

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 657**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018** **PCT/US2018/066107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19126082**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018** **E 18830673 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024** **EP 3728253**

54 Título: **Compuestos de 6-azaindol**

30 Prioridad:

19.12.2017 US 201762607507 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.08.2024

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

DYCKMAN, ALARIC, J.;
DODD, DHARMPAL, S.;
KUMAR, SREEKANTHA RATNA;
BARRE, DURGA BUCHI RAJU y
DURASAMY, SRINIVASAN KUNCHITHAPATHAM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 977 657 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

Compuestos de 6-azaindol

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general, a compuestos de 6-azaindol útiles como inhibidores de la señalización a través del receptor similar a Toll 7, 8, o 9 (TLR7, TLR8, TLR9) o combinaciones de los mismos. Se proporcionan en la presente compuestos de 6-azaindol, composiciones que comprenden tales compuestos, y usos de los mismos. La invención además pertenece a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de TLR, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y para inhibir la actividad de TLRs en un mamífero.

Los miembros de la familia del receptor Toll/IL-1 son reguladores importantes de inflamación y resistencia del hospedero. La familia del receptor similar a Toll reconoce patrones moleculares derivados de organismos infecciosos que incluyen bacterias, hongos, parásitos, y virus (revisado en Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). El ligando que se une al receptor induce dimerización y reclutamiento de moléculas adaptadoras a una porción citoplásmica conservada en el receptor llamado el dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR) con la excepción de TLR3, todos los TLRs reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor IL-1 también contiene una porción TIR citoplásmica y recluta el MyD88 después de la unión al ligando (revisado en Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Los receptores similares a Toll (TLRs, por sus siglas en inglés), son una familia de receptores inmunes innatos de la transmembrana, evolucionariamente conservados, que participan en la defensa de primera línea. Como receptores de reconocimiento de patrón, los TLRs protegen contra las moléculas extrañas, activadas por los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs, por sus siglas en inglés), o de tejido dañado, activados por patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs, por sus siglas en inglés). Un total de 13 miembros de la familia TLR han sido identificados, 10 en humanos, que recorren ya sea la superficie celular o el compartimento endosomal. Los TLR7/8/9 están entre la serie que son endosomalmente localizados y responden al ARN de hebra única (TLR7 y TLR8) o ADN de hebra única no metilado que contiene porciones de citocina-fosfato-guanina (CpG) (TLR9).

La activación de TLR7/8/9 puede iniciar una variedad de respuestas inflamatorias (producción de citocina, activación de células B y producción de IgG, respuesta de interferón Tipo I). En el caso de trastornos autoinmunes, la activación sostenida aberrante de TLR7/8/9 conduce a empeoramiento de estados de la enfermedad. Mientras la sobre expresión de TLR7 en ratón se ha mostrado por exacerbar la enfermedad autoinmune, la desactivación génica de TLR7 en ratones se encontró por ser protectora contra la enfermedad en ratones MRL/lpr propensos a lupus. La desactivación génica dual de TLR7 y 9 mostró protección mejorada adicional.

Como numerosas condiciones puede beneficiarse por el tratamiento que involucra modulación de citocinas, la producción de IFN y actividad de células B, es inmediatamente aparente que nuevos compuestos capaces de modular TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9 podrían proporcionar beneficios terapéuticos adicionales a una amplia variedad de pacientes.

El documento WO 2006/113458 divulga inhibidores heterocíclicos de proteínas arginina metil transferasas.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de 6-azaindol encontrados por ser inhibidores efectivos de la señalización a través de TLR7/8/9. Estos compuestos se proporcionan por ser útiles como farmacéuticos con valores de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad deseables, que son importantes a su accesabilidad farmacológica.

50 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de la señalización a través del receptor similar a Toll 7, 8, o 9 y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, N-óxidos, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para su uso en la inhibición del receptor similar a Toll 7, 8 o 9 en un huésped que necesita dicho tratamiento.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para su uso en el

tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, en un huésped que necesita dicho tratamiento.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o sales y solvatos de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor similar a Toll 7, 8, o 9, en un mamífero que lo necesita.

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para elaborar los compuestos de Fórmula (I) o sales y solvatos de los mismos.

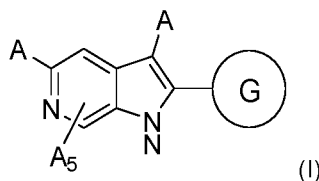
La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o sales y solvatos de los mismos para su uso en terapia.

El compuesto de Fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) pueden ser usadas para tratar, prevenir, o curar varias condiciones relacionadas con el receptor similar a Toll 7, 8 o 9. Composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir, o reducir el progreso de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades proliferativas.

Estas y otras características de la invención serán expuestas en forma expandida conforme la descripción continúa.

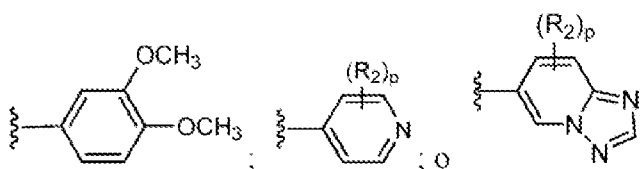
Descripción Detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

G es:



A es:

(i) $-NR_7R_8$ en donde R_7 y R_8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o diazaespiro[3.3]heptanilo, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con cero a 1 R_{7b} y cero a 1 R_{7c} ; o

(ii) $-CHR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cíclico seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo o piperidinilo, cada sustituido con cero a 1 R_{12a} ;

R_1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

cada R_2 es independientemente $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$;

cada R_5 es independientemente F, Cl o $-\text{CH}_3$;

R_{7b} es:

(i) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{hidroxialquilo } C_{1-4})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_y(\text{cianoalquilo } C_{1-2})$, $-\text{NR}_x(C_{1-2} \text{ fluoroalquilo})$, $-\text{NR}_x(\text{hidroxifluoroalquilo } C_{2-5})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{7d}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$ o $-\text{OR}_{7d}$; o

(ii) azetidínilo, ciclobutílo, dioxotiomorfolínilo, morfolínilo, oxazaespiro[3.3]heptanilo, oxetanilo, piperazinonilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con cero a 1 R_{8a} ;

cada R_{7c} es $-\text{CH}_3$;

R_{7d} es azaespiro[3.5]nonanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cicloalquilo C_{3-6} , morfolinilo, oxetanilo, fenilo, piperidinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-3} , $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, metilpiperidinilo, metilpirrolidinilo, tetrametilpiperidinilo, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (pirrolidinilo) y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; y cero a 4 sustituyentes seleccionados de $-\text{CH}_3$;

R_{8a} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

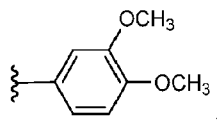
cada R_{12a} es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x$ (fluoroalquilo C_{2-4}), $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$ o $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$;

R_{12b} es azetidinilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, oxaazaespiro[3.3]heptanilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{OCH}_3$; cada R_x es independientemente H o $-\text{CH}_3$;

n es cero o 1; y

p es cero, 1, 2, 3 o 4.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde G es:



y A, R_1 , R_5 y n se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R_1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde A es:

(i) $-\text{NR}_7\text{R}_8$ en donde R_7 y R_8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o diazaespiro[3.3]heptanilo, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con cero a 1 R_{7b} y cero a 1 R_{7c} ; o

(ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cíclico seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo o piperidinilo, cada uno sustituido con cero a 1 R_{12a} ;

y G, R_1 , R_5 , R_{7b} , R_{7c} , R_{12a} y n se definen en el primer aspecto. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R_1 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; cada R_2 es independientemente $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$; y p es cero, 1 o 2.

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde tal compuesto es seleccionado a partir de los Ejemplos 1 a 472.

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde tal compuesto es seleccionado a partir de los Ejemplos 1 a 351.

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde tal compuesto es seleccionado a partir de los Ejemplos 352 a 472.

La presente invención puede ser incluida en otras formas específicas. La invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades de la invención aquí indicadas. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden ser tomadas en conjunto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También se entiende que cada elemento individual de las modalidades significa ser combinado con cualquiera y todos los otros elementos a partir de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente entendidas por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica después de leer la siguiente descripción detallada. Se aprecia que ciertas características de la invención que son, por razones de claridad, descritas anteriormente y abajo en el contexto de modalidades separadas, también pueden ser combinadas para formar una modalidad única. Contrariamente varias características de la invención que son, por razones de brevedad, descritas en el contexto de una modalidad única, también pueden ser combinadas para formar sub-combinaciones de las mismas. Las modalidades identificadas en la presente como

ejemplares o preferidas, están propuestas para ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se declare específicamente de otro modo en la presente, referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “uno” pueden referirse a ya sea uno, o uno o más.

5 Como se usa en la presente, la frase “compuestos” se refiere a, al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto de Fórmula (I) y dos o más compuestos de Fórmula (I).

10 A menos que se indique de otro modo, cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas se asume por tener átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las definiciones expuestas en la presente toman precedencia sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente, y/o publicación de solicitud de patente.

15 Listadas abajo están definiciones de varios términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos conforme son usados a través de la descripción (a menos que se limiten de otro modo en casos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

20 A través de la descripción, grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en el campo para proporcionar porciones y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



25 se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente al núcleo o estructura de esqueleto.

30 Los términos “halo” y “halógeno”, como se usa en la presente, se refieren a F, Cl, Br, y I.

El término “ciano” se refiere al grupo -CN.

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

35 El término “oxo” se refiere al grupo =O.

40 El término “alquilo” como se usa en la presente, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena recta como ramificada que contienen, por ejemplo, desde 1 hasta 12 átomos de carbono, desde 1 hasta 6 átomos de carbono, y desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y t-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo, y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” denota grupos alquilo de cadena recta y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

45 El término “fluoroalquilo” como se usa en la presente, está propuesto para incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “fluoroalquilo C₁₋₄” está propuesto para incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ y -CH₂CF₃.

50 El término “cianoalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, “cianoalquilo” incluye -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, y cianoalquilo C₁₋₄.

55 El término “aminoalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos amina. Por ejemplo, “aminoalquilo” incluye -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, y aminoalquilo C₁₋₄.

El término “hidroxialquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, “hidroxialquilo” incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, e hidroxialquilo C₁₋₄.

60 El término “hidroxi-fluoroalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “hidroxi-fluoroalquilo” incluye -CHFCH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, e hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₄.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo monocíclica o policíclica no aromática por remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono del anillo saturado. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo particular puede contener. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆" denota grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término "alcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₃" denota grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono.

El término "alcoxialquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de su átomo de oxígeno a un grupo alquilo, el cual está unido a la porción molecular precursora, por ejemplo, grupo metoximetilo (-CH₂OCH₃). Por ejemplo, "alcoxialquilo C₂₋₄" denota grupos alcoxialquilo con dos a cuatro átomos de carbono, tales como -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂CH₂OCH₂CH₃.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una relación de riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser proporcionados como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización puede ser empleada para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) como sólidos amorfos.

Se debe entender además que, los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas solventes, sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes son incorporadas en la retícula cristalina del sólido cristalino. "Solvato", abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo, y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen en:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de Fórmula (I), subsecuente a su preparación, pueden ser aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad por peso igual a, o mayor de 99% de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), el cual es entonces usado o formulado como se describe en la presente. Tales compuestos de Fórmula (I) "sustancialmente puros" también están contemplados en la presente como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" significan indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está propuesta para incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" está propuesta para incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectiva para actuar como un inhibidor a TLR7/8/9, o efectiva para tratar o prevenir estados de enfermedad autoinmunes y/o inflamatorios, tales como SLE, IBD, esclerosis múltiple (MS), y síndrome de Sjögren, y artritis reumatoide.

Como se usa en la presente, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir el estado de enfermedad que se origina en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero que aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión del estado de enfermedad.

Los compuestos de la presente invención están propuestos para incluir todos los isótopos de átomos que se originan

en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por medio de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente etiquetados de la invención pueden en general, ser preparados por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en la presente, usando un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en lugar del reactivo no etiquetado de otro modo empleado. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

UTILIDAD

El sistema inmune ha involucrado defender el cuerpo de micro-organismos, virus, y parásitos que pueden causar infección, enfermedad o muerte. Los mecanismos reguladores complejos aseguran que los varios componentes celulares del sistema inmune dirigen las sustancias extrañas u organismos, mientras no causan daño permanente o significativo al individuo. Mientras los eventos iniciadores no son bien entendidos en este momento, en estados de enfermedad autoinmune, el sistema inmune dirige su respuesta inflamatoria a órganos objetivo en el individuo afligido. Diferentes enfermedades autoinmunes son típicamente caracterizadas por el órgano objetivo o tejidos afectados iniciales o predominantes; tales como la articulación en el caso de artritis reumatoide, la glándula tiroidea en el caso de tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de diabetes tipo I, y el intestino en el caso de enfermedad intestinal inflamatoria.

Los compuestos de la invención inhiben la señalización a través del receptor similar a Toll 7, o 8, o 9 (TLR7, TLR8, TLR9) o combinaciones de los mismos. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la inhibición de la señalización a través de uno o más de TLR7, TLR8, o TLR9. Tales condiciones incluyen enfermedades asociadas al receptor TLR7, TLR8, o TLR9, en las cuales los niveles de citocina son modulados como una consecuencia de la señalización intracelular.

Como se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir o retardar la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (b) inhibir el estado de enfermedad, *es decir*, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una completa o parcial reducción de los síntomas o estado de la enfermedad, y/o aliviar, mejorar, reducir, o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de TLR7, TLR8, o TLR9, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR7, TLR8, o TLR9, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, enfermedad de injerto contra hospedero, rechazo al aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Grave, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis; enfermedades auto-inflamatorias que incluyen Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), Síndrome Periódico Asociado al Receptor del TNF (TRAPS, por sus siglas en inglés), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF, por sus siglas en inglés), enfermedad de Stills de comienzo en adulto, artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes tipo 2, aterosclerosis, infarto al miocardio; trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado a mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielogenosa crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsias, choque séptico, y Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa o isquemias cerebrales causadas por lesión traumática, enfermedades virales y oncológicas tales como melanoma metastásico, sarcoma Kaposi, mieloma múltiple, e infección por VIH, y retinitis CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de angustia respiratoria de adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra hospedero, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células- β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células- β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva del neutrófilo; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, formación queloide, formación de tejido cicatrizante, colitis ulcerativa, piréxis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia

mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, melanoma metastásico, sarcoma Kaposi, mieloma múltiple, sepsias, choque séptico, y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis (que incluyen hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, AIDS, ARC o malignidades, y herpes; apoplejía, isquemia miocárdial, isquemia en infartos al miocardio, hipoxia por órgano, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, condiciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y pénfigo vulgar. Incluidos en la presente invención están modalidades en las cuales la condición es seleccionada a partir de lupus que incluye lupus nefritis y lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), enfermedad de Cronh, colitis ulcerativa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y pénfigo vulgar. También están incluidas modalidades en las cuales la condición es seleccionada a partir de lesión por reperfusión isquémica, que incluyen lesión por reperfusiones de isquemia cerebral que se originan de apoplejía y lesión por reperfusión isquémica cardíaca que se originan de infarto al miocardio. Otra modalidad es una en la cual la condición es mieloma múltiple.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cáncer, que incluyen Macroglobulinemia de Waldenstrom (WM, por sus siglas en inglés), linfoma de células B grandes difusas (DLBCL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma de células B grandes difusas cutáneas, y linfoma del CNS primario.

Además, los inhibidores de TLR7, TLR8, o TLR9 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2), también referida como ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, las condiciones asociadas con TLR7/8/9 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden ser usados para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, que incluyen virus de inmunodeficiencia felino, virus de inmunodeficiencia bovino, y virus de inmunodeficiencia canino.

La presente invención de este modo proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso para tratar tales condiciones en un sujeto en necesidad del mismo. "Cantidad terapéuticamente efectiva" está propuesta para incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para inhibir la enfermedad inflamatoria crónica o enfermedad autoinmune.

Las modalidades para tratar condiciones asociadas a TLR7, TLR8, o TLR9 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente efectiva" también está propuesta para incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es efectiva para inhibir TLR7, TLR8, o TLR9 y/o tratar enfermedades asociadas con TLR7, TLR8, o TLR9.

Ejemplares de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos anti-inflamatorios supresivos de citocina (CSAIDs), Interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG, por sus siglas en inglés); fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunómido, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); anti-malariales tales como hidroxiclороquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden ser usados, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por uno de habilidad ordinaria en la técnica. En las modalidades de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéuticos pueden ser administrados previo a, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas al receptor de TLR7/8/9, que incluyen enfermedades mediadas por el receptor de la familia IL-1 como se describe anteriormente.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe anteriormente y pueden ser formuladas, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como también aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, preservativos, estabilizadores, saborizantes, etc.), de acuerdo con las técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además, composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio en general aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables son formulados de acuerdo con un número de factores también dentro de la supervisión de aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Estos incluyen sin limitación, el tipo y naturaleza del agente activo que será formulado; el sujeto al cual la composición que contiene el agente será administrado; la ruta propuesta de administración de la composición; y, la indicación terapéutica que será dirigida. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como también una variedad de formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Tales portadores pueden incluir un número de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, tales ingredientes adicionales son incluidos en la formulación por una variedad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Las descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores involucrados en su selección, se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ava. Edición (1985).

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden ser administrados por cualquiera de los medios adecuados para la condición que será tratada, lo cual puede depender de la necesidad para el tratamiento específico del sitio o cantidad del compuesto de Fórmula (I) que será suministrada.

También abarcada dentro de esta invención está una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (colectivamente referidos en la presente como materiales "portadores"), y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados por cualquier ruta adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento propuesto. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, ser administrados oralmente, mucosamente, o parenteralmente que incluyen intravascularmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, e intrasternalmente en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes, y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente desintegrante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede ser llenada en una cápsula de gelatina o comprimida como una tableta. La composición farmacéutica puede ser administrada como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, cápsula líquida, suspensión, o líquido. La composición farmacéutica es preferiblemente elaborada en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser proporcionada como una tableta o cápsula que comprende una cantidad del ingrediente activo en el intervalo desde aproximadamente 0.1 hasta 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.25 hasta 250 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 hasta 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la condición del paciente y otros factores, pero, puede ser determinada usando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en la presente puede, por ejemplo, ser suministrada oralmente mediante cualquiera de las preparaciones orales adecuadas y aceptables. Preparaciones orales ejemplares, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, tabletas, trociscos, grageas, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes, y elixires. Las composiciones farmacéuticas propuestas para administración oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para manufacturar composiciones farmacéuticas propuestas para administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente sabrosas, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado a partir de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes, y agentes preservadores.

Una tableta puede, por ejemplo, ser preparada mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico adecuado para la manufactura de tabletas. Excipientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, y fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, y ácido alginico; agentes de unión, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco. Adicionalmente, una tableta puede ser ya sea no cubierta, o cubierta por técnicas conocidas para ya sea enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable, o retardar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, de este modo, sostener los efectos del ingrediente activo por un periodo más largo. Materiales enmascaradores del sabor solubles en agua ejemplares, incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Materiales de retardo de tiempo ejemplares, incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa y butirato acetato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, ser preparadas mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

- 5 Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, ser preparadas mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un portador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio aceitoso, tal como, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, y aceite de oliva.

- 10 Una suspensión acuosa puede ser preparada, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la manufactura de una suspensión acuosa. Excipientes ejemplares adecuados para la manufactura de una suspensión acuosa, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido que se origina naturalmente, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un preservativo, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente endulzante, que incluye pero no se limita a, por ejemplo, sacarosa, sacarina, y aspartame.

- 25 Las suspensiones aceitosas pueden, por ejemplo, ser preparadas suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en ya sea un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de maní; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Cualquier suspensión aceitosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja; parafina dura; y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa sabrosa, al menos uno de los agentes endulzantes ya descritos en la presente anteriormente, y/o al menos un agente saborizante pueden ser agregados a la suspensión aceitosa. Una suspensión aceitosa puede además, contener al menos un preservativo, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, un anti-oxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado, y alfa-tocoferol.

- 35 Polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, ser preparados mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente de dispersión y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un preservativo. Agentes dispersantes, agentes humectantes, y agentes de suspensión adecuados son como se describen ya anteriormente. Preservativos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, anti-oxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes endulzantes; agentes saborizantes; y agentes colorantes.

- 40 Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) por lo tanto puede, por ejemplo, ser preparada como una emulsión aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede ser constituida de ingredientes conocidos en una manera conocida. La fase aceitosa puede ser proporcionada mediante, pero no se limita a, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de maní; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Mientras la fase puede comprender solamente un emulsificador, puede comprender una mezcla de al menos un emulsificador con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Agentes emulsificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos que se originan naturalmente, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Preferiblemente, un emulsificador hidrofílico se incluye junto con un emulsificador lipofílico el cual actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el(los) emulsificador(es) con o sin estabilizador(es) constituyendo la así llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y grasa constituyen la así llamada base de ungüento emulsificante la cual forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente endulzante, un agente saborizante, un preservativo, y/o un antioxidante. Emulsificadores y estabilizadores de emulsión adecuados para uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

- 60 Los compuestos de Fórmula (I) pueden por ejemplo, también ser suministrados intravenosamente, subcutáneamente, y/o intramuscularmente mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y solventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

- 65 Formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones

para administración oral, o usando otros agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden ser disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto, y/o varios amortiguadores. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también puede ser administrado por inyección como una composición con portadores adecuados que incluyen salina, dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos, estériles, son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede ser empleado, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

Una microemulsión aceite en agua inyectable estéril puede, por ejemplo, ser preparada mediante 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase aceitosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite y lecitina de soja; 2) combinar la Fórmula (I) que contiene fase aceitosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesar la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede ser preparada de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede ser preparada con un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede ser preparada con un solvente aceptable no tóxico estéril o medio de suspensión, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármaco auto-emulsificantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensoactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tales como tensoactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices de suministro polimérico similares, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden ser usados ventajosamente para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención, pueden ser procesados de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, que incluyen humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores, amortiguadores etc. Las tabletas y píldoras también pueden ser preparadas adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes, y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que son administradas y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención, dependen de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. De este modo, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado rutinariamente usando métodos estándares. Una dosis diaria de aproximadamente 0.001 hasta 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0.0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y muy preferiblemente entre aproximadamente 0.005 hasta 10 mg/kg de peso corporal, pueden ser apropiados. La dosis diaria puede ser administrada en una a cuatro dosis por día. Otros esquemas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por dos ciclos por día.

Para propósitos terapéuticos, los compuestos activos de esta invención son ordinariamente combinados con uno o más adyuvantes apropiados a la ruta indicada de administración. Si se administran oralmente, los compuestos pueden ser mezclados con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres de alquicelulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y después

tableteados o encapsulados para administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada ya que puede ser proporcionada en una dispersión de un compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado a partir de cualquier portador, adyuvante, y vehículo farmacéuticamente aceptable. Composiciones alternas de esta invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 La presente invención también abarca un artículo de manufactura. Como se usa en la presente, el artículo de manufactura está propuesto para incluir, pero no se limita a, kits y paquetes. El artículo de manufactura de la presente invención, comprende: (a) un primer contenedor; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer contenedor, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (c) un inserto de paquete que indica
- 15 que la composición farmacéutica puede ser usada para el tratamiento de un trastorno inflamatorio y/o una enfermedad autoinmune (como se define previamente). En otra modalidad, el inserto de paquete declara que la composición farmacéutica puede ser usada en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno inflamatorio y/o una enfermedad autoinmune. El artículo de manufactura puede comprender además: (d) un segundo contenedor, en donde los componentes (a) y (b) están localizados dentro del segundo contenedor y el componente (c) está localizado dentro o fuera del segundo contenedor. Localizado dentro del primero
- 20 y segundo contenedores significa que el contenedor respectivo retiene el artículo dentro de sus límites.

