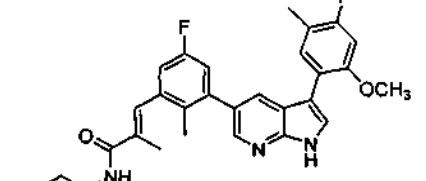
5

Tabla 1B: Lista de EJEMPLOS DE REFERENCIA:

| Ej. N.º | Estructura | Nombre | *P.M. |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 133 |  | (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida | 481,20 |
| 138 |  | (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida | 458,3 |
| 140 |  | N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida | 402,1 |
| 145 |  | (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(2-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida | 428,1 |
| 148 |  | N-(3-(3-(2-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida | 372,1 |
| 150 |  | N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida | 279,29 |

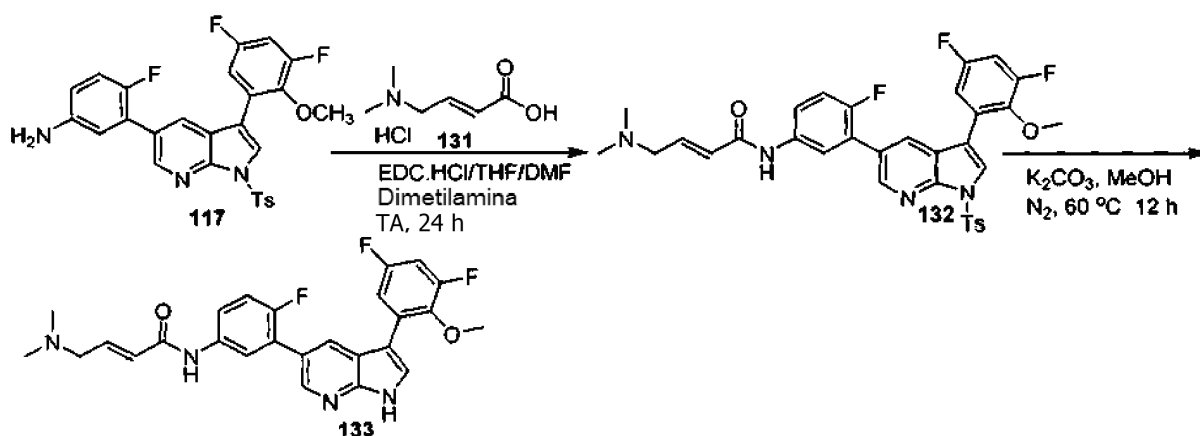
10

| Ej. N.º | Estructura | Nombre | *P.M. |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 152 |  | (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida | 334,9 |
| 153 |  | (E)-N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida | 354,8 |
| 155 |  | (E)-3-bromo-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2-metilacrilamida | 498,20 |
| 156 |  | (E)-3-bromo-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metilacrilamida | 515,20 |
| 158 |  | (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida | 486,19 |
| 159 |  | (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida | 504,18 |
| 164 |  | (E)-3-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida | 486,19 |
| 168 |  | N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-fluoro-2-metilfenil)acrilamida | 436,0 |

| Ej. N.º | Estructura | Nombre | *P.M. |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 169 |  | (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida | 494,19 |
| 170 |  | (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida | 507,55 |
| 171 |  | (E)-3-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida | 523,55 |
| 172 |  | (E)-4-(dimetilamino)-N-(5-fluoro-3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilfenil)but-2-enamida | 490,54 |
| 173 |  | (E)-N-(5-fluoro-3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilfenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida | 503,58 |
| 174 |  | (E)-3-(5-fluoro-3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilfenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida | 519,58 |

Ejemplo de referencia 133:

(E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (133):

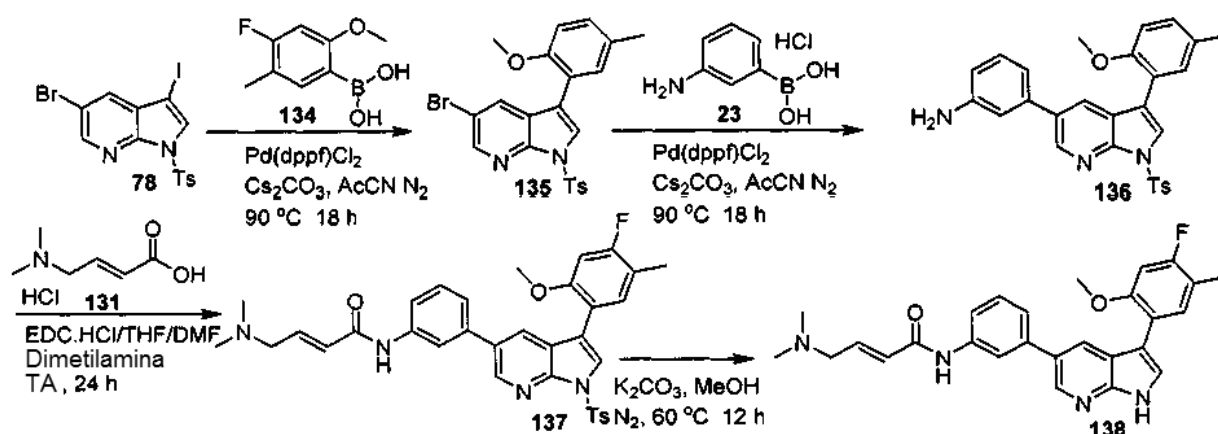


Una solución de 117 (100 mg, 0,194 mmol) se disolvió en THF/DMF y se añadió dimetilamina (31,2 mg, 0,3885 mmol), y se añadieron EDC.HCl (0,3883 mmol) e hidrocloreto de ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico 131 (64,07 mg, 0,3883 mmol) a la reacción y se agitaron a TA durante una noche. Después de la finalización de la reacción, se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de metanol en cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto en bruto 132. El compuesto en bruto 132 se purificó a través de alúmina neutra y el compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color medio blanco.

Una solución del compuesto 132 (90 mg, 0,246 mmol) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (68,05 mg, 0,493 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de alúmina neutra. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color medio blanco (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida 133. MS-ES+ 481,20, RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 133: 12,29 (s, 1H), 10,44 (s, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,74 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 138:

(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida (138):



Una solución de ácido (4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)borónico (100 mg, 0,5434 mmol) 134 y 5-bromo-3-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina 78 (259,23 mg, 0,5434 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (356,4 mg, 1,86 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min y se añadió Pd(dppf)Cl₂ (22,17 mg, 0,0217 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el compuesto en bruto 135. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo

en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 5-bromo-3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridina 135.