El primer contenedor es un receptáculo es usado para retener una composición farmacéutica. Este contenedor puede ser para manufacturación, almacenamiento, transportación, y/o sellado por volumen/individual. El primer contenedor

25 está propuesto para cubrir una botella, jarra, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro contenedor usado para manufacturar, retener, almacenar, o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo contenedor es uno usado para retener el primer contenedor y, opcionalmente, el inserto de paquete. Ejemplos del segundo contenedor incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), cajas, cartones,

30 bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsas pequeñas, y sacos. El inserto de paquete puede ser físicamente unido al exterior del primer contenedor mediante cinta, pegamento, grapas, u otro método de unión, o puede descansar dentro del segundo contenedor sin algún medio físico de unión al primer contenedor. Alternativamente, el inserto de paquete está localizado en el exterior del segundo contenedor. Cuando se localizado en el exterior del segundo contenedor, es preferible que el inserto de paquete sea físicamente unido mediante cinta,

35 pegamento, grapas, u otro método de unión. Alternativamente, puede estar adyacente a, o tocar el exterior del segundo contenedor sin ser físicamente unido.

El inserto de paquete es un rótulo, etiqueta, marcador, etc., que menciona información con relación a la composición farmacéutica localizada dentro del primer contenedor. La información mencionada usualmente será determinada por

40 la agencia reguladora que gobierna el área en la cual el artículo de manufactura será vendido (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos). En una modalidad, el inserto de paquete menciona específicamente las indicaciones para las cuales la composición farmacéutica ha sido aprobada. El inserto de paquete puede ser elaborado de cualquier material en el cual una persona puede leer información contenida en esta o por esta. Por ejemplo, el inserto de paquete es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, aluminio, papel de respaldo adhesivo o plástico, etc.) en el cual la información deseada se ha formado (por ejemplo, impresa o aplicada).

45

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

- Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en un número de formas bien conocidas para un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados usando los métodos descritos abajo, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones a estas como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos abajo.
- 50
- Los compuestos de esta invención pueden ser preparados usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones son realizadas en solventes apropiados a los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que son efectuadas. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos abajo, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen elección de solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de desarrollo, son elegidos por ser las
- 55 condiciones estándares para tal reacción, las cuales pueden ser fácilmente reconocidas por un experto en la técnica. Se entiende por un experto en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para un experto en la técnica y métodos alternos deben entonces ser usados. Esto algunas veces requiere un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de reacción de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración mayor en la planeación de
- 60
- 65

cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas al practicante entrenado Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

5

Ejemplos

La preparación de compuestos de Fórmula (I), e intermediarios usados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), puede ser preparada usando procedimientos conocidos en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados.

Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos actuales preparados en estos Ejemplos, no están significando ser limitantes, sino están significando que demuestran cómo pueden ser preparados los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan por un procedimiento descrito en la presente, son en general, ya sea comercialmente disponibles, o son reportados en la literatura química, o pueden ser preparados usando procedimientos descritos en la literatura química.

15

ABREVIATURAS

	Ac	acetilo
	ACN	acetonitrilo
20	AcOH	ácido acético
	anhid.	anhidro
	ac.	acuoso
	Bn	bencilo
	Bu	butilo
25	Boc	terc-butoxicarbonilo
	CV	Volúmenes de columna
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DMAP	dimetilaminopiridina
30	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	Et	etilo
35	EtOH	etanol
	H o H ₂	hidrógeno
	h, hr u hrs	hora(s)
	HCTU	hexafluorofosfato de O-(6-Clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	hex	hexano
40	i	iso
	IPA	alcohol isopropílico
	HOAc	ácido acético
	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
45	LC	cromatografía líquida
	M	molar
	mM	milimolar
	Me	metilo
	MeOH	metanol
50	MHz	megahertz
	min.	minuto(s)
	mins	minuto(s)
	M ⁺¹	(M+H) ⁺
	MS	espectrometría de masas
55	NBS	n-bromosuccinimida
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	NMP	N-metilpirrolidina
	Pd/C	paladio en carbono
60	PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pr	propilo
65	PSI	libras por pulgada cuadrada
	PyBOP	hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio

Tiempo Ret.	tiempo de retención
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
TEA	triethylamina
5 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Condiciones de HPLC Preparativa y Analítica:

- 10 QC-ACN-AA-XB: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, después una retención de 0.75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 15 QC-ACN-TFA-XB: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, después una retención de 0.75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 20 Método A1: L3 Acquity: Columna: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase Móvil: (A) agua; (B) acetonitrilo; Amortiguador: 0.05% de TFA; Intervalo de Gradiente: 2%-98% de B (0 a 1 min) 98% de B (a 1.5 min) 98%-2% de B (a 1.6 min); Tiempo de Gradiente: 1.6 min; Velocidad de Flujo: 0.8 mL/min; Tiempo de Análisis: 2.2 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: MS (ESI⁺).
- 25 Método B1: L2 Aquity: Columna: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase Móvil: (A) agua; (B) acetonitrilo; Amortiguador: 0.05% de TFA; Intervalo de Gradiente: 2%-98% de B (0 a 1 min), 98%-2% de B (a 1.5 min); Tiempo de Gradiente: 1.8 min; Velocidad de Flujo: 0.8 mL/min; Tiempo de Análisis: 2.2 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: MS (ESI⁺).
- 30 Método C1 SCP: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio. Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, después una retención de 0.75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.11 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 35 Método D1 SCP: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, después una retención de 0.75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.11 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 40 Método D2 SCP: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm;
Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; Gradiente: 10-50% de B durante 20 minutos, después una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 20 mL/min. Detección: UV a 220 nm.
- 45 Método D3 SCP: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Gradiente: 6-46% de B durante 20 minutos, después una retención de 4 minutos a 100% de B; Flujo: 20 mL/min. Detección: UV a 220 nm.
- 50 Método E1 iPAC: Columna: Waters Xbridge C18 4.6 x 50 mm partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio. Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 1 minuto; Flujo: 4 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 55 Método F1 iPAC: Columna: Waters Acquity BEH C18 2.1x50 mm partículas de 1.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 2.20 minutos; Flujo: 0.800 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 60 (A): Column-Ascentis Express C18 (50 x 2.1 mm-2.7 µm) Fase móvil A: 10 mM de NH₄COOH en agua: ACN (98:02); Fase móvil B: 10 mM de NH₄COOH en agua: ACN (02:98), Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, Flujo = 1 mL/min.
(B): Waters Acquity BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 micras; Amortiguador: 5 mM de acetato de amonio pH 5 ajustado con HCOOH, Solvente A: Amortiguador:ACN (95:5), Solvente B: Amortiguador:ACN (5:95), Método:% de B: 0 min-5%: 1.1 min -95%: 1.7 min-95%, Flujo: 0.8 mL/min.
- 65 (C): Column-Ascentis Express C18 (50 x 2.1 mm, 2.7 µm) Fase Móvil A: 0.1% de HCOOH en agua; Fase Móvil B:

ACN. Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; Velocidad de Flujo: 1.0 mL/min.

(D): Kinetex XB-C18 (75 x 3 mm) 2.6 micras; Solvente A: 10 mM de formiato de amonio en agua: acetonitrilo (98:02); Fase Móvil B: 10 mM de formiato de amonio en agua: acetonitrilo (02:98); Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; Velocidad de Flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

(E): Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de NH₄OAc; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de NH₄OAc; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; Flujo: 1.1 mL/min.

(F): Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de TFA; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; Flujo: 1.1 mL/min.

(G): Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 micras; Solvente A = 100% agua con 0.05% de TFA; Solvente B = 100% de acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente = 2-98% de B durante 1 minuto, después una retención de 0.5 minutos a 98% de B; Velocidad de Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

(H): Columna: Acentis Express C18 (50 x 2.1 mm) 1.7 µm, Acentis C8 NH₄COOH 5 min. M, Fase Móvil A: 10 mM de formiato de amonio: ACN (98:2), Fase Móvil B: 10 mM de formiato de amonio: ACN (2:98), Gradiente: 20%-100% de B (0-4 min); 100% de B (4-4.6 min); Flujo: 1 mL/min

(I) Columna: Sunfire C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.05% de TFA; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.05% de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 10-100% de B durante 12 minutos; Flujo: 1 mL/min.

(J) Columna: Sunfire C18 (4.6 x 150)mm, 3.5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.05% de TFA; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.05% de TFA;

(K) Waters Acquity SDS Fase Móvil: A: agua B: ACN; 5%-95% de B en 1 min; Intervalo de Gradiente: 50%-98% de B (0-0.5 min); 98% de B (0.5 min-1 min); 98%-2% de B (1-1.1 min); Tiempo de corrida: 1.2 min; Velocidad de Flujo: 0.7 mL/min; Tiempo de Análisis: 1.7 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: MS (ES⁺).

(L) Acquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm. Amortiguador: 5 mM de acetato de amonio Fase Móvil A: Amortiguador:ACN (95:5); Fase Móvil B:Amortiguador:ACN (5:95) Método: % de B: 0 min-20%:1.1 min -90%:1.7 min-90%. Tiempo de corrida: 2.25 min; Velocidad de Flujo: 0.7 mL/min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: MS (ES⁺).

(M): Kinetex SBC18 (4.6 x 50 mm) 5 micras; Solvente A: 10 mM de formiato de amonio en agua: acetonitrilo (98:02); Fase Móvil B: 10 mM de formiato de amonio en agua: acetonitrilo (02:98); Temperatura: 50 °C; Gradiente: 30-100% de B (0-4 min), 100% de B (4-4.6 min), 100-30% de B (4.6-4.7 min), 30% de B (4.7-5.0 min); Velocidad de Flujo: 1.5 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

(N): Column-Ascentis Express C18 (50 x 2.1 mm-2.7 µm) Fase móvil A: 10 mM de NH₄COOH en agua: ACN (98:02); Fase móvil B: 10 mM de NH₄COOH en agua: ACN (02:98), Gradiente: 0-100% de B (0-1.7 minutos); 100% de B (1.7-3.4 minutos). Flujo = 1 mL/min.

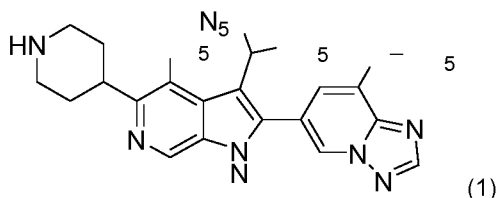
(O) Waters Acquity SDS Columna BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm. Fase A: amortiguador en agua; Fase móvil B: amortiguador en ACN, Gradiente: 20-98% de B (0-1.25 minutos); 98% de B (1.25-1.70 minutos); 98%-2% de B (1.70-1.75 minutos); Flujo = 0.8 mL/min.

(Q): Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de TFA; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; Flujo: 1.1 mL/min.

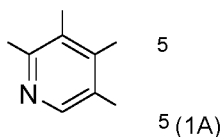
(TS): Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 micras; Solvente A = 100% agua con 0.05% de TFA; Solvente B = 100% de acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente = 2-98% de B durante 1 minuto, después una retención de 0.5 minutos a 98% de B; Velocidad de Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 254 nm.

EJEMPLO 1

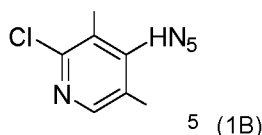
6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Intermediario 1A: 3-bromo-4-metil-5-nitropiridin-2-ol



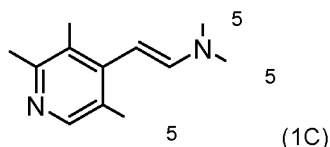
- 5 A una solución de 4-metil-5-nitropiridin-2-ol (4.0 g, 26.0 mmol) en ácido acético (40 mL) se agregó bromo (1.604 mL, 31.1 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró, se agregó agua enfriada en hielo al residuo, la mezcla se agitó por 5 min y se filtró para proporcionar 3-bromo-4-metil-5-nitropiridin-2-ol (5.2 g, 22.32 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 1.082 min [D]. MS *m/z*: 235 [M+2H]⁺.



10 Intermediario 1B: 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitropiridina

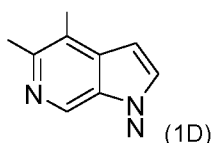
- 15 A una solución de 3-bromo-4-metil-5-nitropiridin-2-ol (5.2 g, 22.32 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregaron POCl₃ (20.80 mL, 223 mmol) y DIPEA (3.90 mL, 22.32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a 80 °C. La masa de reacción se concentró, se agregaron agua enfriada en hielo y NaHCO₃ sólido al residuo, se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), la capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó sobre columna de sílice de 40 g, el compuesto se eluyó en 15% de EA en hexano, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (0.48 g, 1.909 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 2.619 min [D]. MS *m/z*: 248.9 [M-2H]⁺.

20 Intermediario 1C: (E)-2-(3-bromo-2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletén-1-amina



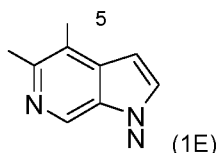
- 25 Una solución de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (8.7 g, 34.6 mmol) en DMF-DMA (46.3 mL, 346 mmol) se agitó por 16 h a 45 °C. La masa de reacción se concentró bajo alto vacío, después se purificó sobre columna de gel de sílice, el compuesto se eluyó en 30% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar (E)-2-(3-bromo-2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetileténamina (10.0 g, 32.6 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido marrón. Tiempo de retención por LCMS 2.685 min [D]. MS *m/z*: 306.0 [M+2H]⁺.

30 Intermediario 1D: 4-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



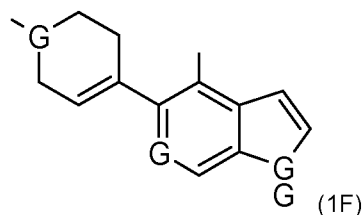
- 35 A una solución de (E)-2-(3-bromo-2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetileténamina (4.2 g, 13.70 mmol) en ácido acético (40 mL) se agregó hierro (3.83 g, 68.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con agua fría (80 mL), se extrajo con DCM (3 X 50 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto se eluyó en 0 a 30% de EA en hexano, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2.6 g, 11.23 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido ligeramente marrón. Tiempo de retención por LCMS 1.992 min [D]. MS *m/z*: 233.0 [M+2H]⁺.
- 40

Intermediario 1E: 5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



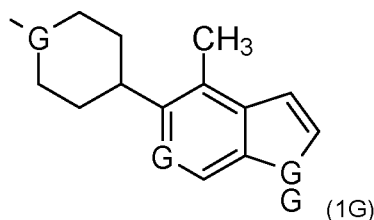
A una solución de 4-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2.6 g, 11.23 mmol) y ácido metilborónico (2.017 g, 33.7 mmol) en mezcla de THF (2 mL) y agua (0.2 mL) se agregó fosfato de potasio tribásico (7.15 g, 33.7 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 5 mins, después se agregó aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.917 g, 1.123 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente por 2 mins. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 75 °C por 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 30% EtOAc en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1.35 g, 8.10 mmol, 72.1 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.623 min [D]. MS m/z : 167.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 1F: 4-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



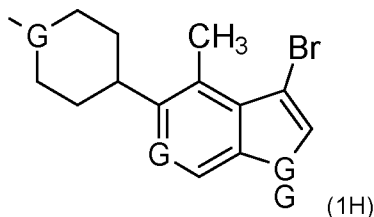
Una solución de 5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1.35 g, 8.10 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2.76 g, 8.91 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5.16 g, 24.31 mmol) en mezcla de THF (20 mL) y agua (2 mL) se desgasificó por 10 min con gas de nitrógeno. Después, se agregó aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.638 g, 0.810 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 30% EtOAc en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2.05 g, 6.54 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 2.077 min [D]. MS m/z : 314.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 1G: 4-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 6.38 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó Pd/C (0.204 g, 1.915 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo vesícula de hidrógeno a temperatura ambiente por 16 h. La masa de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH, los filtrados se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 6.02 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. Tiempo de retención por LCMS 2.069 min [D]. MS m/z : 316.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

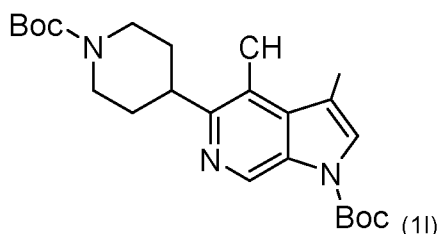
Intermediario 1H: 4-(3-bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.8 g, 5.71 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se agregó una solución de NBS (1.016 g, 5.71 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La masa de reacción se concentró, se dividió entre EtOAc y agua, las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para

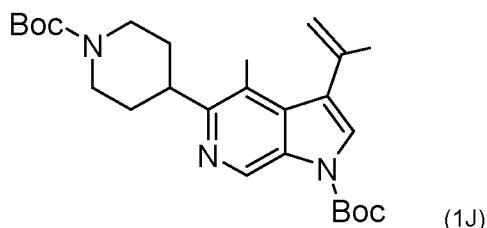
proporcionar 4-(3-bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.8 g, 3.70 mmol, 65% de rendimiento) como un sólido ligeramente marrón. Tiempo de retención por LCMS 3.077 min [D]. MS m/z : 396.2 $[M+2H]^+$.

- 5 Intermediario 1I: 3-bromo-5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



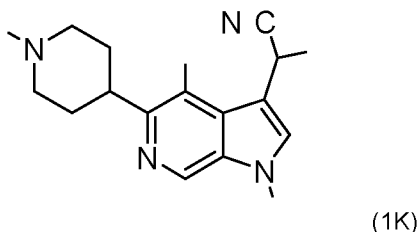
- 10 A una solución de 4-(3-bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.8 g, 4.56 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C se agregaron TEA (1.273 mL, 9.13 mmol), Boc_2O (1.590 mL, 6.85 mmol) y DMAP (0.279 g, 2.282 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La masa de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto
- 15 se eluyó en 20% de EA en hexano, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 3-bromo-5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 3.03 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 2.246 min [D]. MS m/z : 496.2 $[M+2H]^+$.

- 20 Intermediario 1J: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 Una solución de 3-bromo-5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.4 g, 2.83 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0.571 g, 3.40 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.803 g, 8.49 mmol) en THF (20 mL) y mezcla de solvente de agua (2 mL), se desgasificó por 10 min con nitrógeno. Después, se agregó precatalizador XPhos de 2da. generación (0.223 g, 0.283 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por
- 30 cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 25% EtOAc en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.05 g, 2.305 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 0.81 min [D] MS m/z : 456.2 $[M+H]^+$.

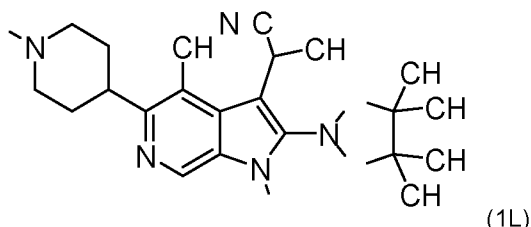
- 35 Intermediario 1K: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



- 40 A una solución de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.05 g, 2.305 mmol) en acetato de etilo (30 mL) se agregó Pd/C (0.123 g, 1.152 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo vesícula de hidrógeno por 2 h. La masa de reacción se filtró a través de celite, se

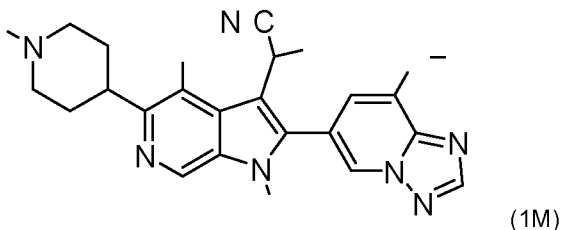
lavó con MeOH, lo filtrado se recolectó y se concentró para dar el compuesto crudo. Lo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto se eluyó en 10% de EA en hexano, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.65 g, 1.419 mmol, 61.6 % de rendimiento) como un sólido gomoso. Tiempo de retención por LCMS 4.761 min [D]. MS m/z : 458.2 [M+H]⁺.

Intermediario 1L: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.093 mmol) en THF (12 mL) se agregó LDA (2.185 mL, 4.37 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 1.5 h, después se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.892 mL, 4.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a -50 °C. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto crudo. Lo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto se eluyó en 40% de EA en hexano, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.4 g, 0.685 mmol, 62.7 % de rendimiento) como un semi-sólido. Tiempo de retención por LCMS 1.48 min [G]. MS m/z : 584.5 [M+H]⁺.

Intermediario 1M: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



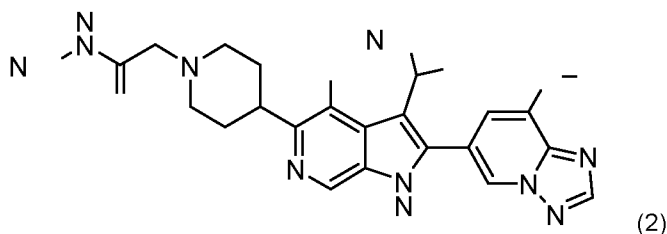
Una solución de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.4 g, 0.685 mmol), 6-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.172 g, 0.754 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0.436 g, 2.056 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y mezcla de solvente de agua (1 mL), se desgasificó por 10 min con nitrógeno. Después, se agregó aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.056 g, 0.069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 60% de EtOAc en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 0.496 mmol, 72% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 2.779 min [D]. MS m/z : 605.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1:

A una solución agitada de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 0.496 mmol) en DCM (1 mL) se agregó HCl 4M en dioxano (1.240 mL, 4.96 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y después se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por LCMS preparativa usando el método D2, las fracciones que contienen el producto se combinaron y se secaron usando evaporador centrífugo Genevac para proporcionar 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.18 g, 0.445 mmol, 90% de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.356 min [P]. MS m/z : 405.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.58 (br. s., 1 H) 8.69 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 8.45-8.58 (m, 2 H) 7.14 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.58-3.68 (m, 1 H) 3.10-3.20 (m, 2 H) 2.79 (t, *J*=11.74 Hz, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 1.87-1.98 (m, 2 H) 1.82 (s, 3 H) 1.65 (d, *J*=11.49 Hz, 2 H) 1.21-1.35 (m, 6 H).

EJEMPLO 2

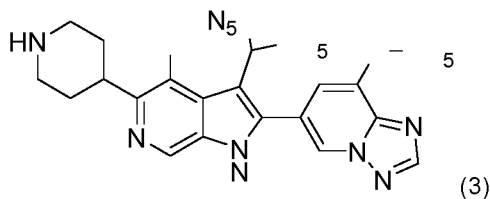
2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida



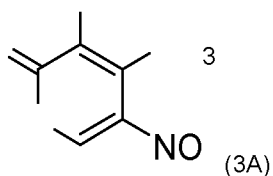
A una solución de 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (20 mg, 0.049 mmol) y 2-cloro-N-metilacetamida (7.98 mg, 0.074 mmol) en DMF (0.5 mL) y THF (1 mL), a la mezcla de solvente se agregó TEA (0.021 mL, 0.148 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 16 h. La masa de reacción se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por LCMS preparativa usando el método D2, las fracciones que contienen el producto se combinaron y se secaron usando evaporador centrífugo Genevac para proporcionar 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (9.1 mg, 0.018 mmol, 36.8 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.632 min [P]. MS *m/z*: 476.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.52 (s, 1 H) 8.69 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.69 (d, *J*=3.67 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.57-3.66 (m, 1 H) 3.17 (d, *J*=4.16 Hz, 1 H) 2.87-2.94 (m, 3 H) 2.63-2.69 (m, 4 H) 2.18-2.27 (m, 2 H) 2.02-2.14 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 1.62 (d, *J*=11.98 Hz, 2 H) 1.28 (d, *J*=7.09 Hz, 6 H).