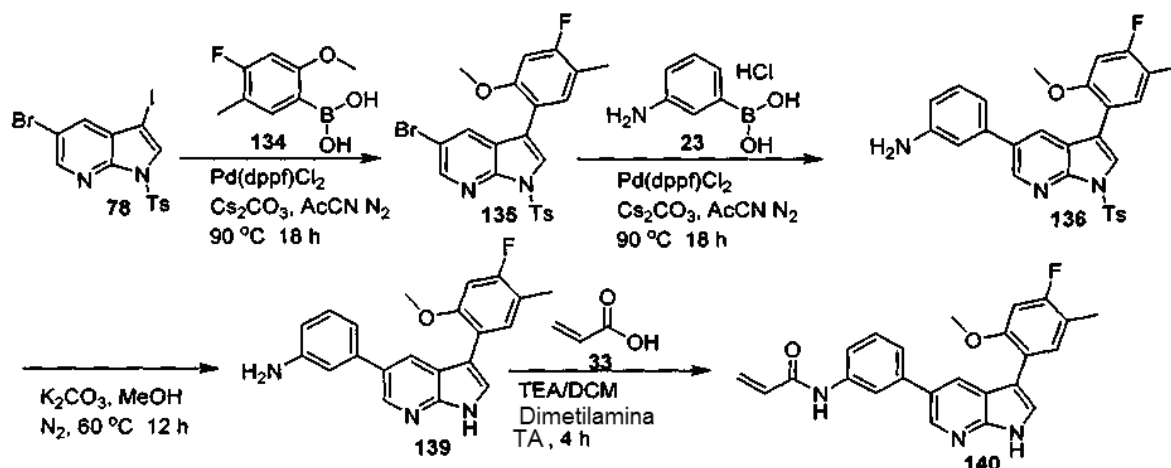
Una solución de 5-bromo-3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridina 135 (250 mg, 0,5122 mmol) y 23 (145,9 mg, 0,655 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (336,03 mg, 1,024 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min y se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,8 mg, 0,02561 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el compuesto en bruto 136. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)anilina 136.

Una solución de 136 (100 mg, 0,198 mmol) se disolvió en THF/DMF y se añadió dietil amina (31,7 mg, 0,396 mmol). Se añadieron EDC.HCl (61,5 mg, 0,396 mmol) e hidrocioruro de ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico 131 (65,34 mg, 0,396 mmol) a la reacción y se agitó a TA durante una noche. Después de la finalización de la reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de metanol en cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de alúmina neutra, y el compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco medio (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida 137.

Una solución de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida 137 (60 mg, 0,098 mmol) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (54,10 mg, 0,392 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de alúmina neutra. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco medio (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida 138. MS-ES+ 458,3, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 11,89 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,23 (d, 3H), 2,18 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 140:

N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (140):



Una solución de 134 (100 mg, 0,5434 mmol) y 78 (259,23 mg, 0,5434 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (356,4 mg, 1,86 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (22,17 mg, 0,0217 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 135.

Una solución de 135 (250 mg, 0,5122 mmol) y 23 (145,9 mg, 0,655 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (336,03 mg, 1,024 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,8 mg, 0,02561 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante

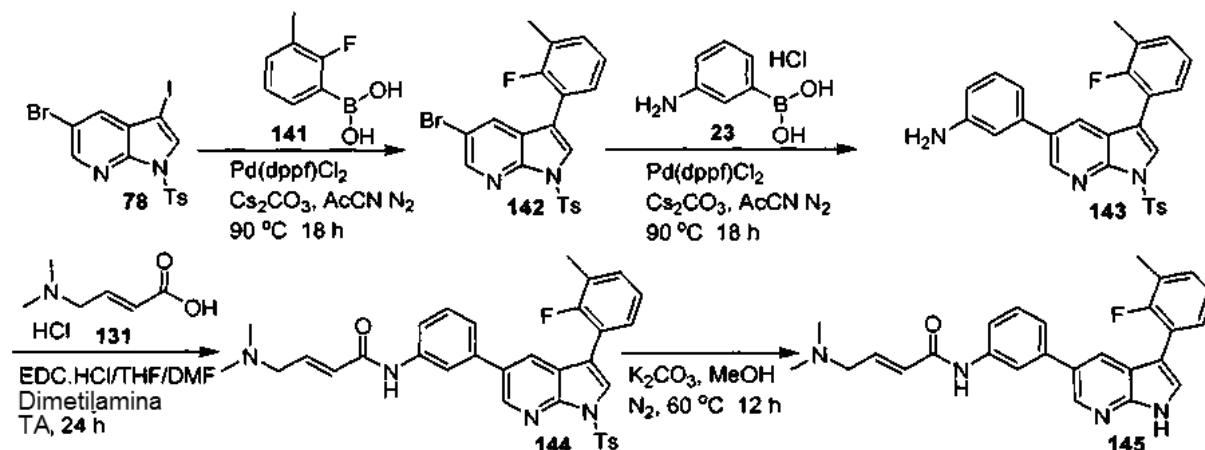
otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 136.

Una solución de 136 (120 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) se añadió a carbonato de potasio (80 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de alúmina neutra. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco medio N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida 139.

Una solución de 139 (60 mg, 0,17 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietil amina (24,03 mg, 0,238 mmol) a la masa de reacción y se mantuvo en agitación. Se añadió gota a gota a cloruro de acrilóilo (22,1 mg, 0,221 mmol) a la masa de reacción y se mantuvo en agitación durante 4 h. Después de la finalización la reacción se interrumpió con agua y la fase orgánica se separó la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de gel de sílice de malla 100-200 eluyendo el compuesto con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida 140. MS-ES+ 402,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 140: 11,89 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 145:

N-(3-(3-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (145):



Una solución de 78 (500 mg, 1,048 mmol) y ácido (2-fluoro-3-metilfenil)borónico 141 (0,163 mg, 1,048 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (687,4 mg, 2,096 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (42,7 mg, 0,0524 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un compuesto sólido de color blanco medio 142.

Una solución de 142 (500 mg, 1,091 mmol) y 23 (310,9 mg, 1,419 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (715,04 mg, 2,18 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (44,5 mg, 0,0545 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 143.

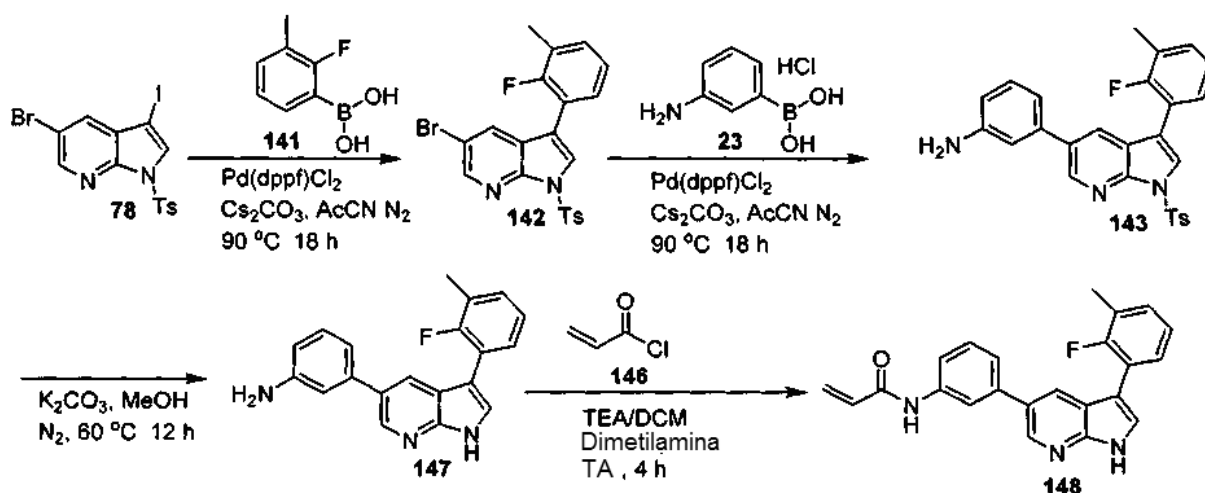
Una solución de 143 (200 mg, 0,424 mmol) se disolvió en THF/DMF y se añadió dietil amina (67,8 mg, 0,848 mmol).

Se añadieron EDC.HCl (131,44 mg, 0,848 mmol) y 131 (139,9 mg, 0,848 mmol) a la reacción y se agitó a TA durante una noche. Después de que se completara, la reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de metanol en cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de alúmina neutra, y el compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un compuesto de color blanco medio 144.

Una solución de 144 (100 mg, 0,171 mmol) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (47,4 mg, 0,343 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de alúmina neutra. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco medio (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-(2-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida 145. MS-ES+ 428,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 12,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,17 (m, 2H) 7,08 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 148:

N-(3-(3-(2-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (148):



Una solución de 78 (500 mg, 1,048 mmol) y 141 (0,163 mg, 1,048 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (687,4 mg, 2,096 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (42,7 mg, 0,0524 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 143.

Una solución de 142 (500 mg, 1,091 mmol) y 23 (310,9 mg, 1,419 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (715,04 mg, 2,18 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (44,5 mg, 0,05455 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 143.

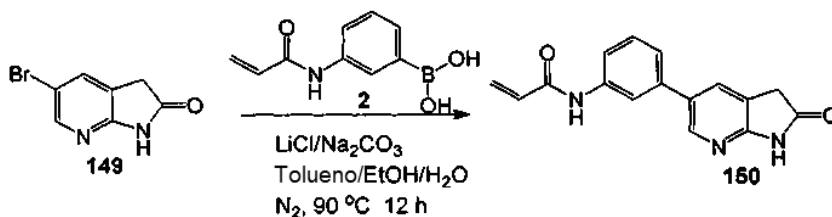
Una solución de 143 (200 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió a carbonato de potasio (100 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio 147.

Una solución de compuesto 147 (100 mg, 0,3153 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietil amina (44,9 mg, 0,4414 mmol) a la masa de reacción y se mantuvo en agitación. Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (40,9 mg, 0,4099 mmol) a la masa de reacción y se mantuvo en agitación durante 4 h. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con agua y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de

nuevo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de gel de sílice de malla 100-200 eluyendo el compuesto con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco N-(3-(3-(2-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida 148. MS-ES+ 280, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 12,12 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 150:

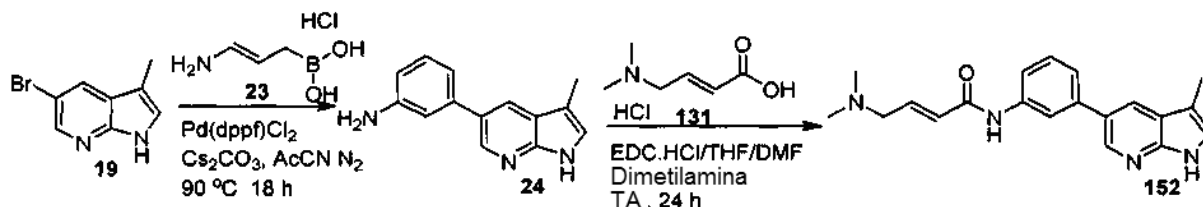
N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida (150):



Una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona 149 (100 mg, 0,4673 mmol) y ácido (3-acrilamidofenil)borónico 64 (98,55 mg, 0,514 mmol) en tolueno/etanol/agua se añadió a carbonato de sodio (198 mg, 1,8692 mmol). Se añadió cloruro de litio (59,3 mg, 1,40 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (19,03 mg, 0,0233 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acrilamida 150. MS-ES+ 338,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 11,09 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,63 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 152:

(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida (152):

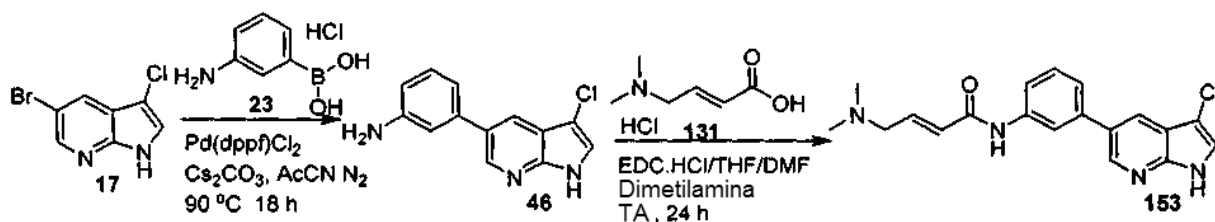


Una solución de 5-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 19 (100 mg, 0,4139 mmol) y 23 (124,5 mg, 0,5687 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (310,1 mg, 0,9478 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (16,88 mg, 0,0206 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)anilina 24.

Una solución de 3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)anilina 24 (100 mg, 0,449 mmol) se disolvió en THF/DMF y se añadió dietil amina (71,46 mg, 0,89 mmol). Se añadió EDC.HCl (139,19 mg, 0,89 mmol) a la reacción y a continuación se añadió ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico 131 (103,8 mg, 0,6292 mmol) a la reacción y se agitó a TA durante una noche. Después de la finalización la reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de metanol en cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de alúmina neutra. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco medio (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)but-2-enamida 152. MS-ES+ 334,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 11,35 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 51:

(E)-N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (153):

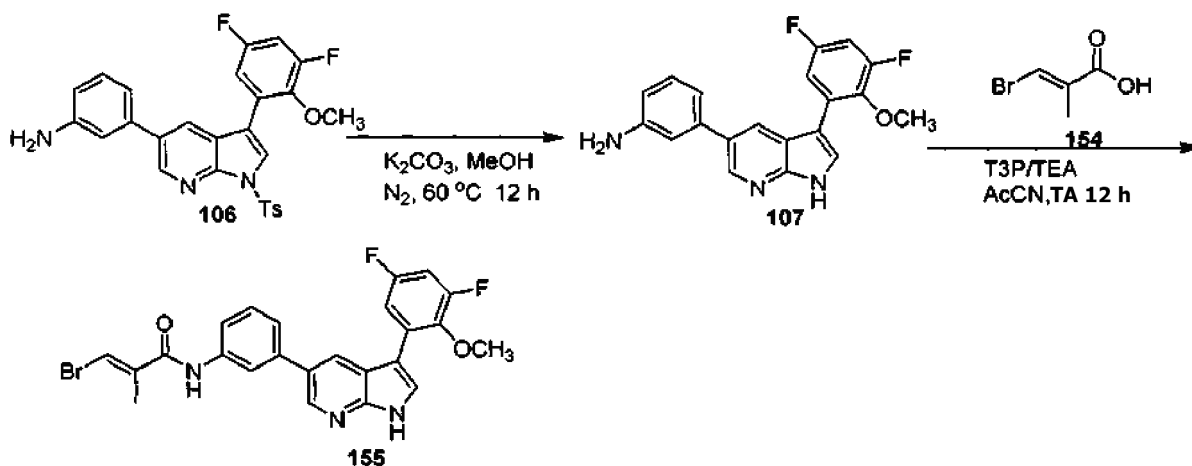


5 Una solución de 17 (100 mg, 0,436 mmol) y 23 (114,7 mg, 0,524 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (286,01 mg, 0,872 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Dppf)Cl₂ (17,7 mg, 0,0218 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 46.