EJEMPLO 3

6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

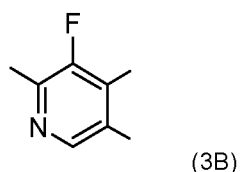


Intermediario 3A: 3-fluoro-4-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona



A una solución de 4-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (30 g, 195 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (300 mL) y agua (30 mL) se agregó Selectfluor (76 g, 214 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C por 48 h. La masa de reacción se dividió entre agua y EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 3-fluoro-4-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (32.1 g, 121 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido gomoso. Tiempo de retención por LCMS 2.075 min [D]. MS *m/z*: 171.0 [M-H]⁺.

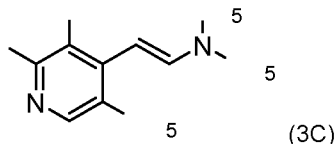
Intermediario 3B: 2-cloro-3-fluoro-4-metil-5-nitropiridina



2-cloro-3-fluoro-4-metil-5-nitropiridina (8 g, 42.0 mmol, 70% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el

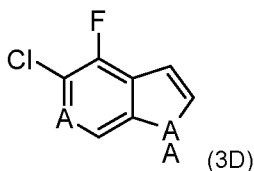
procedimiento general descrito en el Intermediario 1B usando 3-fluoro-4-metil-5-nitropiridin-2-ol (19.1, 59.9 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.399 min [D]. MS m/z : 189.1 $[M-H]^+$.

Intermediario 3C: (E)-2-(2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletan-1-amina



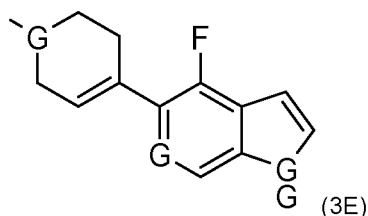
(E)-2-(2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletanamina (6.5 g, 26.5 mmol, 70.0 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1C usando 2-cloro-3-fluoro-4-metil-5-nitropiridina (7.2 g, 37.8 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.634 min [D]. MS m/z : 246.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 3D: 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridina



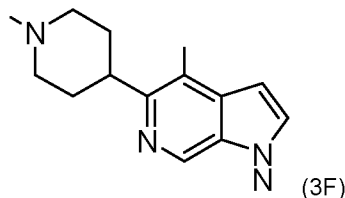
5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (4.8 g, 28.1 mmol, 93% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1D usando (E)-2-(2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletanamina (7.4 g, 30.1 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.658 min [D]. MS m/z : 171.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 3E: 4-(4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



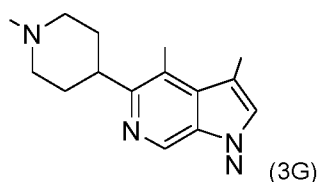
4-(4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (6.1 g, 19.22 mmol, 72.9 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1F usando 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (4.5 g, 26.4 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.582 min [D]. MS m/z : 318.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 3F: 4-(4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



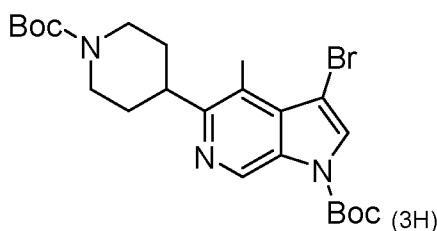
4-(4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5.75 g, 18.00 mmol, 94% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1G usando 4-(4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (6.1 g, 19.22 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.647 min [D]. MS m/z : 320.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 3G: 4-(3-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



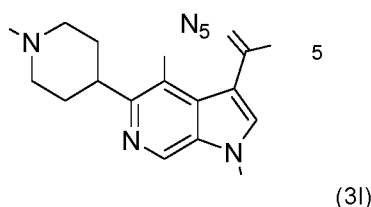
4-(3-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7.1 g, 17.83 mmol, 99 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1H usando 4-(4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5.75 g, 18.00 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 3.067 min [D]. MS m/z : 400.2 $[M+2H]^+$.

Intermediario 3H: 3-bromo-5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



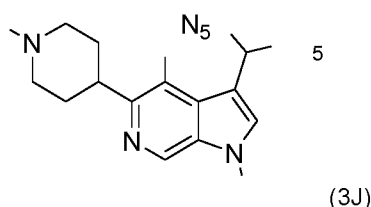
3-bromo-5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6.7 g, 13.44 mmol, 75% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1I usando 4-(3-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7.1 g, 17.83 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.894 min [D]. MS m/z : 500.0 $[M+2H]^+$.

Intermediario 3I: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5.7 g, 12.40 mmol, 92% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1J usando 3-bromo-5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6.7 g, 13.44 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 4.576 min [D]. MS m/z : 460.2 $[M+H]^+$.

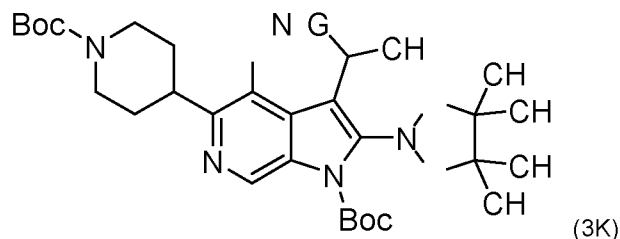
Intermediario 3J: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4.6 g, 9.97 mmol, 80% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1K usando 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5.7 g, 12.40 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.602 min [D]. MS m/z : 462.2 $[M+H]^+$.

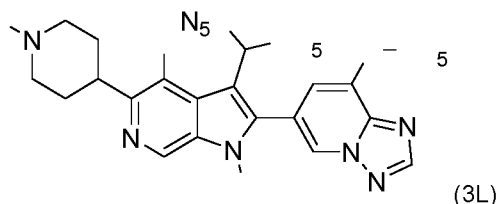
Intermediario 3K: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2.42 g, 3.87 mmol, 74.5 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1L usando 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2.4 g, 5.20 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.358 min [D]. MS m/z : 588.2 [M+H]⁺.

Intermediario 3L: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



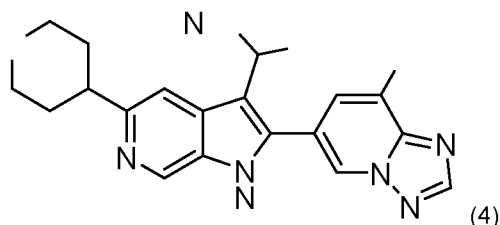
5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.42 g, 0.661 mmol, 48.5 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1M usando 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.8 g, 1.362 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 3.396 min [D]. MS m/z : 609.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3:

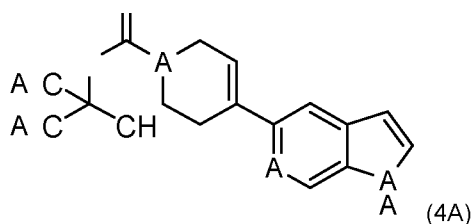
6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.26 g, 0.637 mmol, 92% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 usando 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.42 g, 0.690 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.086 min [P]. MS m/z : 409.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.01 (bs, 1 H) 8.69 (d, J =1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.78 (t, J =11.2 Hz, 2H), 1.92 (d, J =8.8 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.72 (d, J =12.7 Hz, 2H), 1.35 (d, J =6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 4

6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

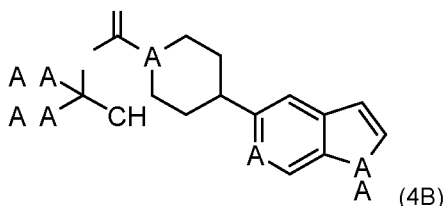


Intermediario 4A: 4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



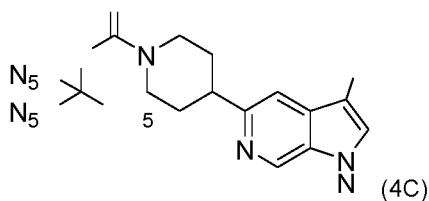
A una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (3.2 g, 16.24 mmol) en dioxano (60 mL) y mezcla de solvente de agua (20.00 mL) se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5.02 g, 16.24 mmol) y fosfato de potasio tribásico (10.34 g, 48.7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por 5 min., se agregó aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1.326 g, 1.624 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 90 °C por 3 h. La masa de reacción se concentró, después el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), los sólidos se filtraron, lo filtrado se recolectó y se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 40 g, el compuesto se eluyó en 15% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 8.35 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. Tiempo de retención por LCMS 0.95 min [L] MS m/z : 300.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 4B: 4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



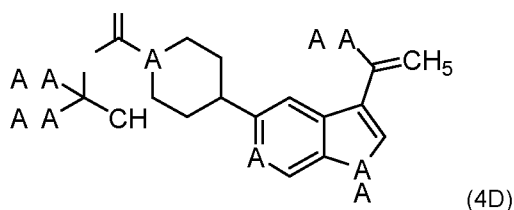
A una solución de 4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3.2 g, 10.69 mmol) en MeOH (20 mL) y mezcla de solvente de EtOAc (20 mL) se agregó Pd/C (1.138 g, 10.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h bajo hidrógeno. La masa de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (2 X 50 mL) y se concentró para proporcionar 4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 8.30 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 0.88min [D] MS m/z : 302.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 4C: 4-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



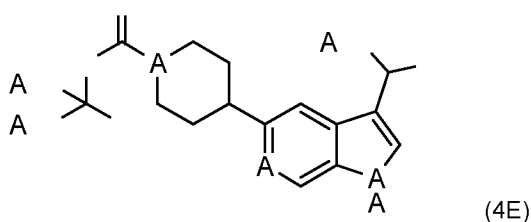
A una solución de 4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.995 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NBS (142 mg, 0.796 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 1 h. La reacción se apagó con hielo (50 g). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL), la capa orgánica combinada se concentró para dar el compuesto crudo. Lo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 10% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.789 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 1.31min [G] MS m/z : 382.1 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

Intermediario 4D: 4-(3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



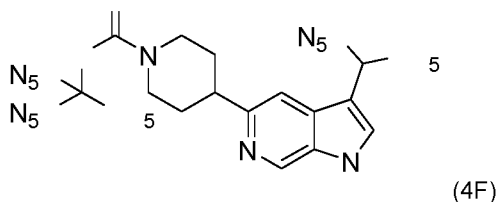
3-(3-isopropil-1H-indol-5-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1.759 mmol, 33.4 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 4A usando 4-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 6.57 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 0.51 min [D] MS m/z : 340.8 [M+H]⁺.

Intermediario 4E: 4-(3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



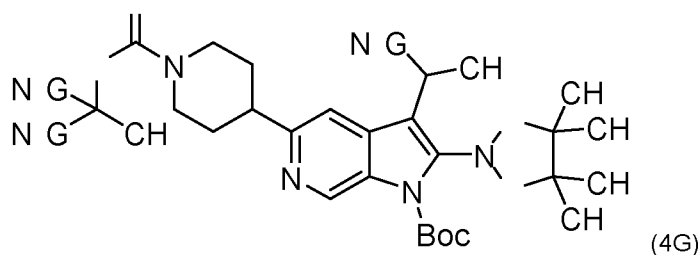
4-(3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.8 g, 2.52 mmol, 48% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 4B usando 4-(3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 5.56 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 0.80 min [D]. MS m/z : 344.2 [M+H]⁺.

Intermediario 4F: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



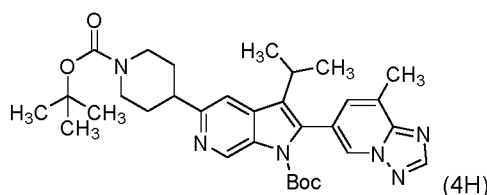
A una solución de 4-(3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 5.53 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron Boc₂O (1.670 mL, 7.19 mmol) y DMAP (10.14 g, 83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 12 h. La masa de reacción se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 12 g, el compuesto se eluyó en 35% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 2.71 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 1.99 min [D] MS m/z : 444.4 [M+H]⁺.

Intermediario 4G: 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 1.240 mmol) en THF (3 mL) se agregó LDA (2.480 mL, 4.96 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 1.5 h. Después, se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.769 mL, 3.72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -45 °C por 2 h. La reacción se apagó con cloruro de amoníaco (20 mL). La mezcla de reacción se separó, las capas orgánicas se concentraron para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 25% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0.562 mmol, 45% de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.03 min [D]. MS m/z : 514.4 [M+H-tBu]⁺.

Intermediario 4H: 15-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



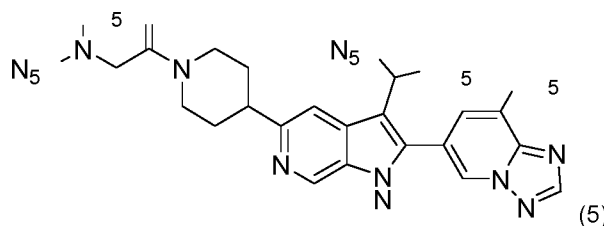
A una solución de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.527 mmol) en dioxano (18 mL) y mezcla de solvente de agua (6.00 mL) se agregaron 6-bromo-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (335 mg, 1.580 mmol) y fosfato de potasio tribásico (335 mg, 1.580 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se agregó fosfato de potasio tribásico (335 mg, 1.580 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 90 °C por 3 h. La masa de reacción se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), el sólido se filtró y se lavó con EtOAc (2 X 30 mL), los filtrados combinados se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 35% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.261 mmol, 49.5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 1.16 min [D] MS m/z : 575.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 4:

A una solución de 5-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (31 mg, 0.054 mmol) en DCM (2 mL) se agregó HCl 4M en dioxano (1 mL, 4.00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La masa de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico (2 X 10 mL), y se secó bajo vacío para proporcionar 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2.1 mg, 5.61 μmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. Tiempo de retención por LCMS 1.209 min [G], MS m/z : 375.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8.85 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.70 (s, 2 H), 3.44-3.61 (m, 3 H), 3.38 (br. s., 1 H), 3.05-3.27 (m, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.03-2.27 (m, 4 H), 1.94 (s, 3 H), 1.53 (d, *J*=6.85 Hz, 5 H).

EJEMPLO 5

2-(dimetilamino)-1-(4-(3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etan-1-ona

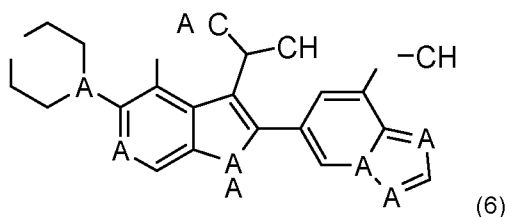


A una solución de 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (25 mg, 0.067 mmol) en DMF (1 mL) se agregaron trietilamina (0.028 mL, 0.200 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (13.77 mg, 0.134 mmol) y HATU (76 mg, 0.200 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La masa de reacción se purificó por LCMS preparativa método D2, las fracciones que contienen el producto se combinaron y se secaron usando evaporador centrífugo Genevac para proporcionar 2-(dimetilamino)-1-(4-(3-

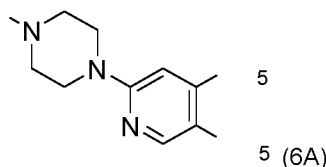
isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etanona (11 mg, 0.024 mmol, 35.9 % de rendimiento) como un sólido pálido. Tiempo de retención por LCMS 1.346 min [E]. MS m/z : 460.3 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.62 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.52-4.48 (m, 1 H), 4.16-4.11 (m, 1 H), 3.26-3.12 (m, 3 H), 3.04-2.96 (m, 2 H), 2.67-2.64 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.25 (s, 6 H), 1.90-1.85 (m, 2 H), 1.82-1.75 (m, 1 H), 1.66-1.62 (m, 1 H), 1.41 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H).

EJEMPLO 6

6-(4-cloro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

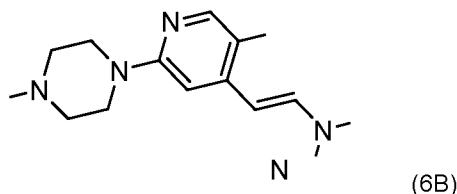


Intermediario 6A: 4-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



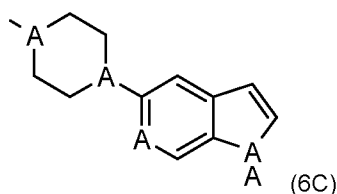
A una solución de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (10 g, 46.1 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregaron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8.58 g, 46.1 mmol) y DIPEA (12.07 mL, 69.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 4 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetonitrilo (50 mL) y se secaron bajo vacío para proporcionar 4-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 19.85 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido blanco. Tiempo de retención por LCMS 1.39 min [G]. MS m/z : 323.5 $[M+H]^+$.

Intermediario 6B: (E)-4-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (24 g, 74.5 mmol) en DMF (70 mL) se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (49.8 mL, 372 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 24 h. La masa de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM (250 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 4-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (12 g, 20.03 mmol, 27% de rendimiento) como un aceite. Tiempo de retención por LCMS 1.39 min [L] MS m/z : 378.5 $[M+H]^+$.

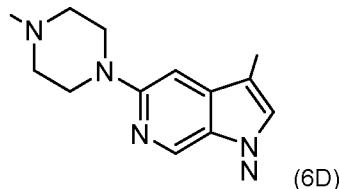
Intermediario 6C: (E)-4-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (E)-terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 39.7 mmol) en MeOH (150 mL) se agregó Pd/C (1.5 g, 14.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 psi bajo hidrógeno en una autoclave por 12 h. El Pd/C se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (2 X 50 mL), los filtrados se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

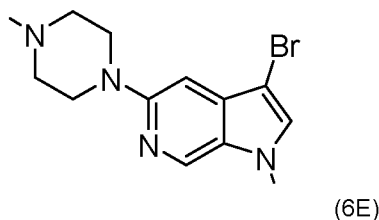
(6.5 g, 16.34 mmol, 41.1 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 2.10 min [L] MS m/z : 303.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 6D: 4-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



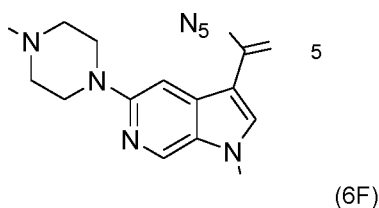
4-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6.5 g, 15.00 mmol, 76 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 4C usando 4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 19.84 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 0.98 min [G]. MS m/z : 382.9 $[M+H]^+$.

Intermediario 6E: 3-bromo-5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



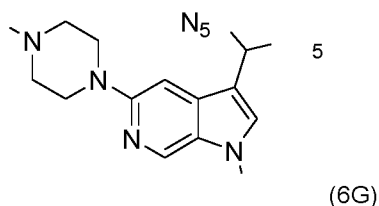
A una solución de 4-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 2.89 mmol) en THF (20 mL) se agregaron trietilamina (1.206 mL, 8.66 mmol), Boc_2O (0.804 mL, 3.46 mmol) y DMAP (7.05 mg, 0.058 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 12 h. La masa de reacción se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 35% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 3-bromo-5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1.458 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido gomoso. Tiempo de retención por LCMS 1.88 min [G] MS m/z : 483.3 $[M+H]^+$.

Intermediario 6F: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



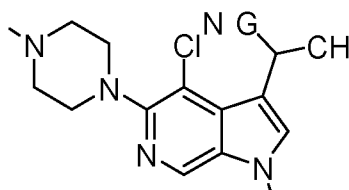
5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0.590 mmol, 29% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 4D usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2.024 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.88 min [L] MS m/z : 443.5 $[M+H]^+$.

Intermediario 6G: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0.572 mmol, 56% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 4E usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1.017 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.92 min [L] MS m/z : 445.5 [M+H]⁺.

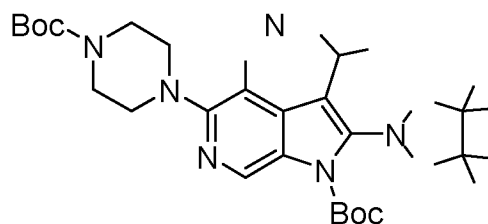
Intermediario 6H: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(6H)

A una solución de 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2.249 mmol) en DCE (10 mL) se agregó NCS (0.751 g, 5.62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La reacción se apagó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la capa orgánica se concentró para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 20% de EA en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.307 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Tiempo de retención por LCMS 3.487 min [G], MS m/z : 479.2 [M+H]⁺.

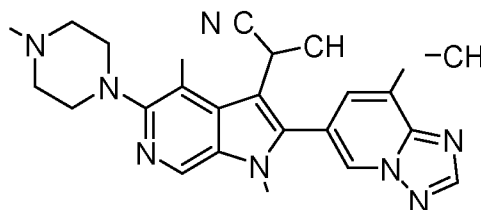
Intermediario 6I: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(6I)

5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (158 mg, 0.243 mmol, 68.4 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1L usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0.355 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 3.328 min [G], MS m/z : 605.4 [M+H]⁺.

Intermediario 6J: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(6J)

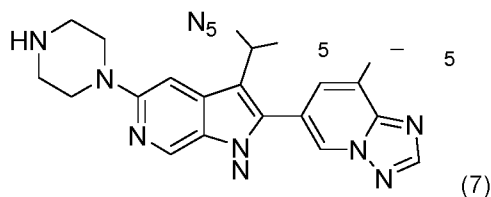
5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0.207 mmol, 62.6 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1M usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.331 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.96 min [D], MS m/z : 628.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6:

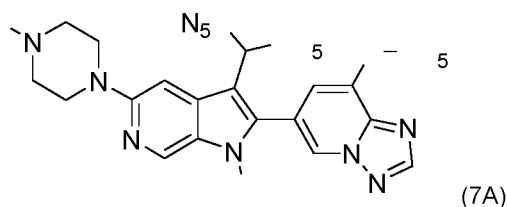
6-(4-cloro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (140 mg, 0.329 mmol, 86 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0.383 mmol) en HCl (3 mL, 12.00 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.329 min [E], MS m/z : 426.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (d, J =1.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.06 (d, J =5.1 Hz, 4H), 2.99-2.91 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.33 (d, J =7.3 Hz, 6H).

EJEMPLO 7

6-(3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Intermediario 7A: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



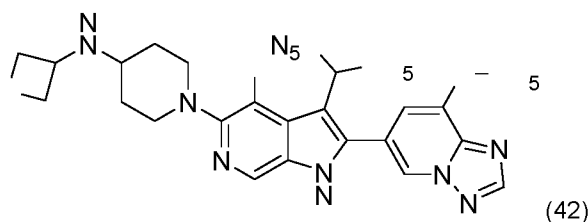
A una solución de 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.160 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó Pd/C (17.00 mg, 0.160 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo cuchilla de hidrógeno por 3 h. La masa de reacción se filtró, se lavó con EtOAc (2 X 50 mL) y se concentró para proporcionar 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0.019 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido pálido. Tiempo de retención por LCMS 1.64 min [D] MS m/z : 592.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 7:

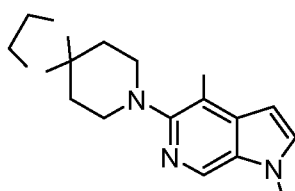
6-(3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.7 mg, 1.788 μmol, 2% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0.110 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.18 min [F], MS m/z : 392.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.90 (br. s., 4H), 1.90 (s, 2H), 1.42 (d, J =7.1 Hz, 6H).