10 Una solución de 46 (100 mg, 0,4142 mmol) se disolvió en THF/DMF y se añadió dietil amina (66,2 mg, 0,8284 mmol). Se añadió EDC.HCl (128,45 mg, 0,8284 mmol) a la reacción y a continuación se añadió AS-2143 (95,07 mg, 0,5759 mmol) a la reacción y se agitó a TA durante una noche. Después de que se completara, la reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de metanol en cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de alúmina neutra. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco medio (E)-N-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida 153. MS-ES+ 354,8, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 12,08 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 3,06 (d, 2H), 2,18 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 155:

(E)-3-bromo-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2-metilacrilamida (155):



25 Una solución de 106 (200 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (100 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio 107.

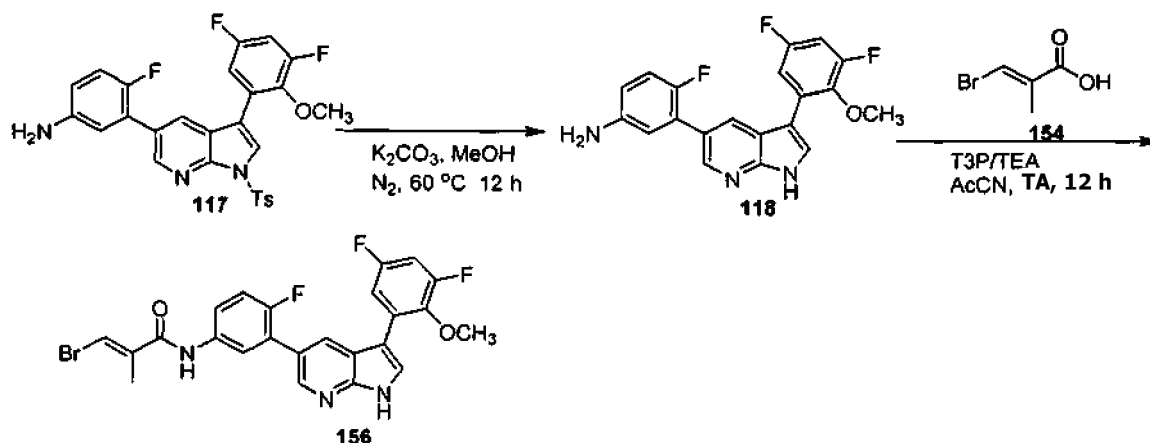
30 Una solución de 107 (100 mg, 0,569 mmol) y 154 (8,6 mg, 1,139 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a trietil amina (120,7 mg, 1,139 mmol) y se añadió T₃P (373,5 mg, 1,139 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía

ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido (E)-3-bromo-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2-metilacrilamida 155. MS-ES+ 498,20, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 12,2 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (s, 1d), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,0 (s, 3H).

5

Ejemplo de referencia 156:

(E)-3-bromo-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metilacrilamida (156):



Una solución de 117 (200 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (100 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio 118.

10

Una solución de 118 (100 mg, 0,277 mmol) y 154 (90,3 mg, 0,554 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a trietil amina (58,7 mg, 0,554 mmol) y se añadió T₃P (181,7 mg, 0,554 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido (E)-3-bromo-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metilacrilamida 156. MS-ES+ 515,20, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

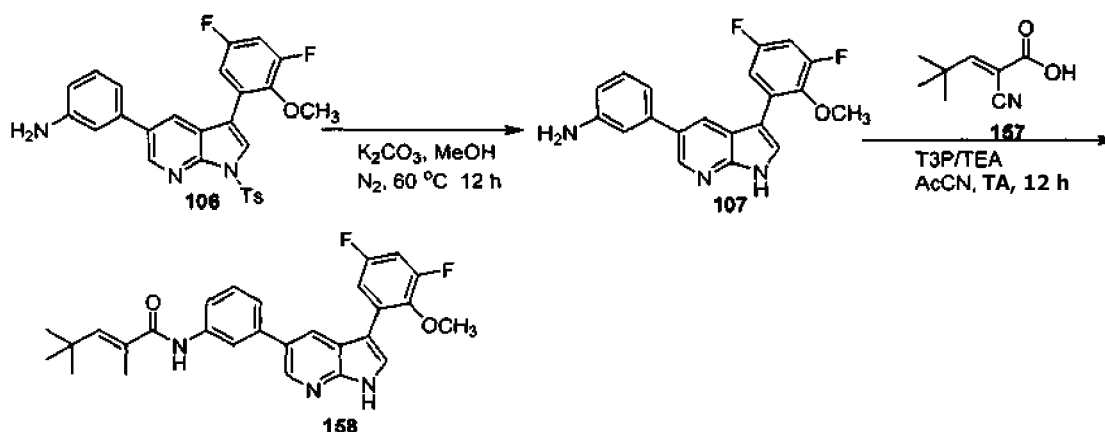
15

20

Ejemplo de referencia 54:

(E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida (158):

25



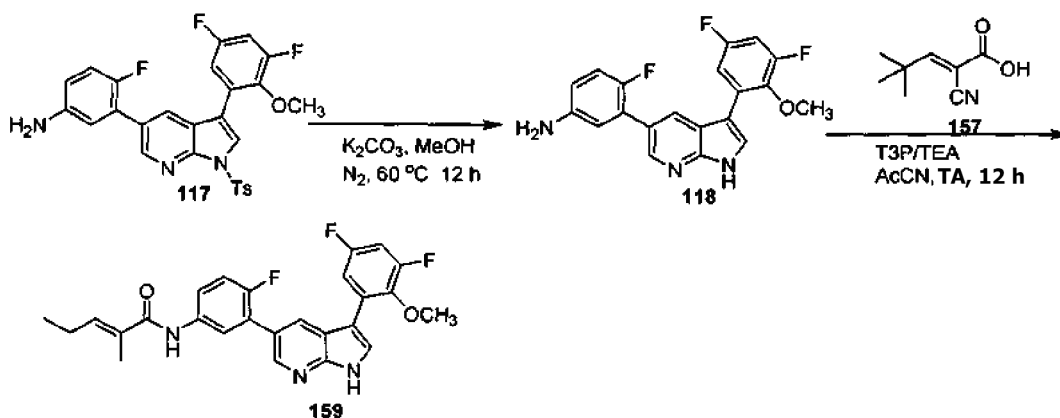
Una solución de 106 (200 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (100 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La

fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio 107.

- 5 Una solución de 107 (100 mg, 0,284 mmol) y ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico 157 (52,3 mg, 0,341 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a trietil amina (60,2 mg, 0,568 mmol). Se añadió T₃P (186,3 mg, 0,568 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 30 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color amarillo pálido (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida 158. MS-ES+ 486,19, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,6 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,3 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 159:

- 15 (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida (159):

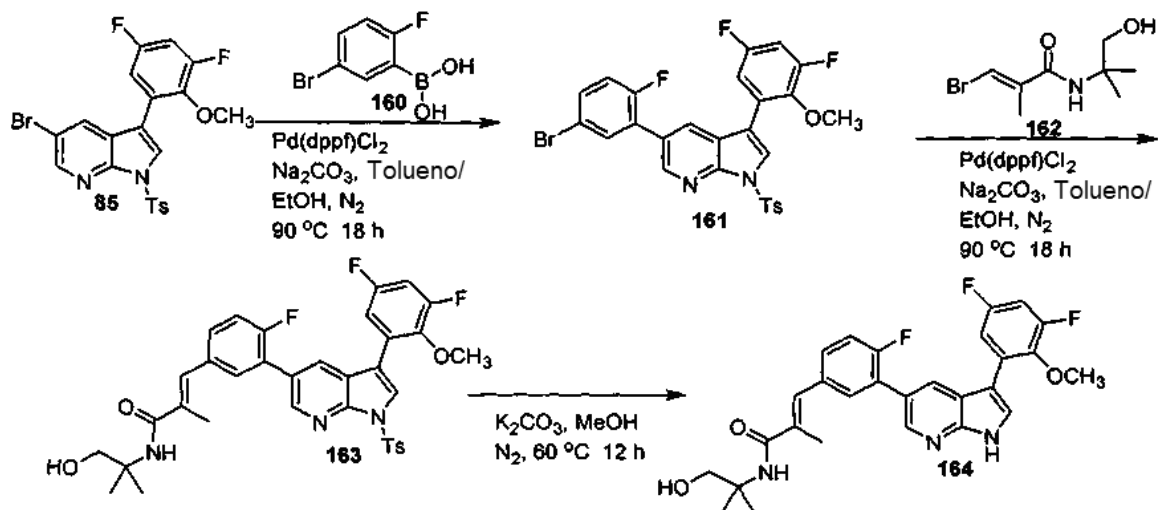


- 20 Una solución de 117 (200 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (100 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio 118.