EJEMPLO 42

1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina



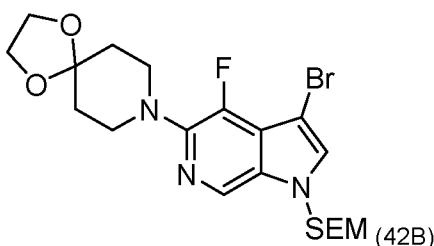
Intermediario 42A: 8-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano



(42A)

8-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (3.7 g, 9.08 mmol, 68.3 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213B usando 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (4.0 g, 13.30 mmol) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (2.86 g, 19.94 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 3.410 min [D]. MS (E⁻) *m/z*: 408.2 (M+H).

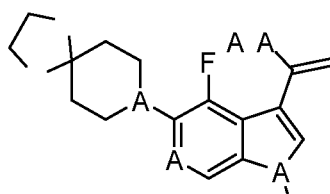
Intermediario 42B: 8-(3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano



(42B)

8-(3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (5.01 g, 10.30 mmol, 87 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213C usando 8-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (4.8 g, 11.78 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.77 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 488.8 (M+2H).

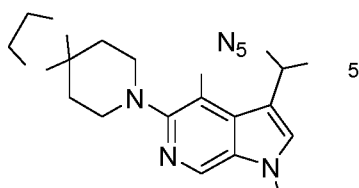
Intermediario 42C: 8-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano



(42C)

8-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (3.8 g, 8.49 mmol, 82 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213D usando 8-(3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (5.01 g, 10.30 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.077 g, 12.36 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 4.033 min [D]. MS (E⁻) *m/z*: 448.2 (M+H).

Intermediario 42D: 8-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

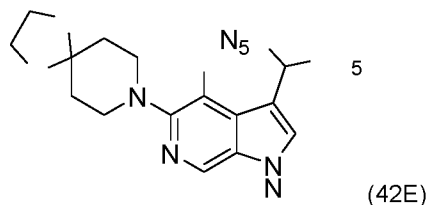


(42D)

8-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (3.6 g, 8.01 mmol, 97 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213E usando 8-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

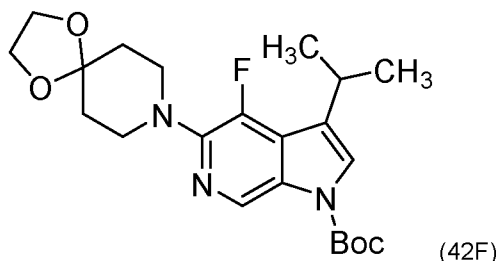
(3.7 g, 8.27 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 4.193 min [D]. MS (E^-) m/z : 450.2 ($M+H$).

Intermediario 42E: 8-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-5-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano



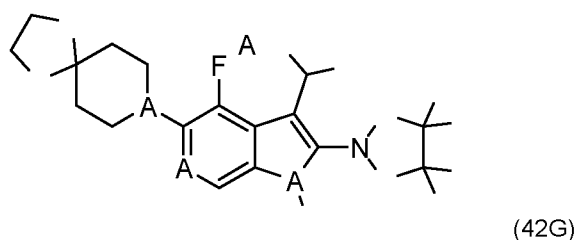
8-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-5-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (1.4 g, 4.38 mmol, 79 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213F usando 8-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-5-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (2.5 g, 5.56 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.709 min [D]. MS (E^-) m/z : 320.2 ($M+H$).

Intermediario 42F: 4-fluoro-3-isopropil-5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-carboxilato de terc-butilo



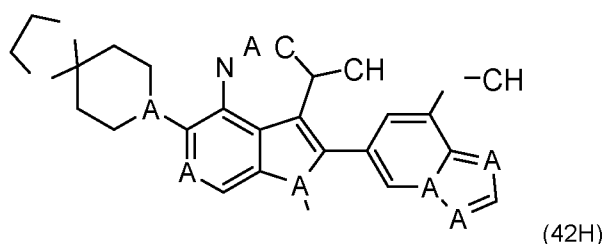
4-fluoro-3-isopropil-5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.41 g, 3.36 mmol, 89 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213G usando 8-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-5-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (1.2 g, 3.76 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 4.227 min [D]. MS (E^-) m/z : 420.2 ($M+H$).

Intermediario 42G: 4-fluoro-3-isopropil-5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-carboxilato de terc-butilo



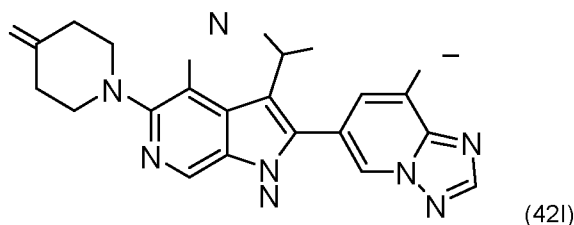
4-fluoro-3-isopropil-5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.26 g, 2.310 mmol, 69.2 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213H usando 4-fluoro-3-isopropil-5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.4 g, 3.34 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 4.527 min [D]. MS (E^-) m/z : 546.3 ($M+H$).

Intermediario 42H: 4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-carboxilato de terc-butilo



4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.51 g, 0.900 mmol, 78 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213I usando 4-fluoro-3-isopropil-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.63 g, 1.155 mmol) y 6-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.342 g, 1.501 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 3.460 min [D]. MS (E⁻) *m/z*: 567.5 (M+H).

Intermediario 42I: 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ona



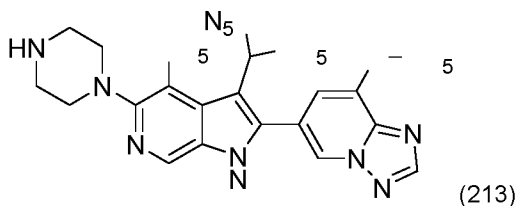
1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ona (0.32 g, 0.757 mmol, 95 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 4 usando 4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.45 g, 0.794 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.129 min [D]. MS (E⁻) *m/z*: 423.2 (M+H).

Ejemplo 42:

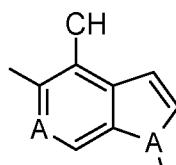
A una solución de 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ona (25 mg, 0.059 mmol) y oxetan-3-amina (6.49 mg, 0.089 mmol) en mezcla de DMF (0.5 mL) y THF (0.5 mL) se agregó AcOH (0.339 µl, 5.92 µmol). La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. Se agregó Cianoborohidruro de sodio (7.44 mg, 0.118 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con 0.2 ml de agua. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto crudo. El material crudo se purificó por LCMS preparativa usando el método D2, las fracciones que contienen el producto se combinaron y se secaron usando evaporador centrífugo Genevac para proporcionar 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (16.6 mg, 0.034 mmol, 57.0 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.383 min [P]. MS *m/z*: 480.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.66 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.26 (br. s., 2H), 3.17 (s, 1H), 2.80 (t, J=11.9 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.79 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.1 Hz, 6H).

EJEMPLO 213

6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



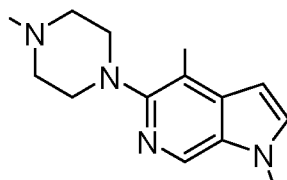
Intermediario (213A): 5-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



(213A)

A una solución de 5-cloro-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina (5.6 g, 33.6 mmol) en THF seco (120 mL) se agregó hidruro de sodio (1.266 g, 52.8 mmol) por porciones a 0 °C, después se agitó por 30 mins, después se agregó SEM-Cl (7.49 mL, 42.2 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se continuó por 4 hrs a temperatura ambiente. La reacción se apagó con solución acuosa de NH₄Cl. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, después se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 40% de EA/hexano para dar 5-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (8.9 g, 30.0 mmol, 89 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 3.500 min [D]. MS (E⁻) *m/z*: 297.3 (M+H).

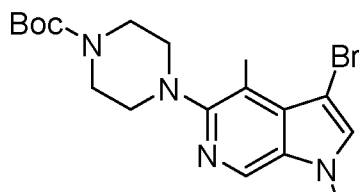
Intermediario 213B: 4-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(213B)

Una solución de 5-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (5g, 16.84 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3.76 g, 20.21 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se purgó con nitrógeno por 5 mins, después se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0.680 g, 0.875 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente por 2 min y se calentó en un tubo sellado a 110 °C por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un instrumento ISCO usando columna de sílice de 24 g, el compuesto se eluyó en 30% EtOAc en hexanos, las fracciones se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5.1 g, 11.42 mmol, 67.8 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.46 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 447.3 (M+H).

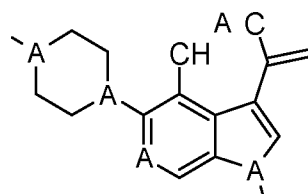
Intermediario 213C: 4-(3-bromo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(213C)

A una solución de 4-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3.6 g, 8.06 mmol) en DMF (60 mL) a 0 °C se agregó una solución de NBS (1.41 g, 8.08 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se agregó 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc(2x100ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice eluyendo 25% de EA en hexano para proporcionar 4-(3-bromo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3.5 g, 6.66 mmol, 83 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.73 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 527.3

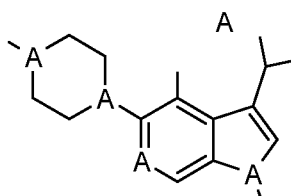
Intermediario 213D: 4-(4-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(213D)

A una solución de 4-(3-bromo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato (3.4 g, 6.47 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.04 g, 18.12 mmol) en mezcla de THF (160 mL) y agua (16 mL) se agregó fosfato de potasio tribásico (4.12 g, 19.41 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 5 mins, después se agregó precatalizador XPhos de 2da. generación (0.51 g, 0.647 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente por 2 mins. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 60 °C por 2 h. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite. Lo filtrado obtenido se concentró para proporcionar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice eluyendo 25% de EtOAc en hexano para proporcionar 4-(4-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2.6 g, 5.34 mmol, 83 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.79 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 487.5 (M+H).

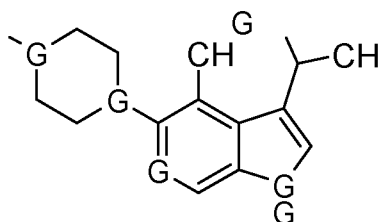
Intermediario 213E: 4-(3-isopropil-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(213E)

A una solución de 4-(4-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3.5 g, 7.19 mmol) se tomó en acetato de etilo (120 mL). Pd-C (0.71 g, 7.19 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó bajo presión de H₂ (vesícula) por 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el lecho de Celite se lavó con MeOH, MeOH se concentró bajo vacío para dar 4-(3-isopropil-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2.3 g, 4.71 mmol, 65.4 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.83 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 489.4 (M+H).

Intermediario 213F: 4-(3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(213F)

A una solución de 4-(3-isopropil-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2.6 g, 5.32 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C se agregó TBAF (21.28 mL, 21.28 mmol) y etilendiamina (1.602 mL, 23.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 6 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se dividió entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separó y se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar 4-(3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1.81 g, 5.05 mmol, 95 % de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.07 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 359.3 (M+H).

Intermediario 213G: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(213G)

5

10



15

20



25

30

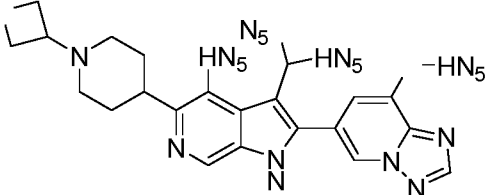
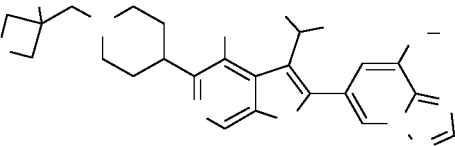
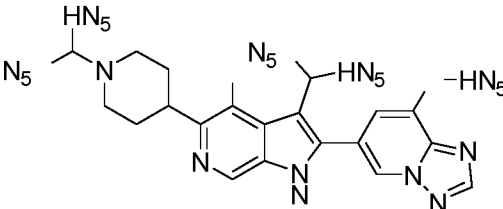
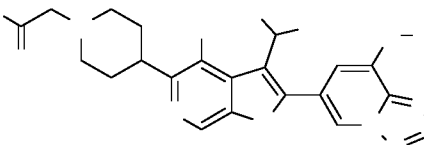
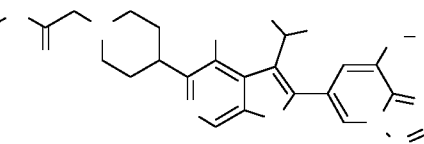
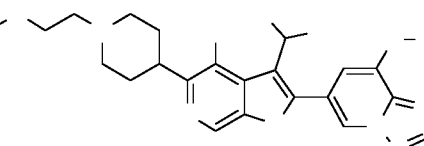
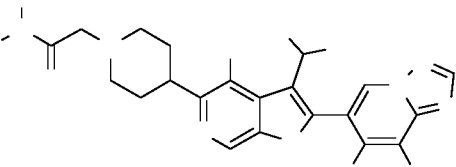
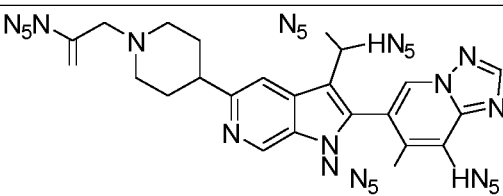
35

40

Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
8		408.55	409.3	0.76	QC-ACN-TFA-XB
9		490.69	491.4	1.35	QC-ACN-AA-XB
10		479.56	480.3	1.2	P
11		461.57	462	1.591	P
12		475.6	476.1	1.476	P
13		406.51	407	0.897	Q
14		514.62	515.3	1.53	P
15		463.56	464.3	1.461	P

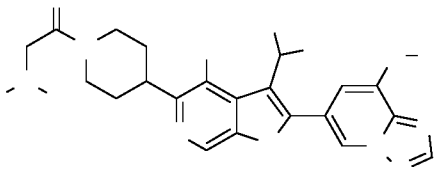
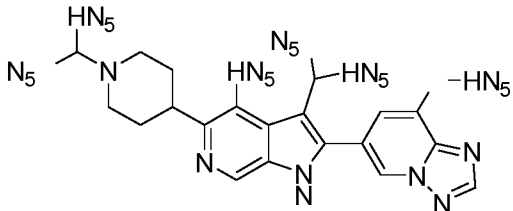
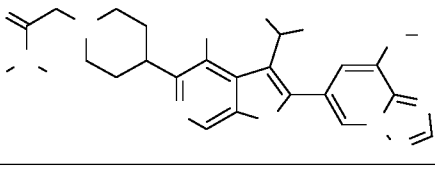
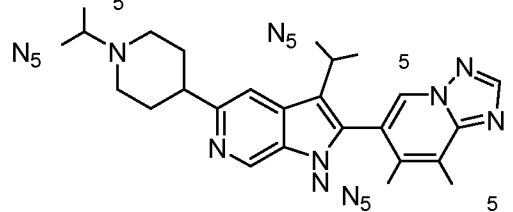
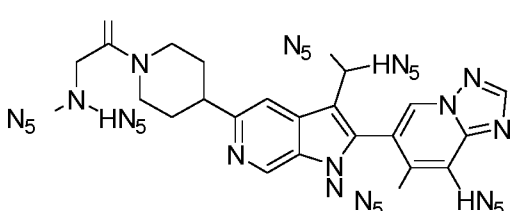
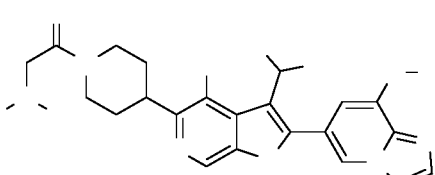
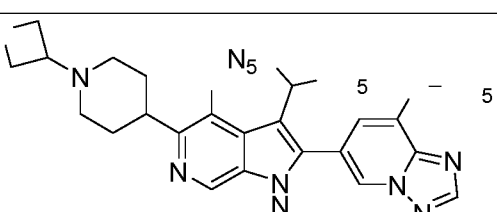
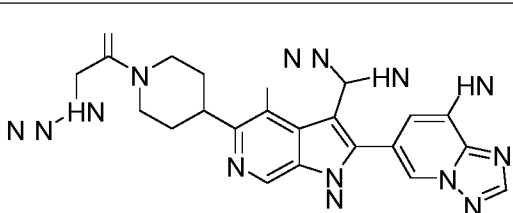
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
16		460.58	461.1	1.766	P
17		492.6	493.3	1.551	P
18		450.56	451.3	1.285	P
19		465.53	466.3	1.38	P
20		479.56	480.3	1.442	P
21		466.56	467.3	1.363	P
22		491.62	492.3	1.457	P
23		445.57	446.1	1.559	P

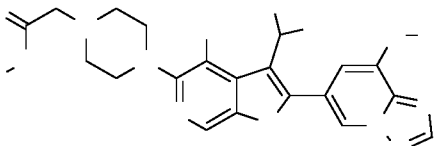
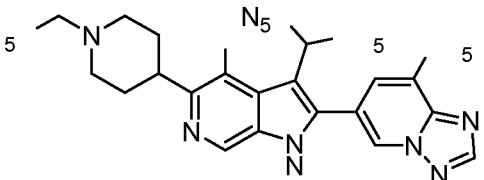
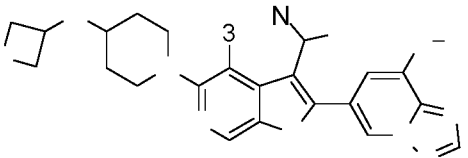
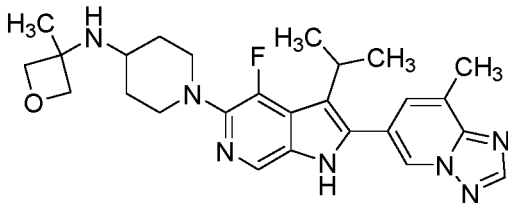
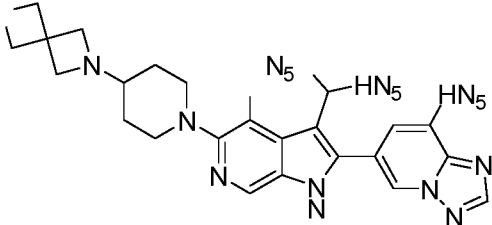
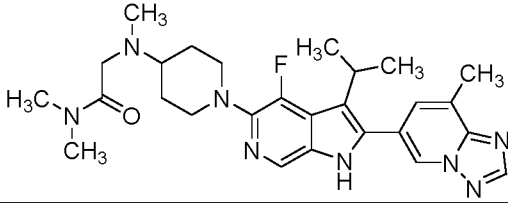
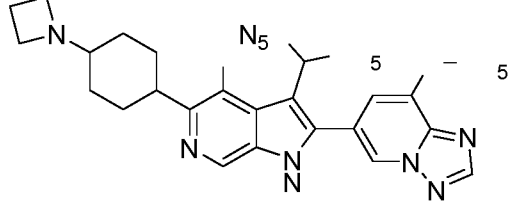
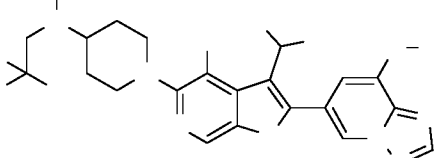
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
24		489.62	490.1	1.599	P
25		510.66	511	1.742	P
26		459.6	460.1	1.637	P
27		459.6	460.2	1.401	P
28		388.52	389.1	1.323	P
29		491.62	492.3	1.369	P
30		444.58	445.1	1.745	P
31		473.63	474.2	1.578	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
32		489.62	490.2	1.533	P
33		446.6	447.1	1.537	P
34		493.59	494.3	1.381	P
35		430.6	431.1	1.491	P
36		473.63	474.2	1.493	P
37		493.59	494.3	1.289	P
38		464.55	465.3	1.571	P
39		463.56	464.3	1.259	P

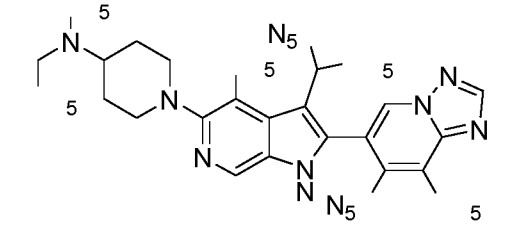
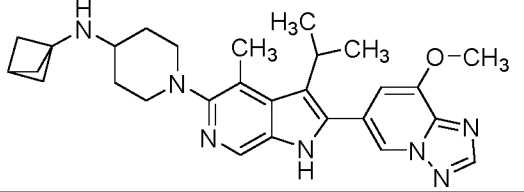
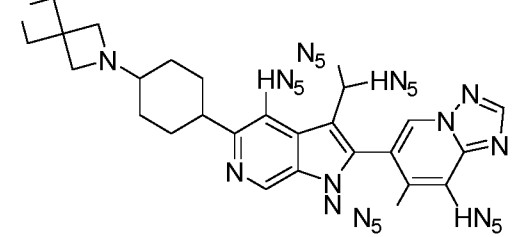
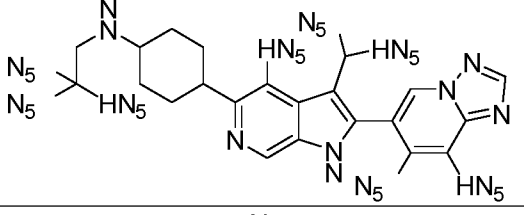
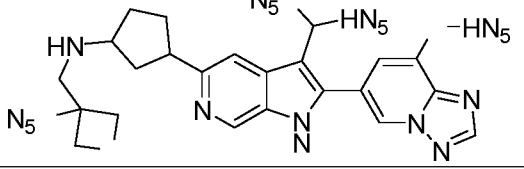
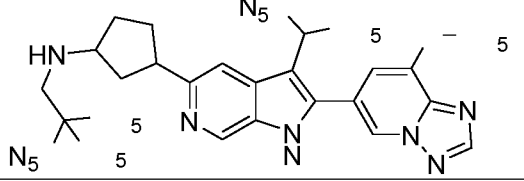
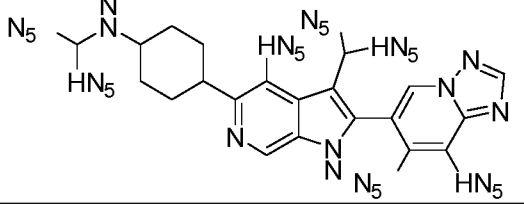
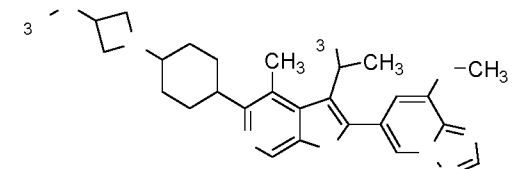
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
40		476.59	477.3	1.371	P
41		474.51	475.2	2.113	P
42		479.56	480.3	1.383	P
43		477.59	478.3	1.492	P
44		489.6	490.3	1.394	P
45		506.63	507.4	1.426	P
46		462.57	463.3	1.31	P
47		507.66	508.4	1.921	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
48		476.64	477.4	1.875	P
49		478.62	479.4	1.367	P
50		502.64	503.3	1.421	P
51		461.59	462	1.368	p
52		477.63	478	1.434	p
53		485.64	486.4	1.573	p
54		501.68	502.4	1.448	p