- 25 Una solución de 118 (100 mg, 0,27 mmol) y ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico 157 (50,1 mg, 0,324 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a trietil amina (55,8 mg, 0,54 mmol) y se añadió T₃P (178,2 mg, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) seguido de solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color amarillo pálido (E)-N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-2,4,4-trimetilpent-2-enamida 159. MS-ES+ 504,18, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,547 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,001 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,3 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 164:

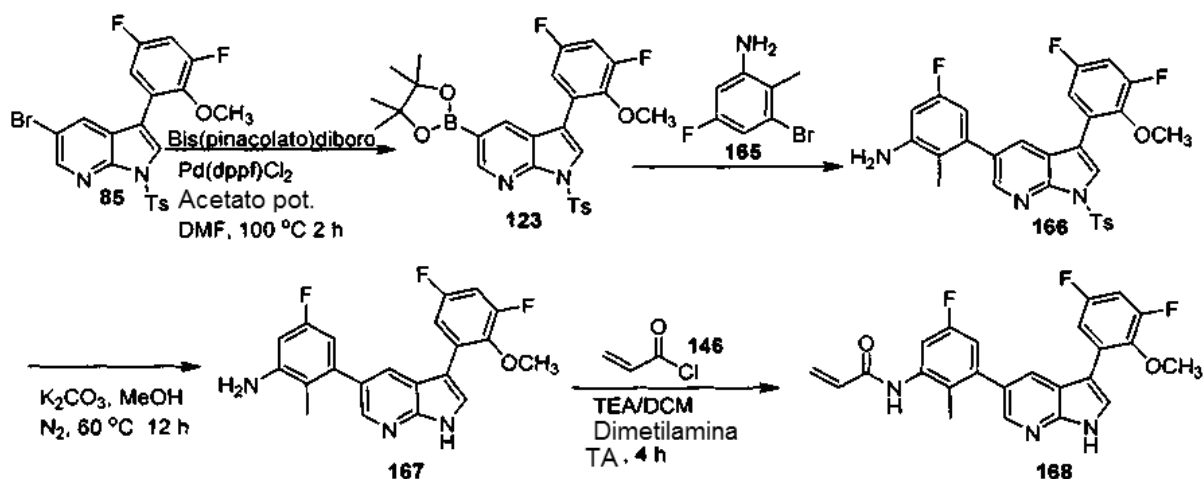
(E)-3-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida (164):



- Una solución de 85 (250 mg, 0,508 mmol) y 160 (167,6 mg, 0,558 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (333,2 mg, 1,016 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20,7 mg, 0,0254 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 161.
- Una solución de 161 (200 mg, 0,314 mmol) y (E)-3-bromo-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida 162 (110,2 mg, 0,628 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió a Cs₂CO₃ (20,6 mg, 0,628 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12,7 mg, 0,0157 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio (E)-3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida 163.
- Una solución de 163 (40 mg) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (20 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio (E)-3-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-fluorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilacrilamida 164. MS-ES+ 486,19, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,6 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (s, 1H) 7,44 (s, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,116 (s,3H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 168:

N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-fluoro-2-metilfenil)acrilamida (168):



5 A una solución en agitación de 85 (250 mg, 0,508 mmol) en DMF se añadió bispinacolato diborano (257,9 mg, 1,016 mmol), se añadió acetato de potasio (99,6 mg, 1,016 mmol) y la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17,8 mg, 0,023 mmol) y se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se enfrió y se diluyó con cloroformo, y se filtró a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se lavó con agua fría (2 x 50 ml) seguido de solución salina saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color negro 123. El sólido se usó en una etapa posterior sin purificación.

10 Una solución de 123 (250 mg, 0,46 mmol) y 3-bromo-5-fluoro-2-metilaniolina 165 (112 mg, 0,55 mmol) en acetonitrilo se añadió a carbonato de cesio (307 mg, 0,936 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,0234 mmol) a la reacción. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante otros 10 min. La reacción se calentó a 90 °C en condiciones de cierre hermético durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con un 12 % de acetato de etilo en hexano en forma de un sólido de color blanco medio 166.

15 Una solución de 166 (100 mg, 0,186 mmol) se recogió en metanol (7 ml) y agua (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (63,3 mg, 0,465 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El metanol se destiló por completo y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el sólido de color blanco medio 167.

20 Una solución de 167 (50 mg, 0,130 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietil amina (19,7 mg, 0,195 mmol) a la masa de reacción y se mantuvo en agitación. Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo 146 (14 mg, 0,156 mmol) a la masa de reacción y se mantuvo en agitación durante 4 h. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con agua y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de gel de sílice de malla 100-200 eluyendo el compuesto con un 2 % de metanol en cloroformo en forma de un sólido de color blanco N-(3-(3-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-5-fluoro-2-metilfenil)acrilamida 168. MS-ES-436, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 8,46 (d, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 2,09 (m, 3H).

Ejemplos adicionales

Ensayo de inhibición *in vitro*

35 Procedimientos de ensayo de ITK y JAK3 quinasa: la enzima se incubó con sustrato de péptido en tampón de reacción en presencia y ausencia de compuestos de ensayo o Estaurosporina. Todas las adiciones se llevaron a cabo en hielo, seguido de la adición de mezcla de ATP. Los pocillos se mezclaron de forma uniforme con un agitador de placa Eppendorff y se incubaron a 30 °C durante 20 min, y se detuvieron mediante la adición de 5 µl de ácido fosfórico al 3 %. El volumen se incrementó a un 100 % mediante la adición de ácido fosfórico al 0,8 % que a continuación se transfirió a las esteras de filtro PC (Millipore), equilibradas previamente con etanol al 70 % y agua. Las placas se lavaron tres veces con ácido fosfórico al 100 % y se secaron durante una hora a 60 °C. Se añadieron 100 µl de fluido de centelleo a cada pocillo y se tomó la lectura en el contador beta TOPCOUNT de Perkin Elmer. El análisis de datos se llevó a cabo mediante el promedio de las lecturas de recuento superior por duplicado para cada

control estándar, negativo, positivo (control enzimático) y muestra, y la resta del control negativo promedio de cada lectura que da como resultado valores corregidos. Se generó una curva de validación de CE₅₀ trazando CPM para cada concentración de Estaurosporina en el eje y frente a la concentración logarítmica de Estaurosporina (nM) en el eje x seguido de una curva de mejor ajuste a través de los puntos.