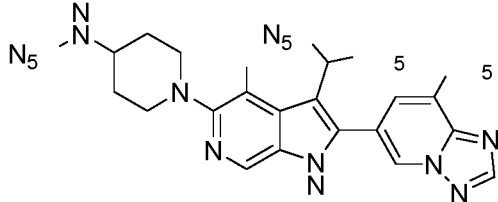
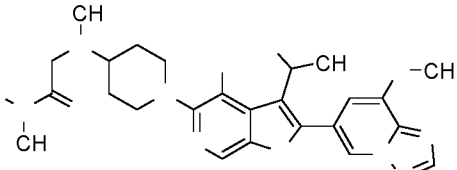
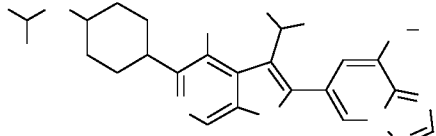
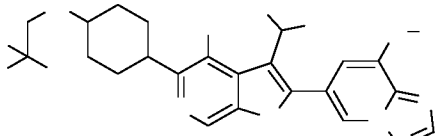
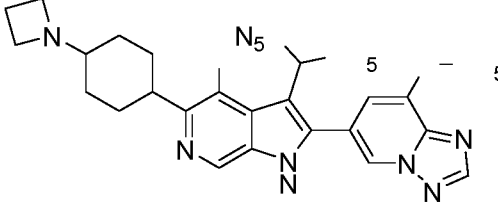
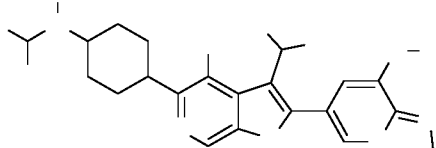
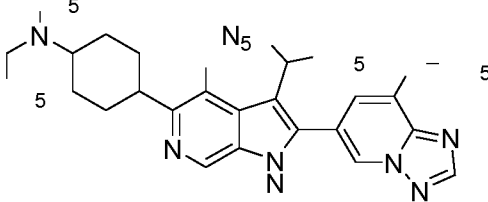
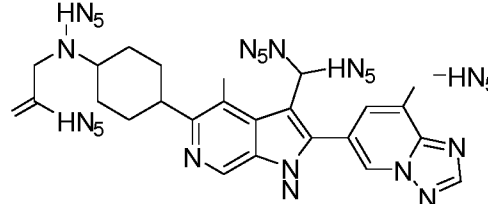
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
55		459.64	460.4	1.381	p
56		485.64	486.3	1.796	p
57		498.68	499	1.402	p
58		486.71	487.4	1.625	p
59		474.61	475.3	1.273	p
60		460.63	461	1.38	p
61		458.65	459.3	1.532	p
62		488.64	489.4	1.057	p

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
63		446.6	447.3	1.381	p
64		523.66	524.4	1.396	p
65		477.59	478.3	1.329	p
66		477.59	478.3	1.43	p
67		507.61	508.3	1.348	p
68		463.61	464.3	1.346	p
69		449.58	450.4	1.32	p
70		447.56	448.3	1.276	p

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
71		421.52	422.3	1.2	p
72		522.63	523.3	1.382	p
73		464.59	465.3	1.331	p
74		494.62	495.3	1.331	P
75		462.57	463.3	1.514	P
76		478.62	479.4	1.605	P
77		464.59	465.3	1.543	P
78		493.59	494	1.828	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
79		521.64	522	1.68	P
80		462.57	463.3	1.511	P
81		476.6	477.3	1.576	P
82		490.63	491.3	1.362	P
83		463.61	464	1.399	P
84		476.64	477.4	1.844	P
85		462.62	463	1.738	P
86		475.64	476	1.298	P

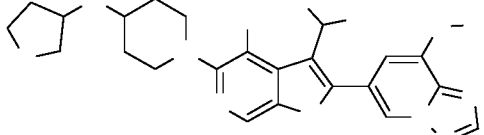
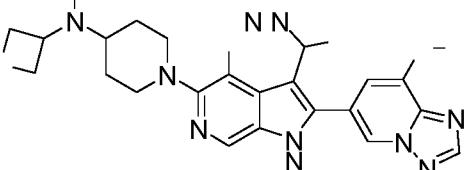
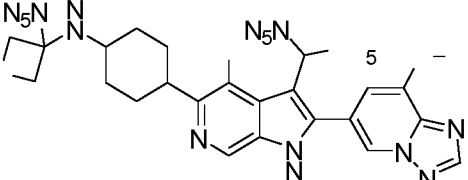
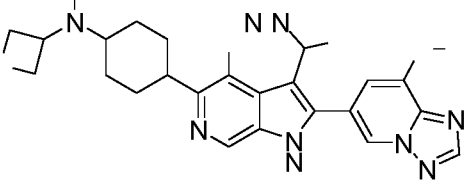
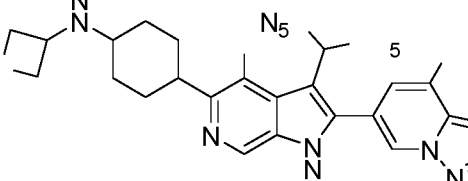
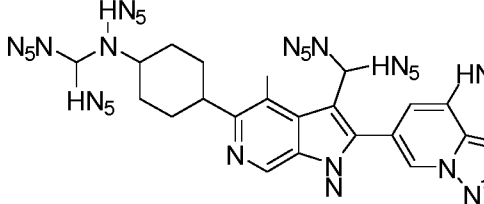
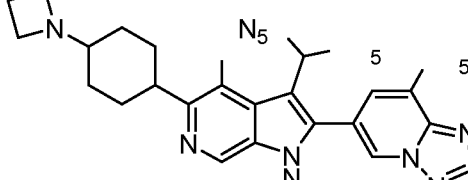
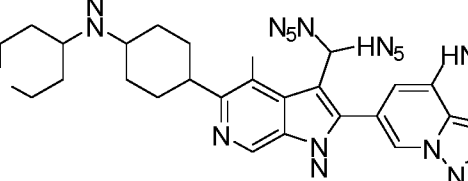
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
87		459.6	460	1.427	P
88		489.67	490	1.361	P
89		522.67	523.4	1.331	P
90		458.65	459.3	1.319	P
91		472.64	473.4	1.686	P
92		488.68	489.4	1.606	P
93		446.56	447.3	1.329	P
94		474.61	475	1.597	P

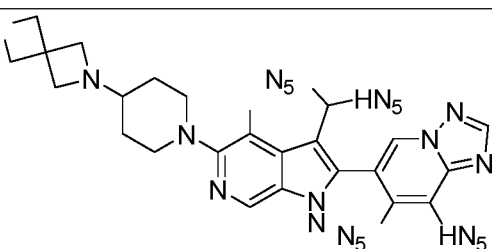
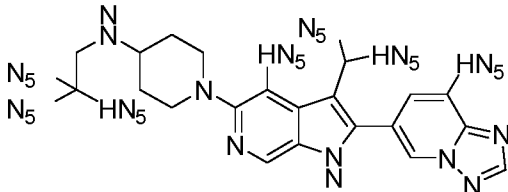
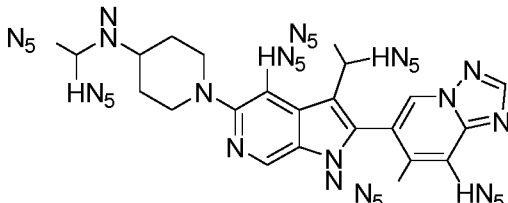
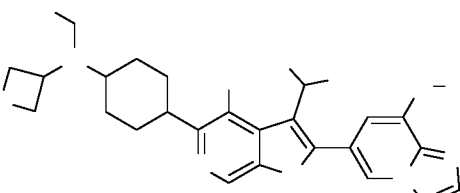
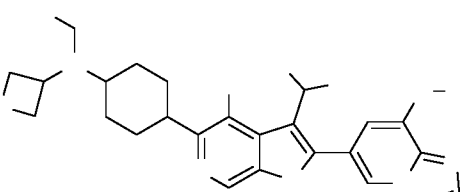
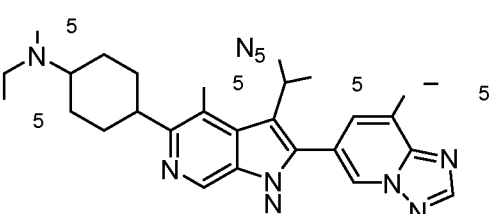
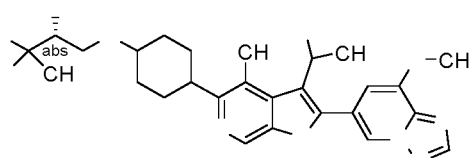
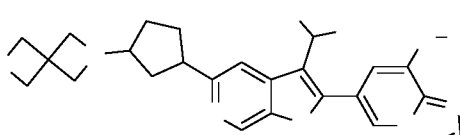
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
95		460.63	461.4	1.645	P
96		476.63	477.4	1.346	P
97		408.57	409.3	1.461	P
98		476.59	477	1.145	P
99		481.58	482.2	1.265	P
100		507.61	508.3	1.263	P
101		479.6	480.3	1.295	P
102		465.58	466.4	1.264	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
103		493.59	494.2	1.642	D
104		493.59	494.3	1.529	P
105		492.6	493.3	1.515	P
106		492.6	493.4	1.912	P
107		462.57	463.3	1.8	P
108		462.62	463.3	1.607	P
109		446.57	447.3	1.352	P
110		490.63	491.3	1.599	P

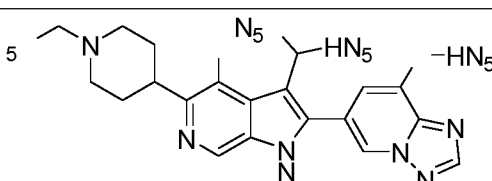
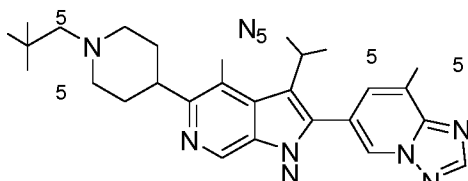
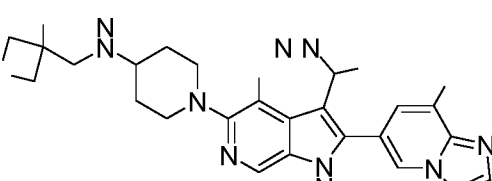
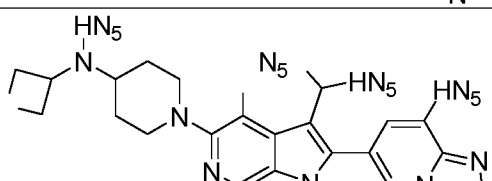
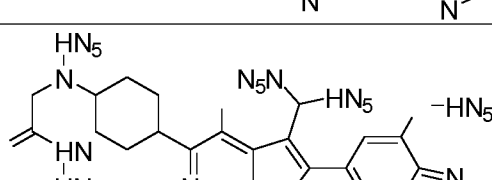
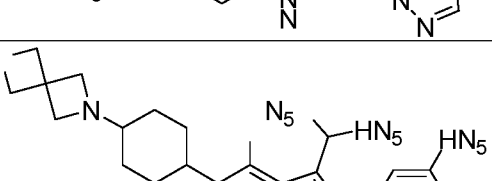
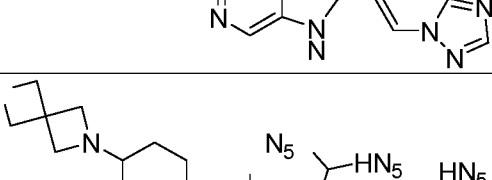
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
111		503.63	504.4	1.476	P
112		473.67	474	1.777	P
113		459.64	460	1.357	P
114		517.61	518	1.967	P
115		517.61	518.3	1.746	P
116		460.63	461.4	1.503	P
117		522.67	523.3	1.602	P
118		472.59	473.3	1.249	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
119		500.69	501.4	1.355	P
120		500.69	501	1.615	P
121		472.64	473.4	1.39	P
122		488.68	489.4	1.371	P
123		476.63	477	1.479	P
124		459.64	460	1.546	P
125		449.53	450.3	1.424	P
126		463.59	464	1.46	P

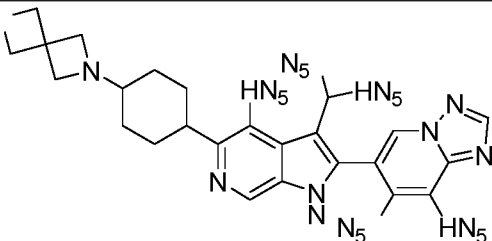
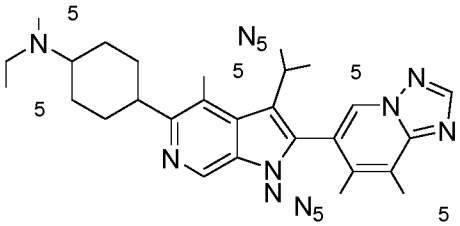
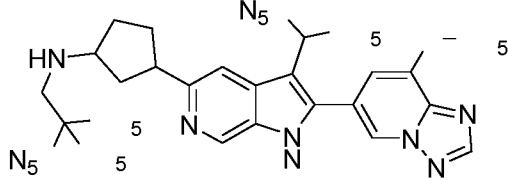
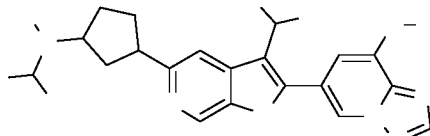
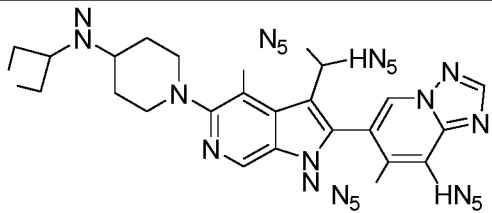
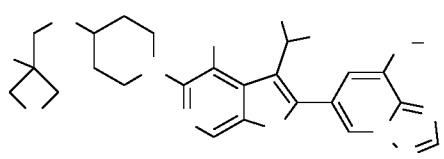
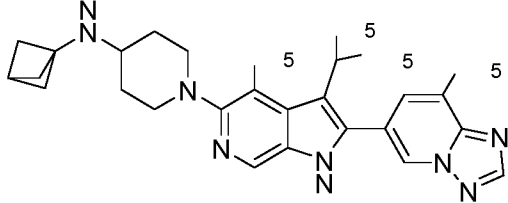
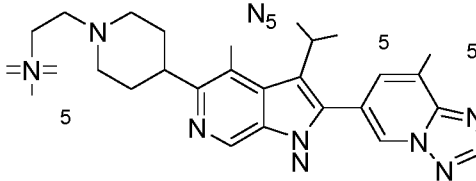
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
127		490.51	491.3	2.054	P
128		464.59	465.3	1.432	P
129		491.62	492.3	1.41	P
130		477.59	478.3	1.582	P
131		507.61	508	1.886	P
132		488.61	489.3	1.707	P
133		488.61	489.3	1.392	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
134		504.65	505.4	1.381	P
135		462.62	463.4	1.528	P
136		462.62	463	1.488	P
137		475.6	476.3	1.497	P
138		461.61	462.3	1.482	P
139		501.64	502.3	1.505	P
140		459.6	460	1.596	P
141		472.59	473.3	1.208	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
142		498.68	499.4	1.691	P
143		458.65	459.3	1.633	P
144		460.63	461.4	1.564	P
145		446.6	447.3	1.215	P
146		477.59	478	1.508	P
147		503.65	504.4	1.558	P
148		469.64	470.3	1.856	P
149		498.62	499.3	1.572	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
150		437.56	438.3	1.605	P
151		366.48	367.3	1.209	P
152		423.54	424	1.532	P
153		451.59	452.3	1.579	P
154		490.61	491	1.243	P
155		462.56	463	1.312	P
156		495.6	496.4	1.255	P
157		465.58	466.4	1.267	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
158		478.58	479.3	1.48	P
159		464.59	465.3	1.573	P
160		506.63	507.3	1.312	P
161		504.61	505.3	1.661	P
162		492.64	493.3	1.601	P
163		448.59	449.3	1.408	P
164		478.62	479.4	1.604	P
165		460.6	461.3	1.37	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
166		463.61	464	1.396	P
167		491.66	492	1.695	P
168		476.64	477.3	1.497	P
169		489.67	490.4	1.656	P
170		487.65	488.4	1.563	P
171		504.65	505	1.728	P
172		504.65	505.4	2.077	P
173		503.7	504	1.539	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
174		476.6	477.3	1.568	P
175		524.66	525.4	1.817	P
176		502.66	503.4	1.504	P
177		432.57	433	1.382	P
178		446.56	447	1.277	P
179		476.63	477.3	1.293	P
180		488.64	489.4	1.248	P
181		463.56	464.3	1.49	P

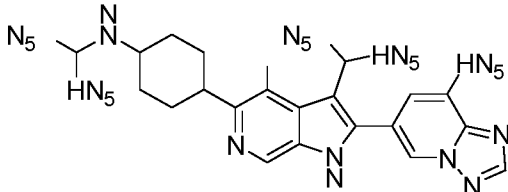
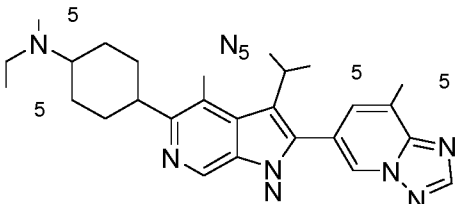
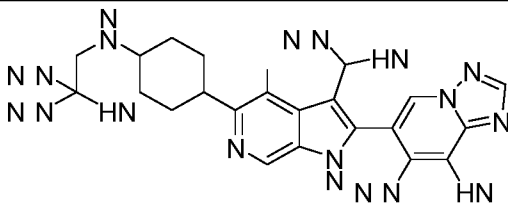
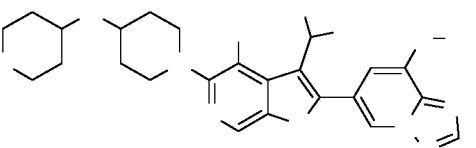
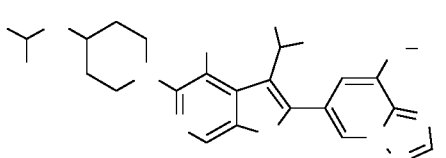
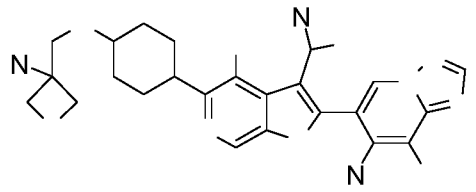
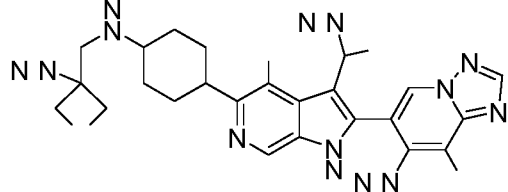
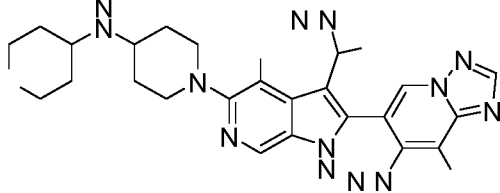
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
182		448.55	449.3	1.631	P
183		450.56	451.3	1.406	P
184		392.48	393.2	1.111	P
185		451.59	452.3	1.432	P
186		511.65	512.3	1.451	P
187		476.6	477.3	0.953	Q
188		493.59	494.3	1.456	P
189		501.56	502.3	1.938	P

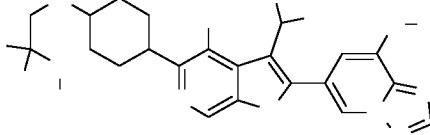
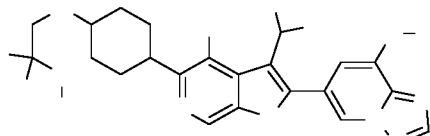
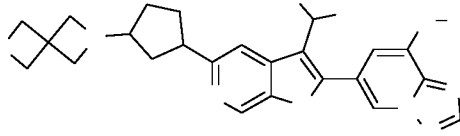
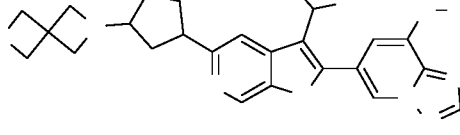
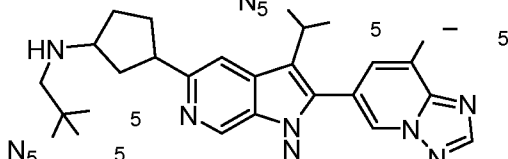
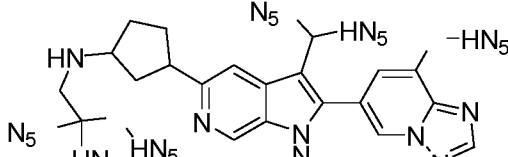
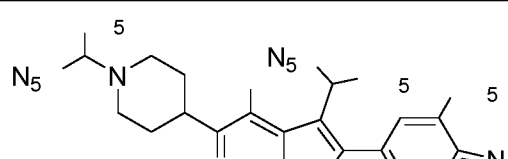
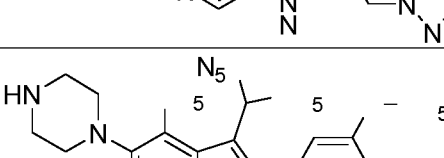
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
190		493.59		1.593	D
191		437.52	438.3	1.162	P
192		492.6	493.3	1.832	P
193		506.63	507.3	1.384	P
194		506.63	507.3	1.562	P
195		494.62	495.4	1.565	P
196		491.66	492.4	1.982	P
197		492.6	493.3	1.661	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
198		448.59	449.3	1.624	P
199		448.59	449.3	1.45	P
200		490.67	491.4	1.676	P
201		503.65	504.4	1.346	P
202		461.61	462	1.451	P
203		500.69	501.4	1.726	P
204		500.69	501.4	1.437	P
205		501.68	502	1.333	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
206		504.68	505.3	1.659	P
207		504.68	505.4	1.413	P
208		472.59	473.3	1.394	P
209		472.59	473.3	1.32	P
210		460.63	461.3	1.415	P
211		476.63	477.3	1.518	P
212		434.56	435.3	1.322	P
213		405.51	406.2	1.055	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
214		437.56	438.3	1.35	P
215		450.6	451.3	1.798	P
216		424.56	425	1.558	P
217		492.6	493.3	1.333	P
218		451.55	452.3	1.21	P
219		449.58	450.3	1.313	P
220		491.62	492.4	1.308	P
221		508.6	509.3	1.532	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
222		494.58	495.3	1.419	P
223		478.57		1.756	P
224		478.57	479.3	1.465	P
225		506.63	507.4	1.692	P
226		504.61	505.3	1.348	P
227		478.62	479.3	1.394	P
228		464.59	465	1.371	P
229		492.64	493.3	1.833	P