5
$$\% \text{ de inhibición} = ((\text{Control enzimático} - \text{Compuesto tratado}) / \text{Control enzimático}) \times 100$$

Coefficiente de varianza ("% CV") entre duplicados: los valores de % CV entre los duplicados estuvieron en su mayor parte dentro de límites aceptables para un experimento radiométrico. Evaluación del factor Z': se encontró que el valor del factor Z' fue de 0,8 para ITK y de 0,9 para otros.

10 Todos los compuestos se sometieron a ensayo en modo Cl₅₀ de 10 dosis con dilución en serie 3 veces a partir de 100 µM. El compuesto de control Estaurosporina se sometió a ensayo en Cl₅₀ de 10 dosis con dilución en serie 3 veces a partir de 20 µM. Las reacciones se llevaron a cabo en ATP 10 µM para ITK, JAK3 y otras familias de quinasas TEC y Jano. Los resultados para la inhibición de ITK y la inhibición de JAK3 de ciertos EJEMPLOS de la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Lista de compuestos y quinasas ITK y JAK3 correspondientes sometidas a ensayo*

| ID de Ejemplo | ITK | JAK3 |
|---------------|-----|------|
| 1 | * | * |
| 2 | ** | ** |
| 3 | ** | ** |
| 4 | ** | ** |
| 5 | *** | *** |
| 6 | * | * |
| 7 | *** | *** |
| 8 | *** | *** |
| 9 | * | * |
| 10 | NA | NA |
| 11 | * | * |
| 12 | * | * |
| 13 | * | * |
| 14 | ** | ** |
| 15 | ** | ** |
| 16 | * | *** |
| 17 | * | * |
| 18 | * | * |
| 19 | *** | *** |
| 20 | *** | *** |
| 21 | *** | *** |
| 22 | * | *** |
| 23 | *** | *** |
| 24 | ** | *** |
| 25 | * | *** |
| 26 | *** | *** |
| 27 | *** | *** |
| 28 | *** | *** |

ES 2 747 909 T3

| ID de Ejemplo | ITK | JAK3 |
|---------------|-----|------|
| 29 | *** | *** |
| 30 | *** | *** |
| 31 | *** | *** |
| 32 | ** | *** |
| 33 | *** | *** |
| 34 | ** | ** |
| 35 | ** | ** |
| 36 | ** | ** |
| 37 | ** | ** |
| 38 | ** | ** |
| 39 | ** | ** |
| 40 | ** | ** |
| 41 | ** | ** |
| 42 | ** | ** |
| 43 | ** | ** |
| 44 | * | * |
| 45 | * | * |
| 46 | * | * |
| 47 | * | * |
| 48 | ** | ** |
| 49 | ** | ** |
| 50 | ** | ** |
| 51 | ** | ** |
| 52 | * | * |
| 53 | * | * |
| 54 | * | * |
| 55 | NA | NA |
| 56 | NA | NA |
| 57 | ** | *** |
| 58 | ** | *** |
| 59 | *** | *** |
| 60 | ** | *** |
| 61 | * | ** |
| 62 | * | ** |
| 63 | * | ** |
| 64 | * | ** |
| 65 | * | ** |
| 66 | *** | *** |
| 67 | ** | ** |

ES 2 747 909 T3

| ID de Ejemplo | ITK | JAK3 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| 68 | ** | ** |
| 69 | ** | ** |
| 70 | ** | *** |
| 71 | ** | ** |
| 72 | ** | ** |
| 73 | ** | ** |
| 74 | * | ** |
| 75 | * | *** |
| 76 | ** | ** |
| 77 | *** | *** |
| 78 | *** | *** |
| 79 | *** | *** |
| 80 | *** | *** |
| 81 | *** | *** |
| 82 | *** | *** |
| 83 | * | *** |
| 84 | * | *** |
| 85 | * | *** |
| 86 | ** | *** |
| 87 | ** | *** |
| 88 | ** | *** |
| 89 | ** | *** |
| 90 | *** | *** |
| 91 | *** | *** |
| 92 | *** | *** |
| 93 | ** | ** |
| 94 | ** | ** |
| 95 | ** | ** |
| 96 | ** | ** |
| 97 | ** | ** |
| 98 | ** | ** |
| *Resultados de inhibición de quinasas para compuestos seleccionados *** < 0,1 µM, ** > 0,1 µM, * > 1 µM ND = No determinado | | |

Tabla 3B: Lista de compuestos y quinasas ITK y JAK3 correspondientes sometidas a ensayo*

| ID de Ejemplo | ITK | JAK3 |
|---------------|-----|------|
| 133 | ** | ** |
| 138 | ** | ** |
| 140 | * | ** |

| ID de Ejemplo | ITK | JAK3 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| 145 | ** | ** |
| 148 | *** | *** |
| 150 | ** | ** |
| 152 | ** | ** |
| 153 | ** | *** |
| 155 | NA | NA |
| 156 | NA | NA |
| 158 | *** | *** |
| 159 | *** | *** |
| 164 | NA | NA |
| 168 | *** | *** |
| 169 | *** | *** |
| 170 | *** | *** |
| 171 | NA | NA |
| 172 | *** | *** |
| 173 | *** | *** |
| 174 | NA | NA |
| *Resultados de inhibición de quinasas para compuestos seleccionados *** < 0,1 μ M, ** > 0,1 μ M, * > 1 μ M NA = No disponible | | |

Perfilador de selectividad de proteína quinasa

Los compuestos seleccionados se probaron frente a 442 proteína quinasas en modo de dosis única duplicada a una concentración de 0,5 a 1 μ M). Se probó un compuesto de control en modo CI_{50} de 10 dosis con dilución en serie de 3 veces a partir de 20 μ M. Las reacciones se llevaron a cabo con ATP 10 μ M. Las páginas de datos incluyen datos sin procesar, % de actividad enzimática (con respecto a los controles de DMSO) y ajustes de curva.

Experimento en modelos *in vivo*

Farmacocinética

La biodisponibilidad y la farmacocinética de algunos compuestos de la presente invención se examinaron en ratas macho Sprague Dawley. Se utilizaron un total de 6 ratas macho en el estudio. El estudio se llevó a cabo utilizando un diseño en paralelo (n = 3) con toma de muestras en serie.

Las formulaciones de dosis se prepararon el día de la preparación. Se recogieron muestras de sangre a 0,083 (solo IV), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la dosis. En cada punto de tiempo, se extrajeron aproximadamente 0,2 ml de sangre de cada rata con cánula a través de la vena yugular y se transfirieron a un tubo de microcentrifuga previamente etiquetado que contenía 20 μ l de K_2EDTA 200 mm por ml de sangre. Después de la recogida de la muestra de sangre, se enjuagó un volumen igual de solución salina heparinizada en la vena yugular de la rata. Las muestras de sangre se centrifugaron a 5000 g durante 5 min a 4 ± 2 °C. El plasma se separó dentro de los 30 minutos del tiempo programado y se almacenó por debajo de -60 °C hasta el bioanálisis. Las muestras de plasma se analizaron para el EJEMPLOS de ensayo seleccionados utilizando un método de detección espectrométrica de masas en tándem cromatográfico líquido (LC-MS/MS) con un límite inferior de cuantificación de 2,21 ng/ml. Los parámetros farmacocinéticos para los EJEMPLOS seleccionados se calcularon utilizando la herramienta de análisis no compartimental del software WinNonlin® validado (Versión 5.2).