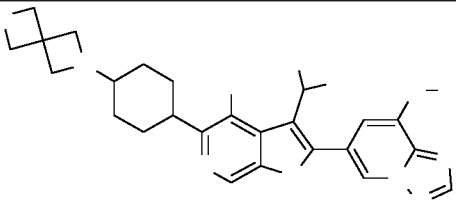
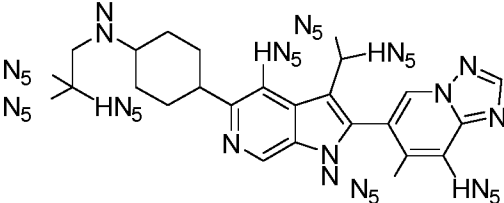
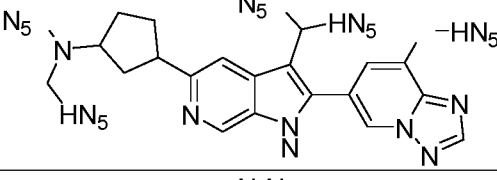
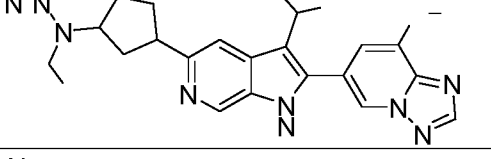
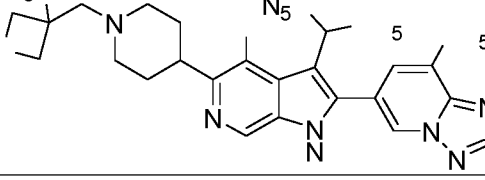
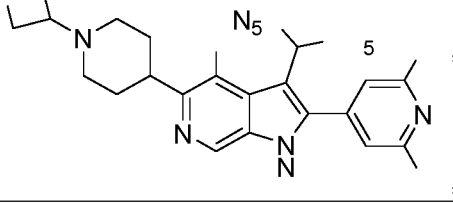
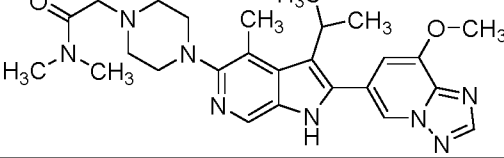
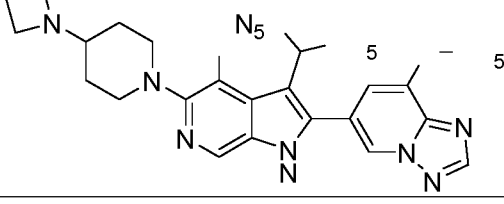
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
230		448.59	449.3	1.385	P
231		476.6	477.3	1.886	P
232		504.65	505.4	1.678	P
233		460.6	461.3	1.58	P
234		490.67	491.4	1.924	P
235		445.62	446	1.535	P
236		445.62	446.3	1.504	P
237		473.63	474	1.494	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
238		486.64	487.4	2.289	P
239		486.64	487.3	1.888	P
240		524.66	525.4	1.505	P
241		502.66	503.4	1.233	P
242		474.61	475.4	1.605	P
243		474.61	475.4	1.337	P
244		492.64	493.4	1.821	P
245		500.65	501.3	1.546	P

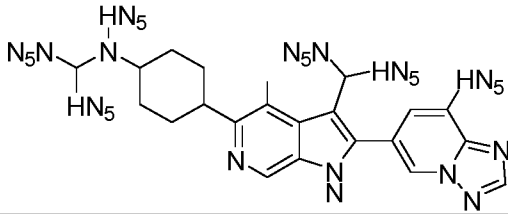
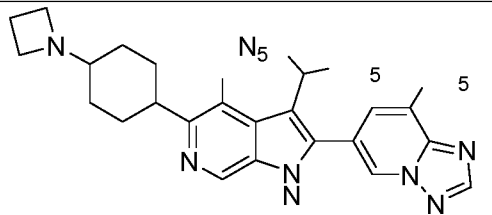
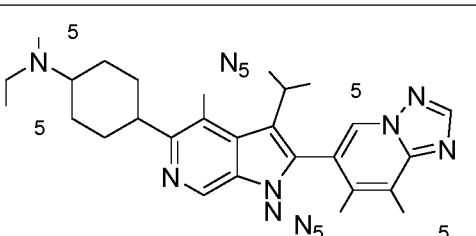
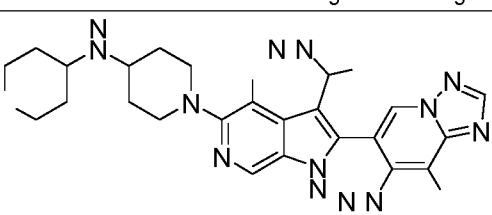
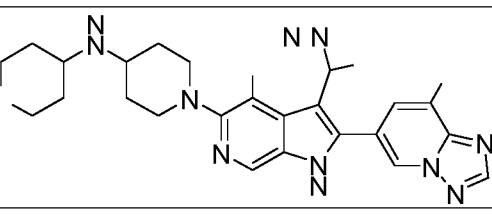
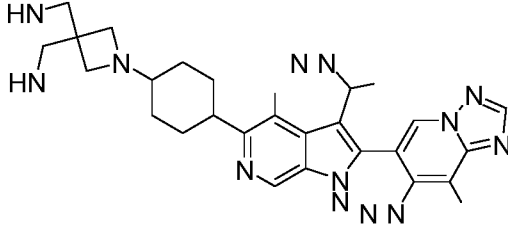
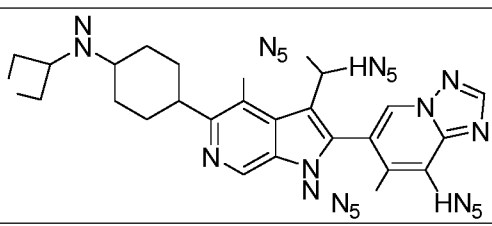
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
246		500.65	501.3	1.26	P
247		486.71	487.4	1.625	P
248		432.57	433.3	1.246	P
249		432.57	433.3	1.367	P
250		476.6	477.3	1.626	P
251		422.55	423.2	1.768	P
252		490.61	491	1.429	P
253		463.56	464.2	1.241	P

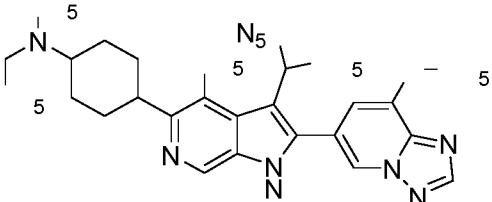
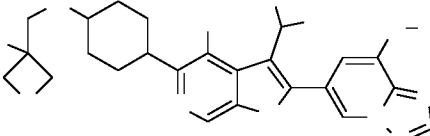
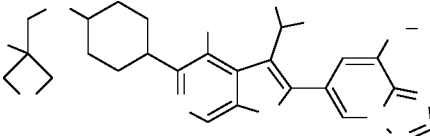
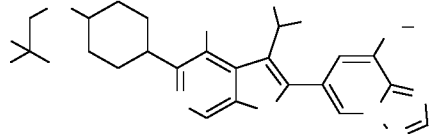
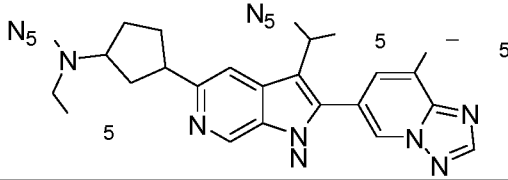
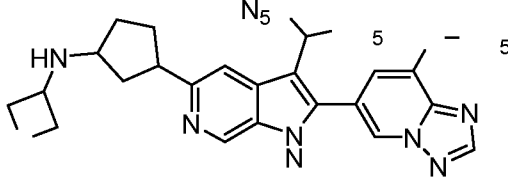
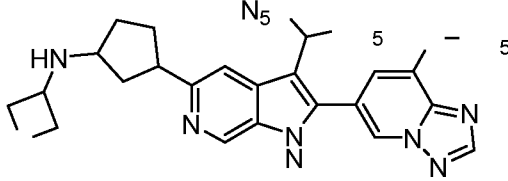
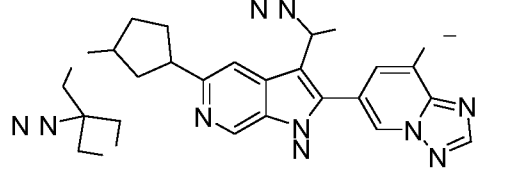
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
254		505.6	506.3	1.34	P
255		463.56	464.3	1.428	P
256		435.55	436.3	1.269	P
257		485.56	486.3	2.006	P
258		479.6	480.4	1.303	P
259		492.6	493.2	1.584	P
260		476.64	477.4	1.269	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
261		462.62	463.3	2.006	P
262		446.57	447.3	1.303	P
263		462.62	463	1.727	P
264		505.64	506	1.406	P
265		487.65	488	1.545	P
266		520.65	503.3	1.532	P
267		476.6	477.3	1.966	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
268		460.63	461.4	1.321	P
269		502.66	503.4	1.584	P
270		502.66	503.4	1.303	P
271		492.64	493.4	1.3	P
272		432.57	433	1.529	P
273		446.56	447	1.335	P
274		446.56	447.3	1.32	P
275		474.61	475.4	1.378	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
276		474.61	475	1.251	P
277		458.65	459.4	1.255	P
278		489.62	490.3	1.525	P
279		443.6	444.3	1.466	P
280		470.63	471.4	1.99	P
281		521.68	522.3	1.15	Q
282		473.63	474.3	1	Q

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
283		475.64	476.4	1.191	Q
284		486.62	487.3	1.107	Q
285		550.73	551.3	1.828	P
286		484.65	485.4	1.209	Q
287		445.57	446.2	1.498	P
288		462.56	462.1	2.369	P
289		462.56	462.1	2.37	P
290		497.62	498.2	1.228	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
291		497	497	1.491	P
292		461.57	462.2	1.453	P
293		497	497.3	0.935	P
294		532.06	532.1	1.827	P
295		391.48	392.1	1.181	P
296		462.6	463.2	1.376	P
297		460.59	461.2	1.423	P
298		475.6	476.2	1.393	P
299		459.6	460.2	1.424	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
300		476.59	477.3	1.241	P
301		375.48	376	1.155	P
302		446.56	447.2	1.406	P
303		447.54	447.2	1.227	P
304		511.03	511.2	1.626	P
305		511.03	511.1	1.813	P
306		446.56	447.1	1.577	P
307		447.59	448.3	1.113	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
308		460.58	461.3	1.417	P
309		486.62	487	1.401	P
310		474.65	475	1.624	P
311		442.61	443.3	1.43	P
312		390.49	391.3	0.916	P
313		475.64	476.3	1.325	P
314		475.6	476.3	1.405	P
315		446.6	447.4	1.401	P

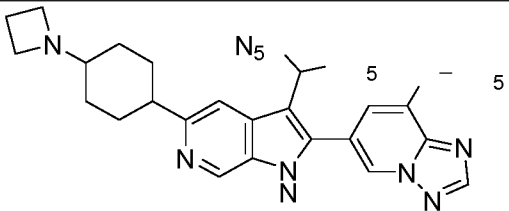
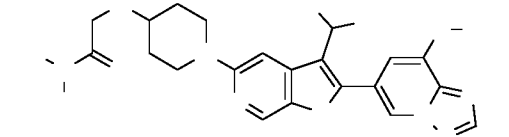
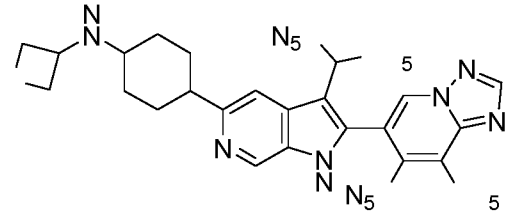
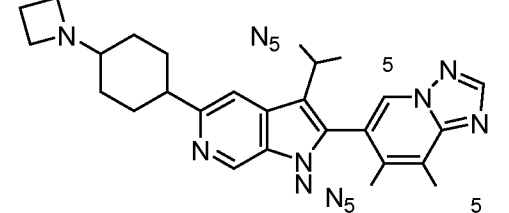
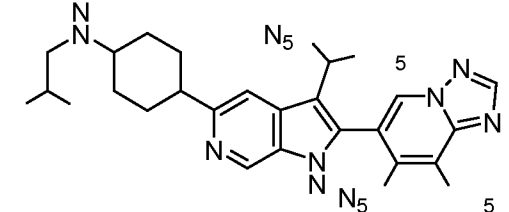
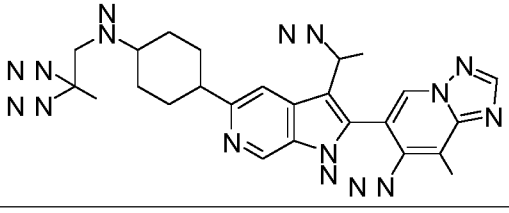
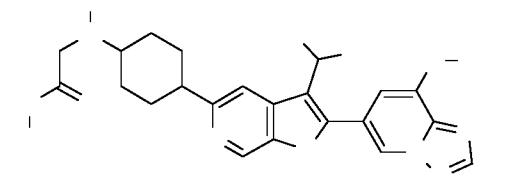
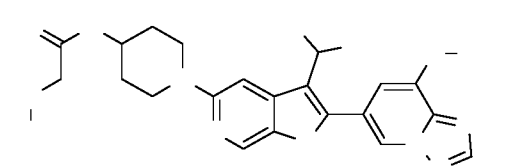
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
316		446.6	447.4	1.332	P
317		474.61	475	1.397	P
318		444.63	445.3	1.333	P
319		448.53	449.2	1.106	P
320		461.57	462.3	1.197	P
321		489.62	490	1.102	P
322		489.62	490.3	1.212	P
323		446.6	447.3	1.258	P

(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
324		444.58	445.3	1.19	P
325		474.65	475	1.452	P
326		444.63	445.3	1.489	P
327		472.64	473	1.752	P
328		489.62	490.3	1.596	P
329		476.59	477.3	1.116	P
330		460.58	461.4	1.309	P
331		446.6	447	1.247	P

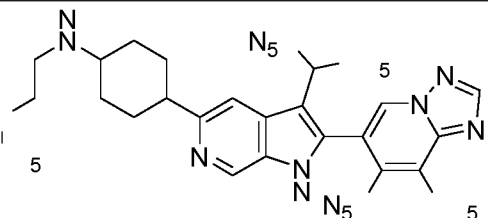
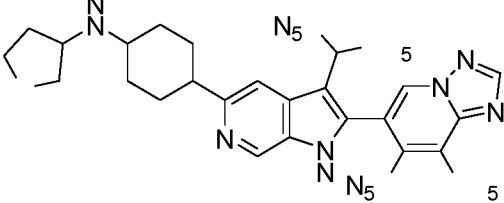
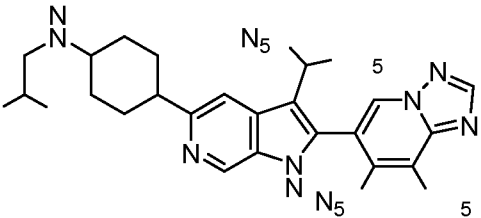
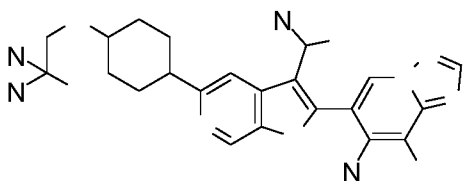
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
332		444.58	445.3	1.318	P
333		490.61	491.3	1.124	P
334		458.61	459	1.456	P
335		442.61	443.4	1.562	P
336		466.58	467	2.17	P
337		472.68	473.4	1.657	P
338		489.62	490.3	1.443	P
339		476.59	477.3	1.007	P

(cont.)

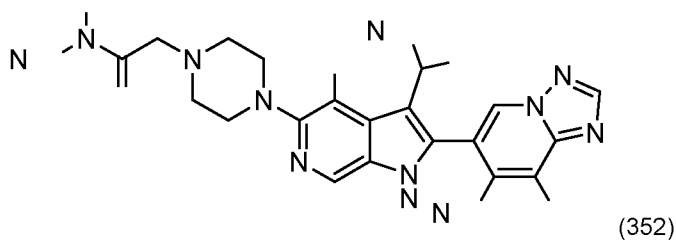
N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
340		432.57	433.3	1.194	P
341		430.56	431.1	1.622	P
342		474.61	475	1.23	P
343		475.6	476.3	1.092	P
344		490.61	491.3	1.208	P
345		462.56	463.3	1.036	P
346		458.61	459	1.616	P
347		460.63	461.4	1.709	P

(cont.)

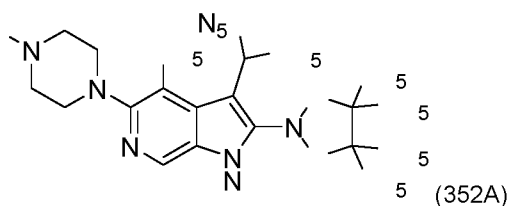
N.º de Ej.	Estructura	Peso en Mol.	LCMS M ⁺	Tiempo de Ret. (min)	Método HPLC
348		460.63	461	1.332	P
349		472.64	473	1.403	P
350		466.58	467	1.794	P
351		472.68	473.4	1.728	P

EJEMPLO 352

5 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida



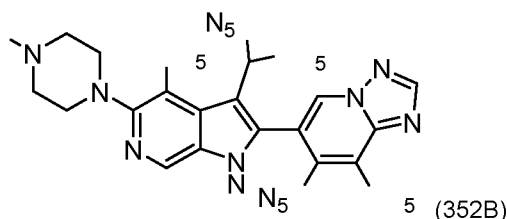
10 Intermediario 352A: 4-(3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



15 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.68 g, 1.163 mmol) se tomó en un tubo sellado y se calentó a 160 °C por 15 min

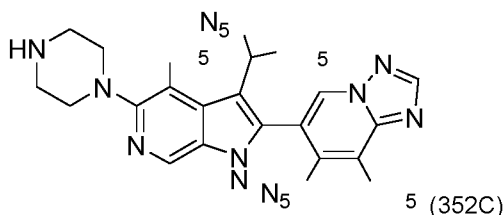
para proporcionar 4-(3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.56g, 1.152 mmol, 99% de rendimiento). Tiempo de retención por LCMS 1.64 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 485.4 (M+H).

- 5 Intermediario 352B: 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



- 10 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato
de terc-butilo (0.43 g, 0.854 mmol, 75 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del
Intermediario 2131 usando 4-(3-isopropil-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-
il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.55 g, 1.135 mmol) y 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.308
15 g, 1.362 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.99 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 504.4
(M+H).

Intermediario 352C: 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



- 20 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.31 g, 0.768 mmol, 90 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 4 usando 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.43 g, 0.854 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 0.95 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 404.4 (M+H).

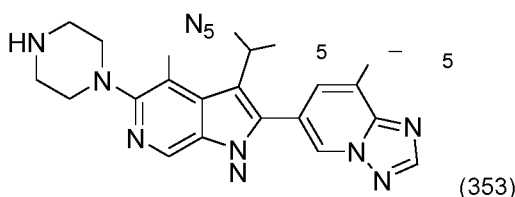
Ejemplo 352:

- 30 2-(4-(2-(7,8-dimetil-1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (16.9 mg, 0.035 mmol, 55.8 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 2 usando los intermediarios de partida 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-1,2,4)triazolo[1,5-a]piridina (25 mg, 0.062 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (15.06 mg, 0.124 mmol). Tiempo de retención por LCMS 1.539 min [D4]. MS *m/z*: 489.3 [M+H]⁺:

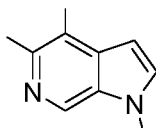
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.96-11.83 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.42-3.26 (m, 9H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.24 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H).

- 40 EJEMPLO 353

6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



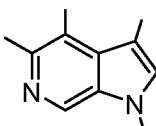
- 45 Intermediario 353A: 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



(353A)

5 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (9.6 g, 31.9 mmol, 91 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213A usando 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (6 g, 35.2 mmol) como el material de partida. Tiempo de retención por LCMS min 2.17[L]. MS (E⁻) *m/z*: 301.2 (M+H).

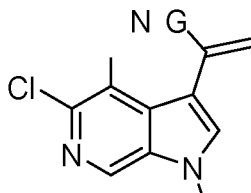
Intermediario 353B: 3-bromo-5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



(353B)

10 3-bromo-5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (5.65 g, 14.88 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido marrón se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213C usando 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (5 g, 16.62 mmol) como el intermediario de partida.
15 Tiempo de retención por LCMS 381.1 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: (M+2H).

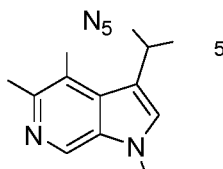
Intermediario 353C: 5-cloro-4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



(353C)

20 5-cloro-4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (6.0 g, 17.60 mmol, 84 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213D usando 3-bromo-5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (8.0 g, 21.07 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.54 g, 21.07 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.48 min [L].
25 MS (E⁻) *m/z*: 341.1 (M+H).

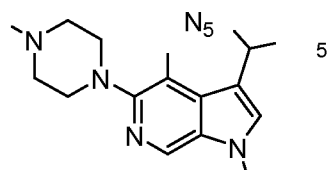
Intermediario 353D: 5-cloro-4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



(353D)

30 5-cloro-4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (5.82 g, 13.92 mmol, 79 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213E usando 5-cloro-4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (6.0 g, 17.60 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.61 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 343.5 (M+H).
35

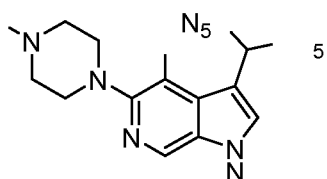
Intermediario 353E: 4-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(353E)

4-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3.6 g, 7.31 mmol, 84 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213B usando 5-cloro-4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (3.000 g, 8.75 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1.955 g, 10.50 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.81 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 493.9 (M+H).

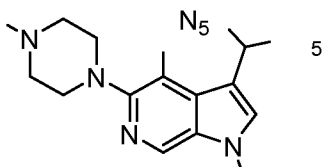
Intermediario 353F: 4-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(353F)

4-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2.1 g, 5.79 mmol, 95 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213F usando 4-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 6.09 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.81 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 363.2 (M+H).

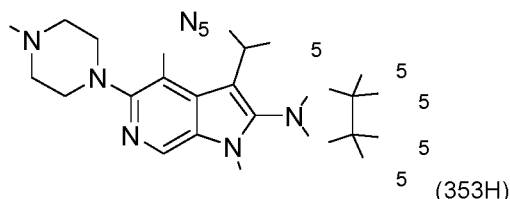
Intermediario 353G: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(353G)

5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2.3 g, 4.97 mmol, 90 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1I usando 4-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5.52 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.87 min [L]. MS *m/z*: 463.4 [M+H]⁺.

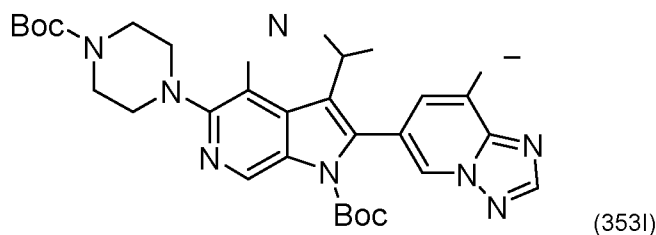
Intermediario 353H: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(353H)

5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.45 g, 2.464 mmol, 92 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1L usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.24 g, 2.68 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.127 min [D]. MS *m/z*: 589.2 [M+H]⁺.

Intermediario 353I: 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.85 g, 1.394 mmol, 70.7 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermediario 1M usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.16 g, 1.971 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.37 min [L]. MS *m/z*: 610.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 353:

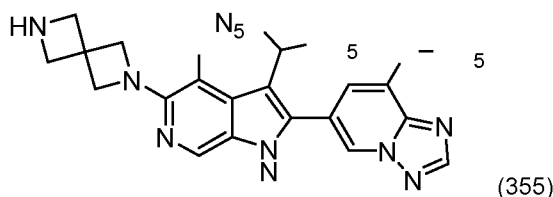
6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.27 g, 0.653 mmol, 93% de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la preparación del Ejemplo 4 usando 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0.43 g, 0.705 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.270 min [D4]. MS *m/z*: 410.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (br. s., 1H), 8.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.28 (dd, J=7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 5H), 2.98-2.86 (m, 4H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 6H).

Se preparó el siguiente Ejemplo de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 353:

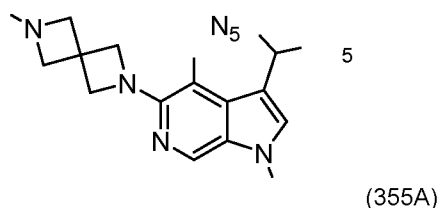
N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
354		424.3	0.91	L

EJEMPLO 355

6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



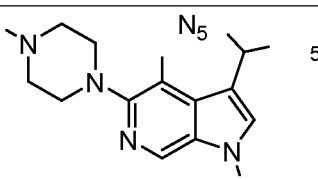
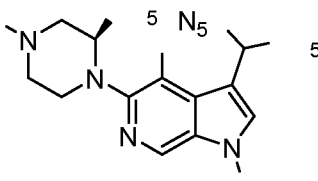
Intermediario 355A: 6-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo



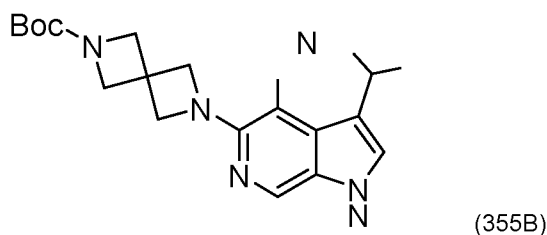
6-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (6.66 g, 13.20 mmol, 94 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213B usando 5-cloro-4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (4.8 g,

14.00 mmol) y 2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (3.33 g, 16.80 mmol) como materiales de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.69 min [L]. MS (E^-) m/z : 505.7 (M+H).

Los siguientes Intermediarios se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Intermediario 355A:

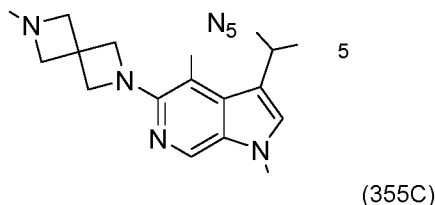
Int.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
393A		493.9	1.81	L
393A		507.9	1.92	L

Intermediario 355B: 6-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo



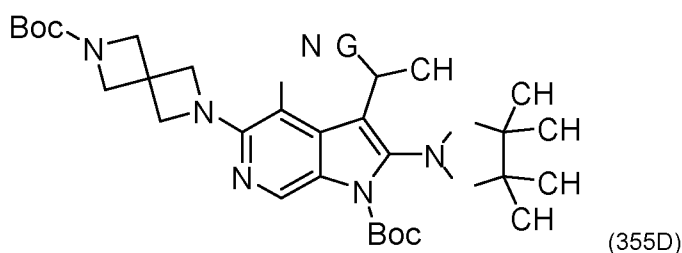
6-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (5.0 g, 12.15 mmol, 92 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 213F usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (6.66 g, 13.20 mmol) como un material de partida. Tiempo de retención por LCMS 0.93 min [L]. MS (E^-) m/z : 375.3 (M+H).

Intermediario 355C: 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



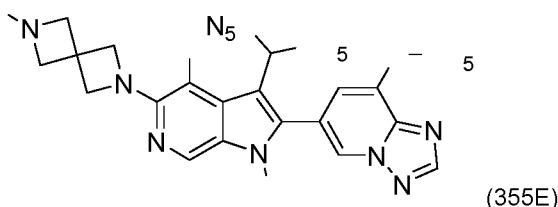
5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 8.43 mmol, 63.1 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 11 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 13.35 mmol) como un material de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.71 min [L]. MS (E^-) m/z : 475.3 (M+H).

Intermediario 355D: 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4.5 g, 7.49 mmol, 89 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 1L usando 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4.0 g, 8.43 mmol) como el material de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.834 min [D]. MS (E⁻) *m/z*: 601.4 (M+H).

Intermediario 355E: 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



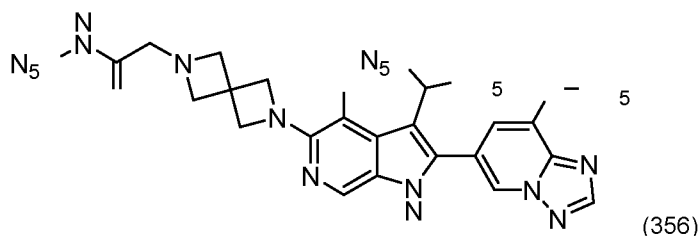
5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.4 g, 2.252 mmol, 67.6 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 1M usando 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 3.33 mmol) y 6-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.835 g, 3.66 mmol) como materiales de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.12 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 622.4 (M+H).

Ejemplo 355:

6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.55 g, 1.305 mmol, 62.4 % de rendimiento) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la preparación del Ejemplo 4 usando 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.3 g, 2.091 mmol) en DCM (15 mL) como material de partida. Tiempo de retención por LCMS 0.83 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 422.3 (M+H).

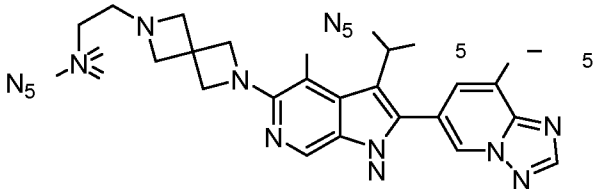
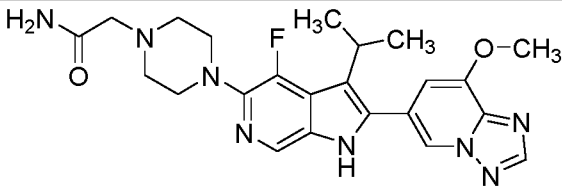
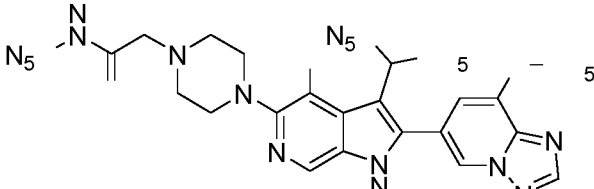
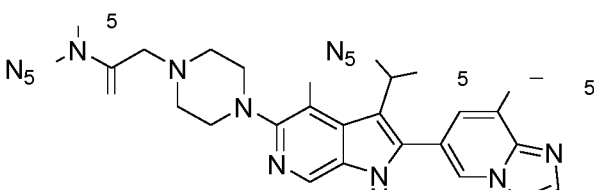
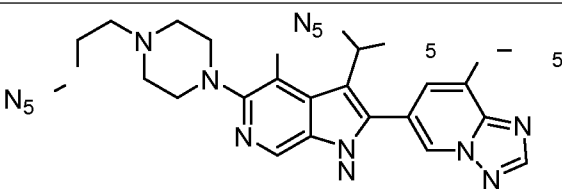
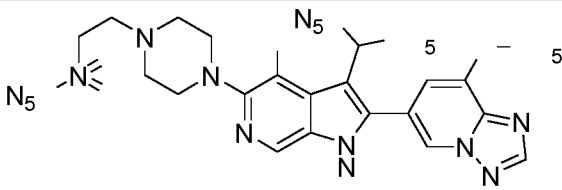
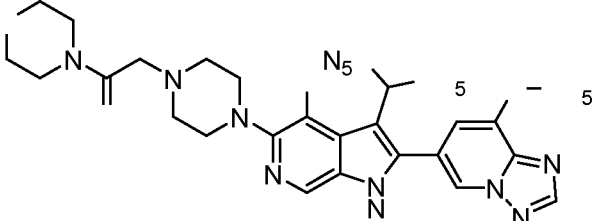
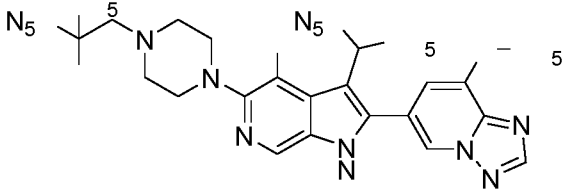
EJEMPLO 356

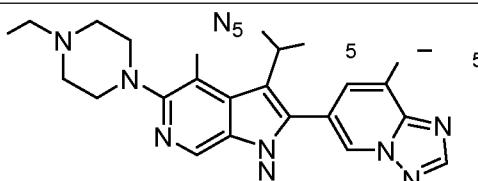
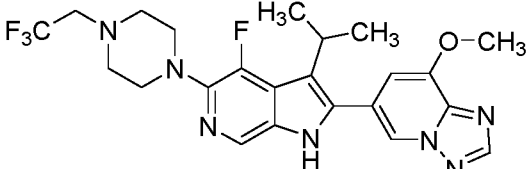
2-(6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-metilacetamida



2-(6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-metilacetamida (3.1 mg, 6.04 μmol, 8.49 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 2 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0.071 mmol) y 2-cloro-N-metilacetamida (11.48 mg, 0.107 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.322 min [P]. MS *m/z*: 493.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.11-4.03 (m, 8H), 3.43 (s, 4H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H).

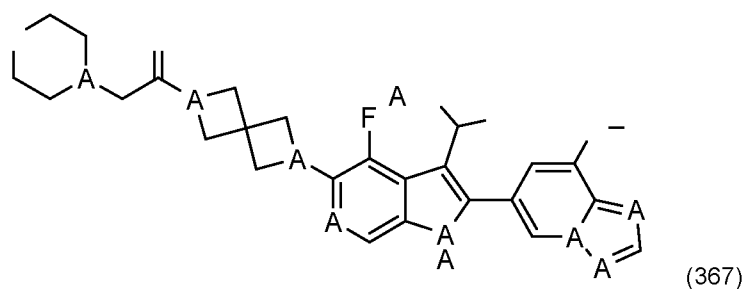
Se prepararon los siguientes Ejemplos de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 356:

N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
357		528.2	1.397	D4
358		467.3	1.486	D4
359		481.3	1.558	D4
360		495.3	1.62	D4
361		468.3	1.699	D4
362		516.3	1.617	D4
363		537.3	1.616	D4
364		482.3	1.781	D4

N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
365		449.2	1.558	D4
366		492.2	2.023	D4

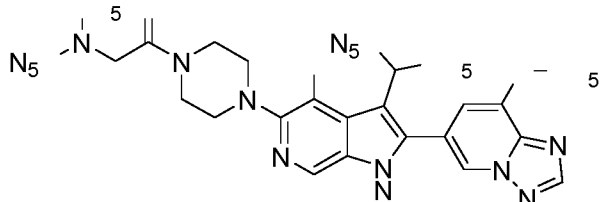
EJEMPLO 367

5 1-(6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2-yl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-morfolinoetan-1-ona



10 1-(6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2-yl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-morfolinoetan-1-ona (2.3 mg, 4.19 µmol, 5.89 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 5 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol-2-yl)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0.071 mmol) y ácido 2-morfolinoacético (15.50 mg, 0.107 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.407 min [P]. MS *m/z*: 549.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.08 (s, 5H), 3.59 (br d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 2.99 (br d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.43 (br d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H).

Se preparó el siguiente Ejemplo de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 367:

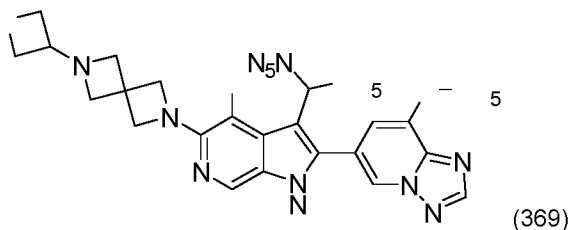
N.º Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
368		495.3	1.453	D4

20

EJEMPLO 369

6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

5



6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (8.2 mg, 0.017 mmol, 23.88 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 42 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0.071 mmol) y oxetan-3-ona (10.26 mg, 0.142 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.410 min [P]. MS *m/z*: 478.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.62 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 7H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.25 (dt, *J* = 4.6, 6.8 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H).

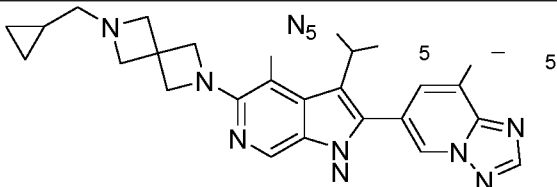
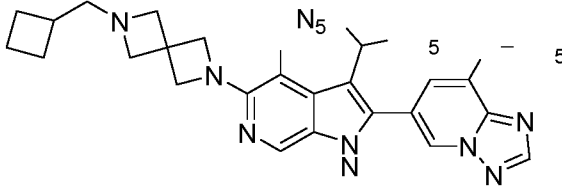
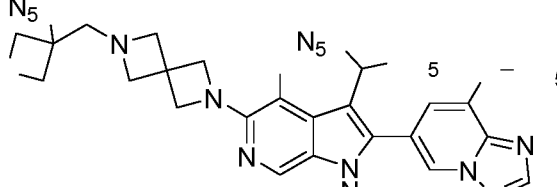
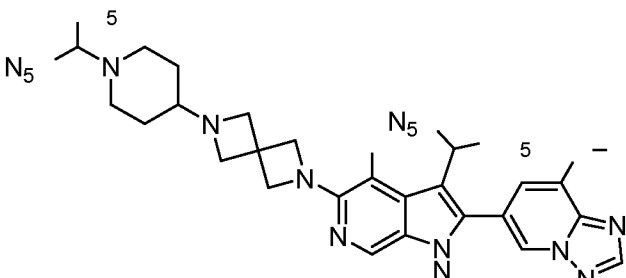
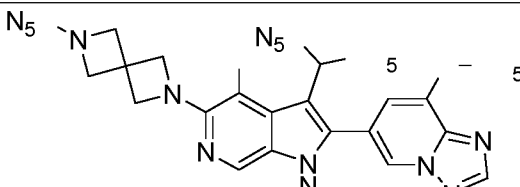
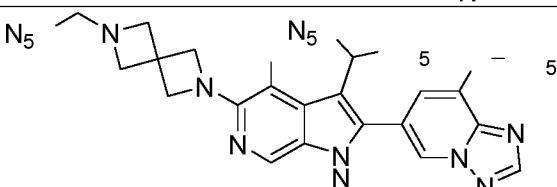
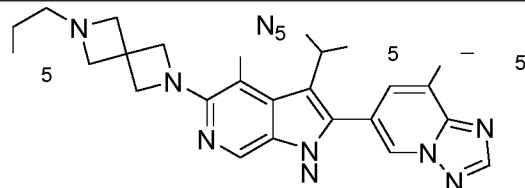
10

15

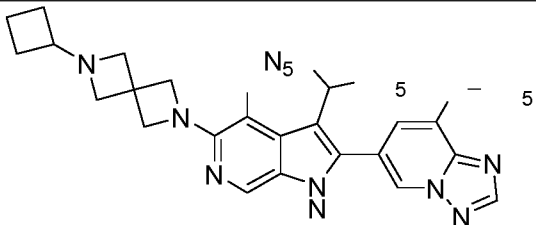
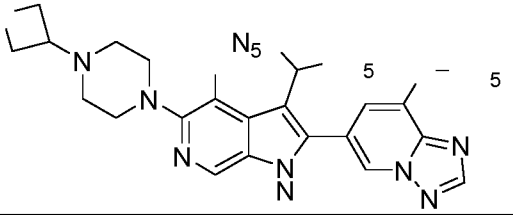
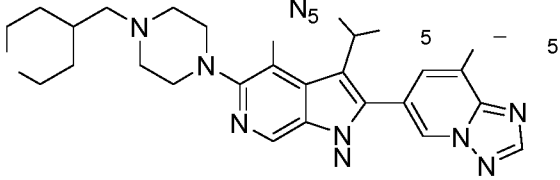
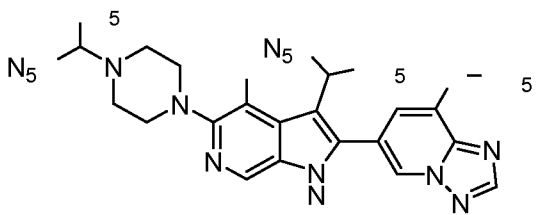
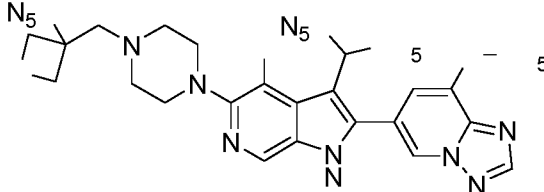
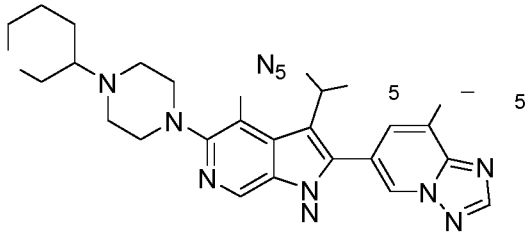
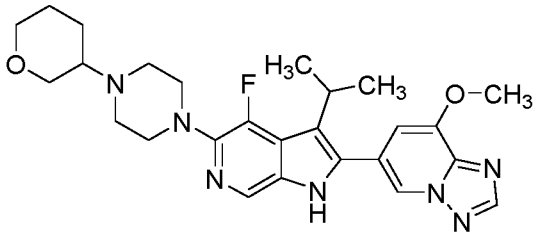
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 369:

N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	HPLC método
370		506.2	1.429	D4
371		520.3	1.402	D4
372		478.3	1.415	D4
373		464.3	1.282	D4

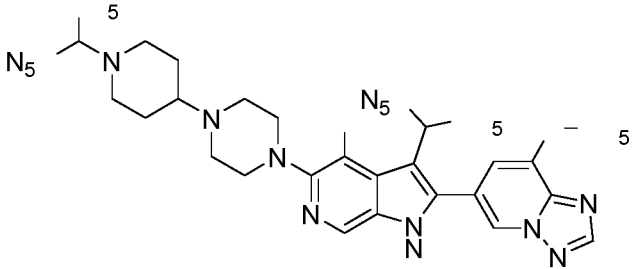
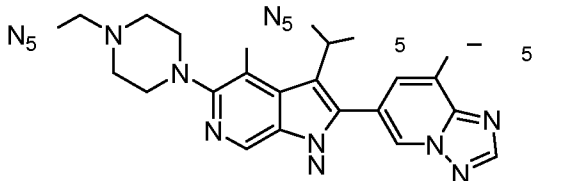
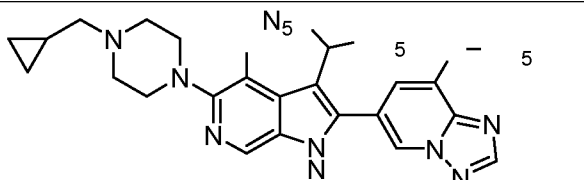
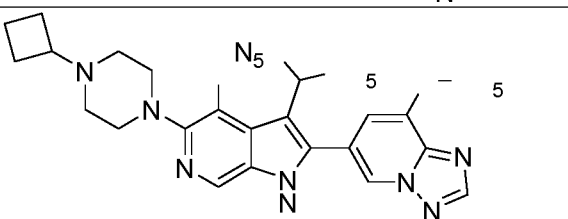
(cont.)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	HPLC método
374		476.3	1.332	D4
375		490.3	1.494	D4
376		506.3	1.459	D4
377		547.4	1.318	D4
378		436.2	1.166	D4
379		450.2	1.240	D4
380		464.2	1.376	D4

(cont.)

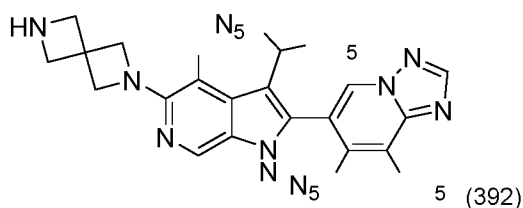
N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	HPLC método
381		476.2	1.467	D4
382		466.3	11.642	D4
383		508.3	11.872	D4
384		452.3	11.619	D4
385		494.3	11.847	D4
386	 Isómero-1	494.3	11.661	D4
387	 Isómero-2	494.3	11.663	D4

(cont.)

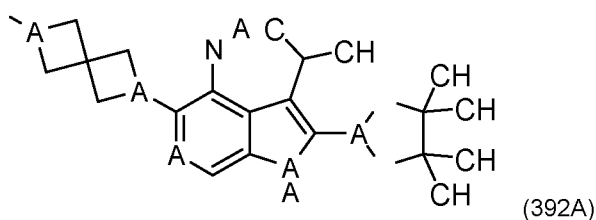
N.º de Ej.	Estructura	LCMS (M+H)	RT	HPLC método
388		535.3	11.302	D4
389		438.3	11.401	D4
390		464.2	11.607	D4
391		464.2	11.722	D4

EJEMPLO 392

5 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

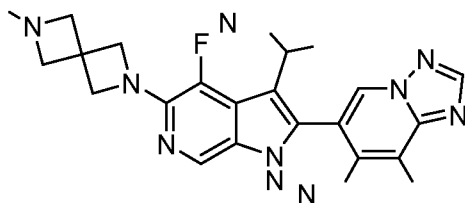


10 Intermediario 392A: 6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo



15 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2.3 g, 3.83 mmol) se colocó en un tubo sellado y se calentó a 160 °C por 15 min. Tiempo de retención por LCMS 1.33 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 501.4 (M+H).

Intermediario 392B: 6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo



(392B)

A una solución de 6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 3.80 mmol) y 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.944 g, 4.18 mmol) en mezcla de THF (30 mL) y agua (3 mL) se agregó fosfato tripotásico (2.015 g, 9.49 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 5 mins, después se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0.299 g, 0.380 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente por 2 mins y después se calentó en un tubo sellado a 75 °C por 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (10 mL), y soluciones de salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo el cual se purificó sobre gel de sílice eluyendo 5% de MeOH en DCM. Tiempo de retención por LCMS 0.93 min [L]. MS (E⁻) *m/z*: 520.3 (M+H).