Los parámetros farmacocinéticos (media \pm SD; n = 3) de 7 después de la administración intravenosa en bolo y administración por sonda oral de 7 soluciones en ratas macho Sprague Dawley se muestran a continuación en la Tabla 4:

Tabla 4:

| Formulación | Ruta/ Dosis (mg) | T _{max} (h) | C _{max} (ng/ml) | AUC _{ult} (ng.h/ml) | AUC _{inf} (ng.h/ml) | CL (ml/min/ | V _{ss} (L/kg) | T _{1/2} (h) | F _a |
|-------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------|----------------|
| Solución | IV (5) | NA | 3849,91 ± 71c | 2599,10 ± 63c | 2617,38 ± 647 | 33,42 ± c | 1,61 ± c | 0,54 ± c | - |
| | PO (20) | 0,25 ° (0,25-0,50) | 852,56 ± 8c | 1583,84 ± 17c | 1599,77 ± 18c | NA | NA | NA | 15 |

AUC_{inf} y las dosis nominales se usaron para el cálculo de biodisponibilidad (% F); concentración extrapolada para tiempo cero; c T_{max} está representado como la mediana (intervalo); NA: no aplicable

Estrategia de diseño y modelado estructural de JAK3 y ITK

Las series de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y sus series análogas se diseñaron usando modelos estructurales de cristales de rayos X de JAK3 y ITK. Basándose en la puntuación del perfil tridimensional, la plantilla estructural se eligió entre la base de datos PDB JAK3 (3ZEP) e ITK (3MJ2). Se construyeron y refinaron varios modelos para verificar el perfil 3D y se implementó la tecnología FIELDS que condujo al descubrimiento con éxito y la reivindicación de la serie de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Inhibición bioquímica de JAK3, ITK

Se sintetizó las series de compuestos y análogos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina de la Tabla 3B y se sometieron a ensayo en modo CI_{50} de 10 dosis con diluciones en serie 3 veces a partir de 100 μ M. Las reacciones se llevaron a cabo con ATP 10 μ M para JAK3 e ITK. Los compuestos 5, 7, 8, 16, 19-33, 48-51, 57-60, 66, 75, 77-92 y 133-153 exhibieron CI_{50} bioquímico = entre 0,1 a 1 μ M frente a JAK3 e ITK respectivamente. Los datos de CI_{50} para los análogos seleccionados se dieron en la Tabla 5 (las celdas vacías indican que no hay inhibición).

Tabla 5:

| CI_{50} nM de los compuestos de Ejemplo | | | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Quinasas | EJ. 5, 7, 8, 16, 19-33, 48-51, 57-60, 66, 75, 77-92 (de la Tabla 1) | 133-153 (de la Tabla 1B) | Estaurosporina |
| JAK1 | | | < 1,00 |
| JAK2 | | | < 1,00 |
| JAK3 | 0,1 a 1 μ M | 0,1 a 1 μ M | < 1,00 |
| ITK | 0,1 a 1 μ M | 0,1 a 1 μ M | 4,02 |

15 Ensayo de unión competitiva para JAK3

Se calcularon las constantes de unión (Kd) (serie de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina: Tabla 5) con una curva de respuesta a dosis estándar usando la ecuación de Hill: $\text{Respuesta} = \text{Fondo} + \frac{\text{Señal} - \text{Fondo}}{1 + (\text{Kd}^{\text{Pendiente de Hill}} / \text{Dosis}^{\text{Pendiente de Hill}})}$. La Pendiente de Hill se estableció en -1 y las curvas se ajustaron usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineales con el algoritmo de Levenberg-Marquardt. Serie de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina

20 Tabla 6:

| CI_{50} nM: | | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| Diana | Brazo A | Brazo B | Brazo C | Brazo D |
| Gen Símbolo | Kd (nM) | Kd (nM) | Kd (nM) | Kd (nM) |
| JAK3 (dominio JH1) | 2,5 | 7 | 23 | 70 |

Perfilador de selectividad de proteína quinasa

Selectividad de la serie de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina: la realización de perfiles *in vitro* se llevó a cabo en DiscoverX utilizando la plataforma de análisis sistemático "The KINOMEscan™" que emplea un ensayo de unión competitiva dirigido al sitio activo para medir de forma cuantitativa las interacciones entre unos pocos inhibidores seleccionados y 456 quinasas humanas. Se prepararon tres representaciones de Kinome usando el mapa de interacción TREEspot y el inhibidor de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina se sometió a ensayo en modo de dosis única duplicada a una concentración de 0,5 μ M. Las reacciones se realizaron con ATP 10 μ M. Las páginas de datos incluyen datos sin procesar, % de actividad enzimática (con respecto a los controles de DMSO) y ajustes de curva. Se encontró que el inhibidor era un inhibidor de JAK3 altamente selectivo, siendo el perfil de selectividad consistente con el perfil objetivo. El valor de CI_{50} de las quinasas ZAK (corriente arriba de la cascada de MAPK) CDK11 y CDK8 marcadas en el árbol del mapa de Kinome tuvieron una actividad de inhibición > 0,5 a 1 μ M.

Selectividad de quinasas de Jano y TEC

La serie de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina exhibió una selectividad superior a > 100 veces frente a la familia de quinasas de Jano y TEC excepto para BMX y TXK que tuvieron una actividad de 30 y 50 nM, respectivamente. Los datos se resumen en la Tabla 7 para la clase de

compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (las celdas vacías indican que no hay inhibición).

Tabla 7: Clase de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina de selectividad de quinasas de Jano y TEC

| Quinasa | CI ₅₀ * de Compuesto de ejemplo (nM) | | |
|---------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| | 133-153 | 5, 7, 8, 16, 19-33, 48-51, 57-60, 66, 75, 77-92 | CI ₅₀ (nM) Estaurosporina* |
| BMX/ETK | 153,7 | 30 | 12,02 |
| BTK | 7558 | 739 | 22,07 |
| ITK | 72,4 | 35 | 12,81 |
| JAK1 | | | 1,01 |
| JAK2 | > 100000 | | < 1,00 |
| JAK3 | < 5,00 | < 5 | < 1,00 |

Realización de perfiles celulares

5 La realización de perfiles de rutas basadas en células SelectScreen® (resultados de inhibición de la valoración de 10 puntos) respalda aún más las potencias bioquímicas, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina y CP-690550/Tofacitinib ((Tabla 8) inhibió potentemente la fosforilación de STAT6 estimulada por IL-4 con un valor de CI₅₀ de 77 y 61 nM. La inhibición mM baja 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en los ensayos de IL-6, IFN-g y EPO es una indicación de selectividad de JAK3 frente a otras Jano donde la actividad de los receptores de células NFAT/T está directamente relacionada con la inhibición de ITK. Además, se llevó a cabo la actividad de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la liberación de IL-2 e IL-6 de linfocitos T CD4+ usando HTRF. La serie de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina exhibió una inhibición similar o baja de μM de la liberación de IL-2 e IL-6 de los linfocitos T CD4+ (0,6 y 2,80 μM) cuando se comparó con el estándar BMS509744 (0,35 μM) mientras que tofacitinib tenía una actividad de inhibición de IL-2 de 1,2 μM. Estos resultados respaldan aún más la actividad celular de la serie de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la inhibición de ITK.

15 Tabla 8:

| ID de Comp. | Ruta | Línea celular sometida a ensayo | Estim. | CI ₅₀ (nM) | Control | CI ₅₀ de Control (nM) |
|----------------|--------------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------|--------------------|----------------------------------|
| | | | | | | |
| 19-33, 133-153 | IL-4/STAT6 | STAT6-bla RA1 | IL-4 | 77 | Inhibidor I de JAK | 14,5 |
| 19-33, 133-153 | JAK/STAT | SIE-bla HEK 293T | IFN-gamma | 3100 | Inhibidor I de JAK | 83,5 |
| 19-33, 133-153 | JAK/STAT | SIE-bla HEK 293T | IL-6 | 1990 | Inhibidor I de JAK | 22 |
| 19-33, 133-153 | JAK2/STAT5 | irfl-bla TF1 | EPO | 4650 | Inhibidor I de JAK | 6,92 |
| 19-33, 133-153 | Receptor de linfocitos T | NFAT-bla Jurkat | anti-CD3:CD28 | 176 | Ro-31-8220 | 615 |

20 Inhibición de PLC-γ1 - Ensayo de eflujo de calcio (FLIPER): para determinar el efecto farmacodinámico de la inhibición covalente de ITK, se estimularon linfocitos T en varios momentos después de la inhibición de ITK y se midió la fosforilación de PLCγ1. Se descubrió que las series de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina eran inhibidores de la liberación de calcio mediada por PLCγ1 de los linfocitos T CD4+ a través de la interacción TCR (inhibición celular de ITK). Esto fue corroborado por los valores de CI₅₀ de la serie de compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina y se encontró que eran de 630 nM.

25 ITK: La ruta del receptor de linfocitos T (TCR) se ve afectada de forma significativa cuando se lleva a cabo el ensayo de realización de perfil celular NFAT donde la serie de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina se inhibe con un valor de CI₅₀ de 176 nM y Tofacitinib (CP-690550) tenía > 10 μM. Estos datos son una lectura directa del mecanismo de inhibición de ITK para la serie de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Además, los datos de fosforilación de PLCγ respaldan aún más la farmacología de ITK.

Eficacia de la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en la inhibición de la producción de las citoquinas IL-2, IL-4 y IFN- γ y de linfocitos T CD4⁺ inducida por el anticuerpo anti-CD3e en ratones macho BALB/c

5 La serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina Ratones IL-2, IL-4 e IFN- γ : 60 mg/kg es altamente eficaz. Hay un aumento significativo de IL-2, IL-4 e IFN- γ en suero ($P < 0,001$) de animales de control positivo en comparación con los animales de control negativo. La serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina no disminuyó de forma significativa IL-2, IL-4 e IFN- γ en suero a las dosis utilizadas en comparación con el control positivo. Sin embargo, una serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina a una dosis de 60 mg/kg redujo de forma significativa la producción de IFN- γ . El compuesto de referencia CP-690550 ha mostrado una disminución significativa de IL-2, IL-4 e IFN- γ en suero a las 1,5 horas después del tratamiento con anticuerpos. La dexametasona ha mostrado una disminución significativa de IL-2, IL-4 e IFN- γ en suero a las 1,5 horas después del tratamiento con anticuerpos.

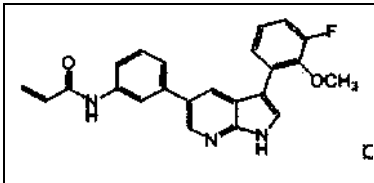
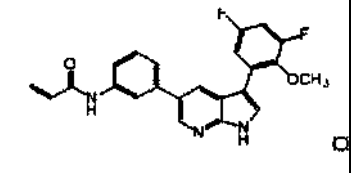
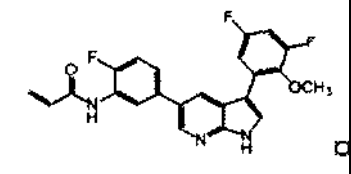
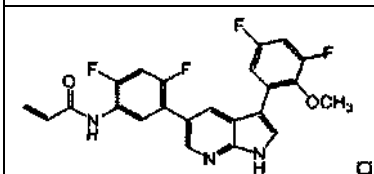
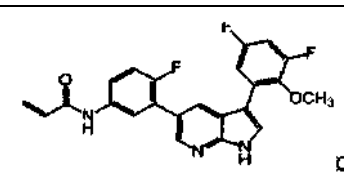
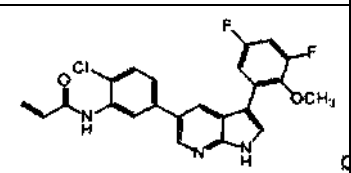
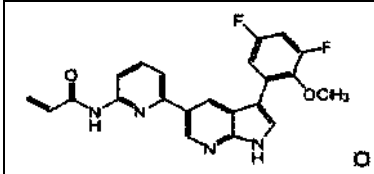
Efectos de la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina administrada PO, BID en artritis de colágeno de tipo II establecida en ratones DBA/101aHsd de 11 días

15 La serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina se dosificó en un estudio BID debido a su solubilidad 4 veces mayor con respecto a la forma no salina. La serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina a una dosis de 100 mg/kg se tolera bien sin signos clínicos. Tofacitinib a 60 mg/kg tuvo un cambio de peso corporal desde el día 1 y esta es la dosis más alta recomendada para Tofacitinib y no se puede dosificar por encima de 60 mg debido a problemas de solubilidad. El peso corporal es por lo general un reflejo directo de la eficacia, cuanto más eficaz es el tratamiento, menor es la pérdida de peso corporal (pc). Esto no es cierto en casos de toxicidad manifiesta. De ese modo, el aumento de peso corporal en el grupo de 100 mg/kg de la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina es un reflejo del aumento de eficacia (los animales pueden moverse mejor y tienen un apetito más normal, y un consumo de agua más normal durante el programa), de la eficacia de la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina al atenuar las calificaciones de artritis de la pata (hinchazón, edema y volúmenes de la pata). La artritis inducida por colágeno en ratones demostró que la supresión de la respuesta inflamatoria no requirió una exposición continua a la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina para tener efectividad (84 %). En el caso de Tofacitinib tenía un 97 % es significativo pero claramente $> 90\%$ debido principalmente a la inmunosupresión se confirmó dado que los ratones tratados con Tofacitinib tenían fiebre en todos los estudios *in vivo* y no se observaron tales síntomas con la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

30 El estudio CIS es un estudio modelo CIA establecido/crónico que se llevó a cabo donde la serie de compuestos de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina fue altamente eficaz de forma similar o superior con respecto a Tofacitinib y no se observó ninguna infección.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
|  |  |  |
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de un mamífero que padece un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno mieloproliferativo, cáncer, leucemia aguda, o mutaciones de ganancia de función asociadas a policitemia hereditaria, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis, angioplastia, tumores, aterosclerosis, rechazo crónico de aloinjerto, rechazo agudo de aloinjerto, enfermedad crónica de injerto frente a huésped, asma, rinitis alérgica aguda, artritis psoriática, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, eritemas, alopecia, o esclerosis múltiple en donde se administra una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en donde dicho mamífero padece una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis, angioplastia, tumores, aterosclerosis, rechazo crónico de aloinjerto, rechazo agudo de aloinjerto, enfermedad crónica de injerto frente a huésped, asma, rinitis alérgica aguda, artritis psoriática, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, eritemas, alopecia, o esclerosis múltiple.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en donde dicho mamífero padece un trastorno de inmunodeficiencia.

5. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en donde dicho mamífero padece un trastorno mieloproliferativo, cáncer, leucemia aguda, o mutaciones de ganancia de función asociadas a policitemia hereditaria.