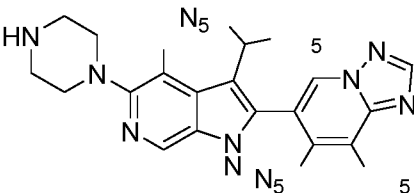
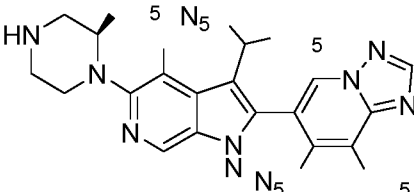
Se prepararon los siguientes intermediarios de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Intermediario 392B:

Int. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
393B		508.2	3.411	D
394B		522.4	2.05	L

Ejemplo 392:

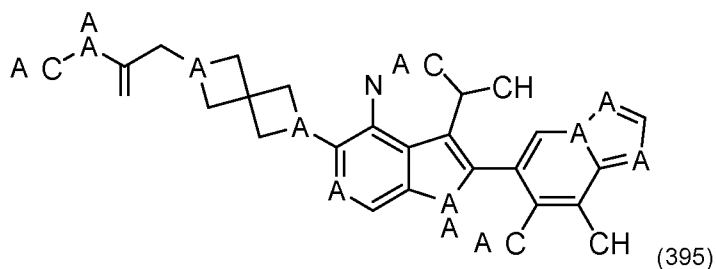
6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.79 g, 1.751 mmol, 79 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 4 usando 6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1.15 g, 2.213 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.163 min [D4]. MS (E⁻) *m/z*: 420.1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.38-11.56 (m, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.12-8.22 (m, 1 H) 4.01-4.15 (m, 4 H) 3.76 (s, 4 H) 2.81 (td, J=7.09, 3.67 Hz, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.11-2.17 (m, 3 H) 1.77 (s, 1 H) 1.23 (br t, J=6.72 Hz, 6 H).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 392:

Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
393		408.3	1.356	D4
394		507.9	1.92	L

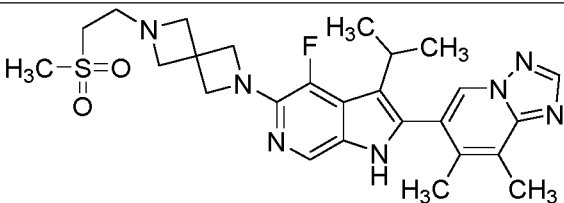
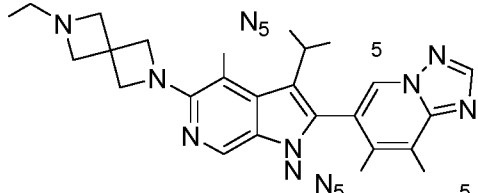
EJEMPLO 395

5 2-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-metilacetamida

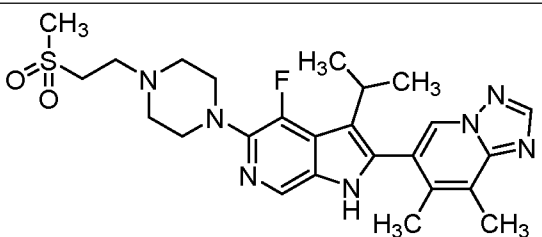


10 2-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-metilacetamida (3.9 mg, 7.95 µmol, 11 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 2 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0.072 mmol) y 2-cloro-N-metilacetamida (11.54 mg, 0.107 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.057min [D4]. MS *m/z*: 491.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.44 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.18 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H) 7.67-7.77 (m, 1 H) 4.02-4.13 (m, 4H) 3.50-3.61 (m, 3 H) 3.11-3.21 (m, 2 H) 2.81 (dtd, *J*=13.72, 6.89, 6.89, 3.79 Hz, 1 H) 2.58-2.63 (m, 6 H) 2.55 (s, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 1.23 (t, *J*=6.60 Hz, 6H).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 395:

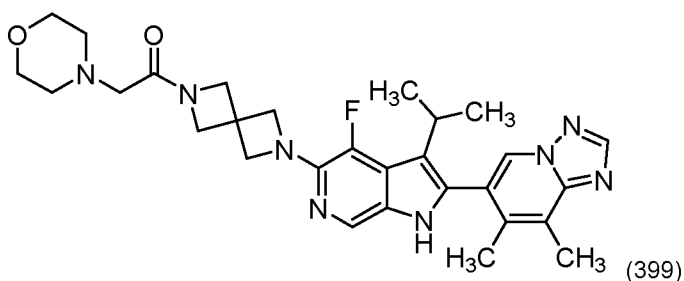
Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
396		526.2	1.486	D4
397		459.2	1.609	D4

(cont.)

Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
398		514.3	1.709	D4

EJEMPLO 399

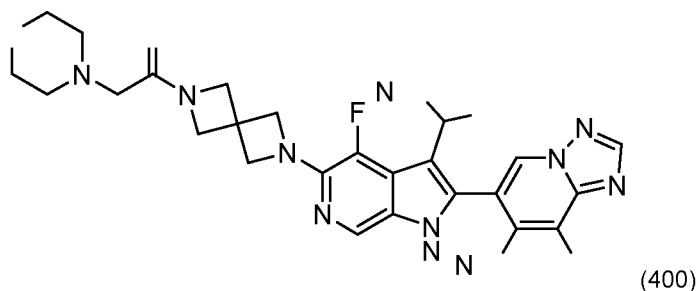
1-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-morfolinoetan-1-ona



1-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-morfolinoetan-1-ona (9.5 mg, 0.017 mmol, 23.6 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 5 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0.072 mmol) y ácido 2-morfolinoacético (15.57 mg, 0.107 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.470 min [P]. MS *m/z*: 547.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.46 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.19 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 4.05-4.18 (m, 6 H) 3.56-3.63 (m, 4 H) 2.94-3.03 (m, 2 H) 2.76-2.86 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.39-2.47 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H) 1.20-1.27 (m, 6 H).

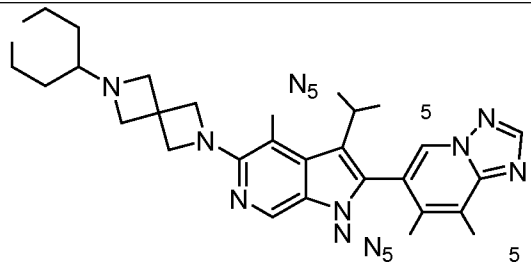
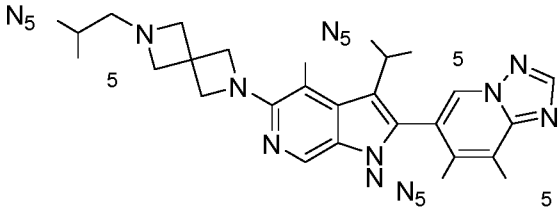
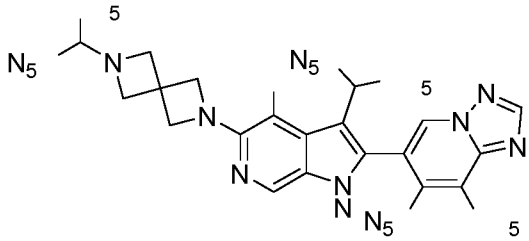
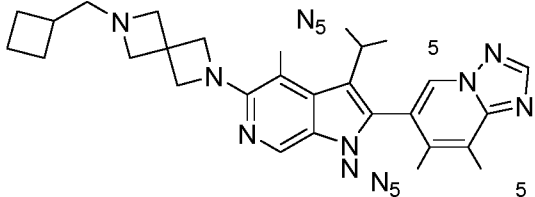
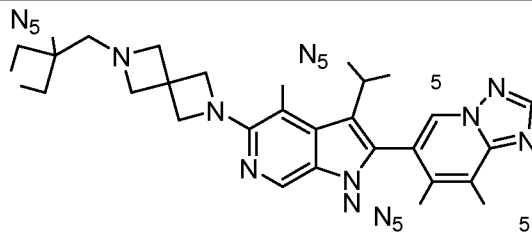
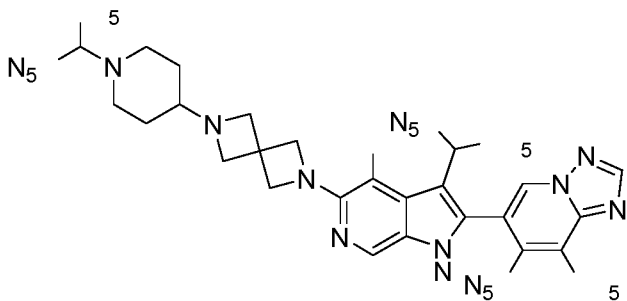
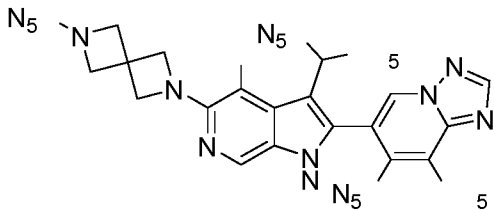
EJEMPLO 400

6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

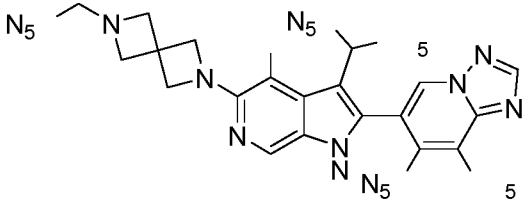
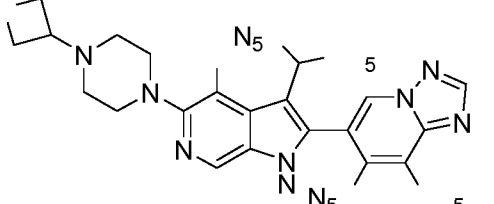
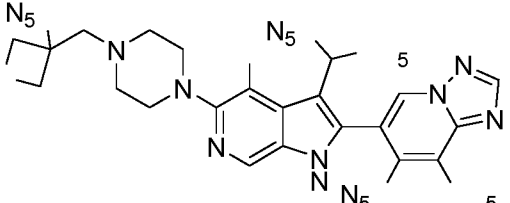
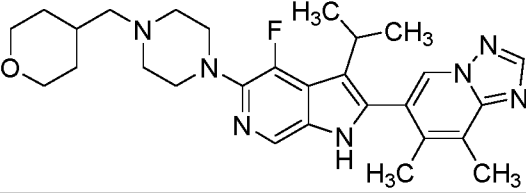
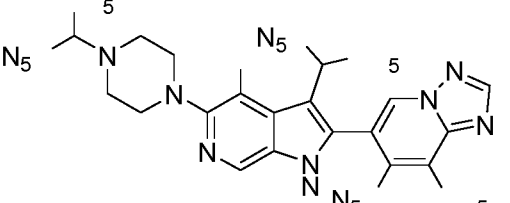


6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (10.4 mg, 0.021 mmol, 28.7 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 42 usando 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0.072 mmol) y oxetan-3-ona (10.31 mg, 0.143 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.498 min [D4]. MS *m/z*: 476.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.41-11.50 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.17-8.23 (m, 1 H) 4.73-4.79 (m, 1 H) 4.53-4.64 (m, 2 H) 4.33-4.43 (m, 2 H) 4.03-4.11 (m, 3 H) 3.91-3.98 (m, 1 H) 3.65-3.76 (m, 1 H) 3.41 (br s, 3 H) 2.76-2.87 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.23 (br t, *J*=6.60 Hz, 6 H).

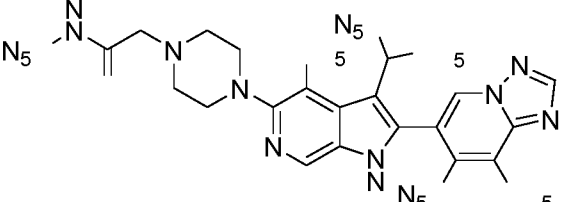
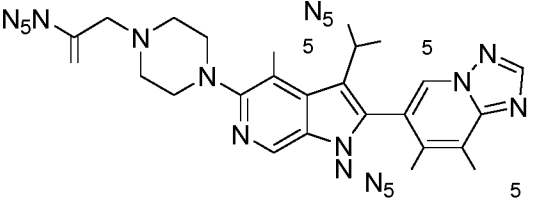
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 400:

Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
401		504.3	1.511	D4
402		476.3	1.586	D4
403		462.3	1.128	D4
404		488.3	1.623	D4
405		504.3	1.608	D4
406		545.3	1.408	D4
407		434.2	1.262	D4

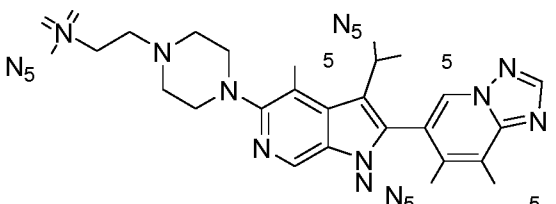
(cont.)

Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
408		448.2	1.322	D4
409		464.3	1.738	D4
410		492.3	1.949	D4
411		506.3	1.968	D4
412		450.3	1.702	D4

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 352

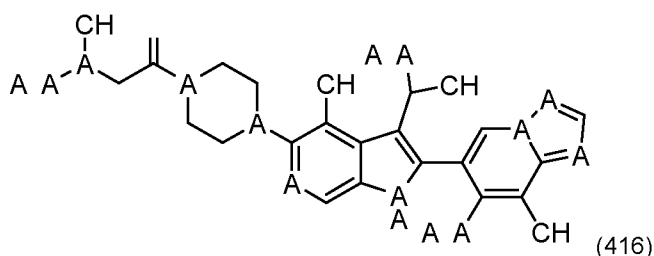
Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
413		475.3	1.542	D4
414		461.3	1.480	D4

(cont.)

Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
415		510.2	2.176	D

EJEMPLO 416

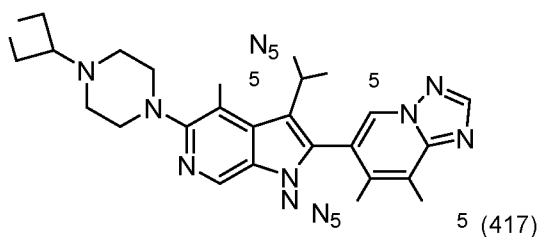
1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona



1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (10 mg, 0.020 mmol, 16.35 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 5 usando 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (50 mg, 0.124 mmol) y dimetilglicina (25.6 mg, 0.248 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.939 min [D]. MS *m/z*: 489.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.99-4.16 (m, 1H), 3.56-3.83 (m, 4H), 3.05-3.22 (m, 3H), 2.80-3.03 (m, 6H), 2.63-2.71 (m, 5H), 2.30 (t, J=2.01 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.19 (d, J=7.03 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.03 Hz, 3H).

EJEMPLO 417

6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



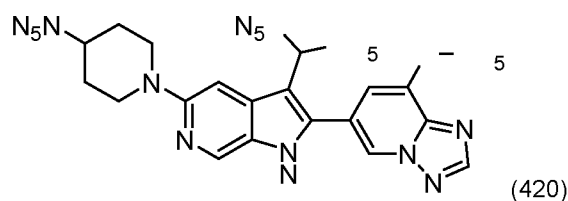
6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (16.3 mg, 0.033 mmol, 66.8 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 2C con 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (20 mg, 0.050 mmol) y el intermediario de partida oxetan-3-ona (14.29 mg, 0.198 mmol). Tiempo de retención por LCMS 1.652 min [D4]. MS *m/z*: 460.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.02-11.82 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 4H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.87 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.37-3.26 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.24 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J=7.1 Hz, 3H).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 417:

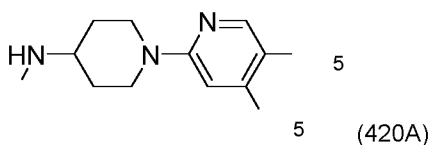
Ej. N.º	Estructura	LCMS (M+H)	RT	Método HPLC
418		488.3	1.630	D4
419		502.3	1.790	D4

EJEMPLO 420

1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina

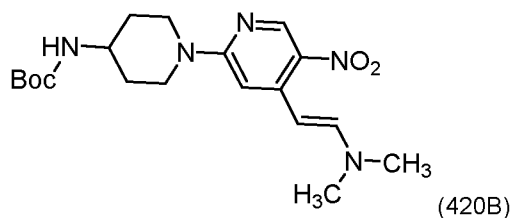


Intermediario 420A: (1-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



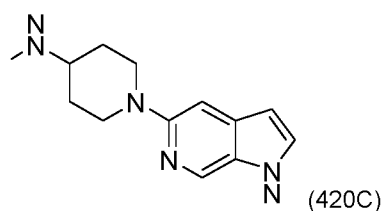
(1-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1 g, 2.91 mmol, 63.2 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6A usando 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (1 g, 4.61 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0.923 g, 4.61 mmol) como material de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.41 min [B]. MS (E⁻) *m/z*: 335.5 (M-H).

Intermediario 420B: (E)-(1-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-ilo)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



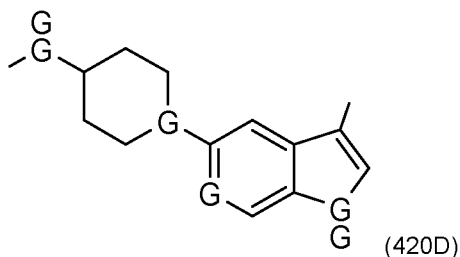
(1-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ilo)carbamato de (E)-terc-butilo (13 g, 31.9 mmol, 46 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6B usando (1-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ilo)carbamato de terc-butilo (23 g, 68.4 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (45.8 mL, 342 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.38 min [B], MS (E⁺) *m/z*: 392.6 (M+H).

Intermediario 420C: (1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ilo) carbamato de terc-butilo



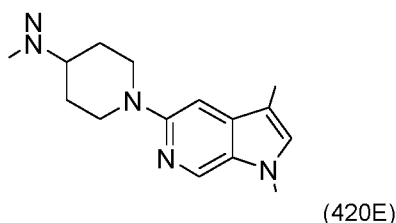
(1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (13 g, 27.5 mmol, 71.8 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6C usando (E)-terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 39.7 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.04 min [B], MS m/z : 317.5 (M+H).

Intermediario 420D: (1-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ilo) carbamato de terc-butilo



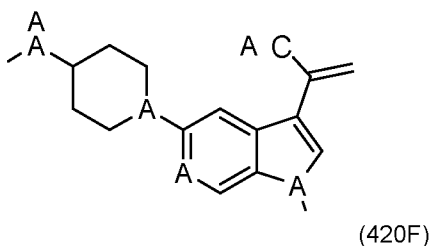
(1-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (3 g, 7.59 mmol, 80% de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6D usando (1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (3 g, 9.48 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.28 min [B], MS (E^-) m/z : 397.4 (M+2H).

Intermediario 420E: 3-bromo-5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



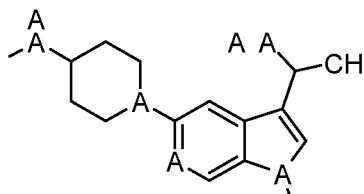
3-bromo-5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2g, 4.04 mmol, 80% de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6E usando (1-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ilo)carbamato de terc-butilo (2 g, 5.06 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.64 min [B], MS (E^-) m/z : 495.3 (M+H).

Intermediario 420F: 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 3.50 mmol, 83 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6F usando 3-bromo-5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2.1 g, 4.24 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.30 min [B], MS (E^-) m/z : 457.3 (M+H).

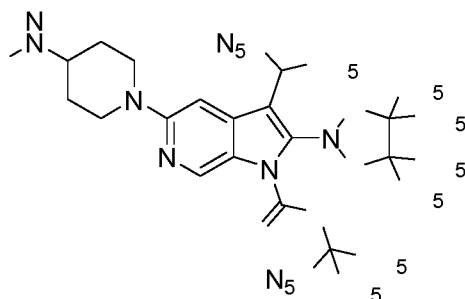
Intermediario 420G: 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(420G)

5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 3.49 mmol, 88 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6G usando 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1.8 g, 3.94 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.78 min [B], MS (E⁺) *m/z*: 459.6 (M+H).

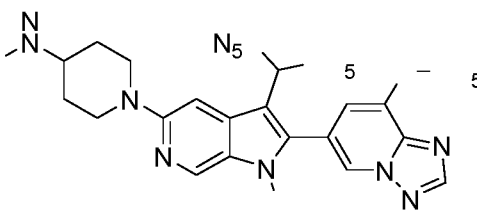
Intermediario 420H: 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



(420H)

5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0.053 mmol, 4.03 % de rendimiento) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6I usando 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.308 mmol) como el intermediario de partida. Tiempo de retención por LCMS 2.10 min [B], MS (E⁻) *m/z*: 586.8 (M+H).

Intermediario 420I: 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



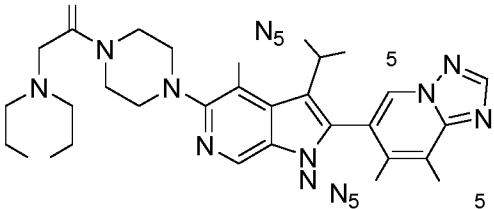
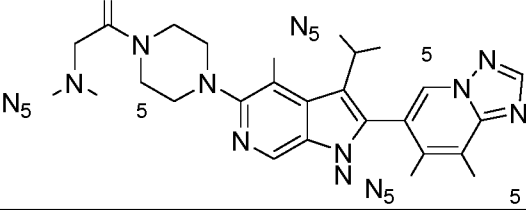
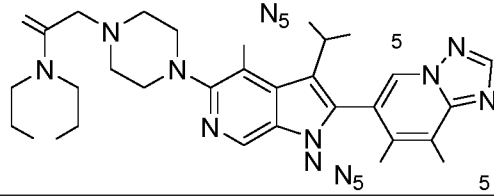
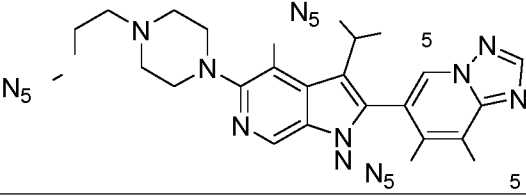
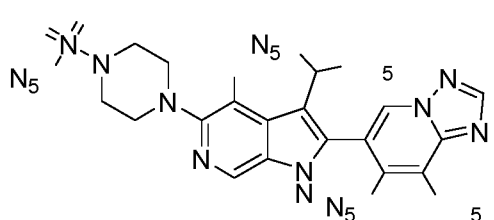
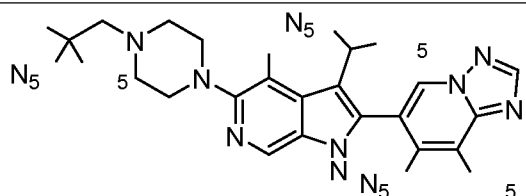
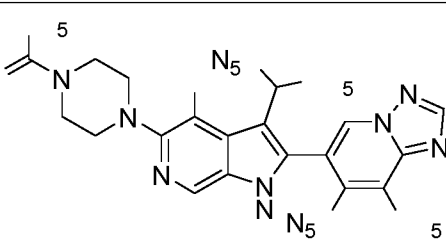
(420I)

5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.023 mmol) se preparó como se describe en la preparación del Intermediario 6J usando 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (523 mg, 0.895 mmol) y 6-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (245 mg, 1.074 mmol) como los intermediarios de partida. Tiempo de retención por LCMS 1.57 min [B], MS (E⁻) *m/z*: 606.6 (M+H).

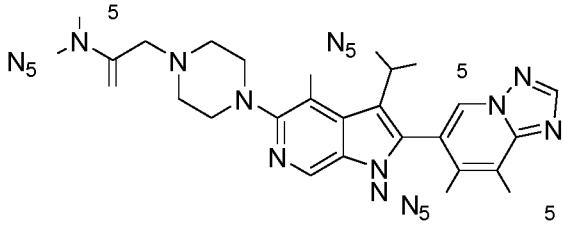
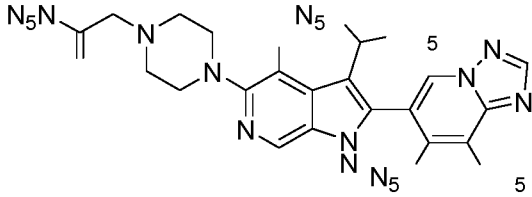
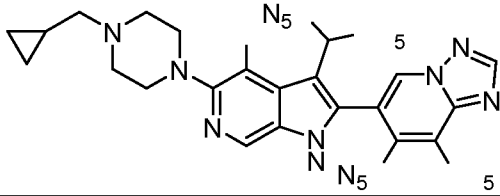
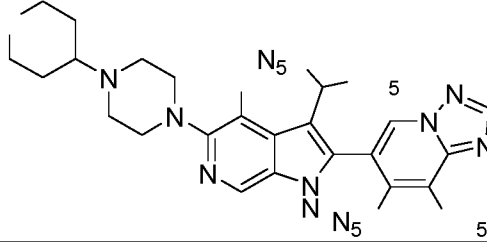
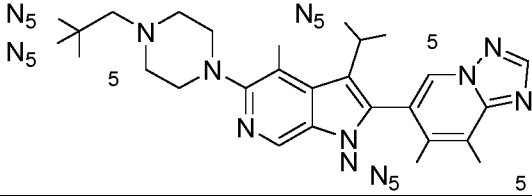
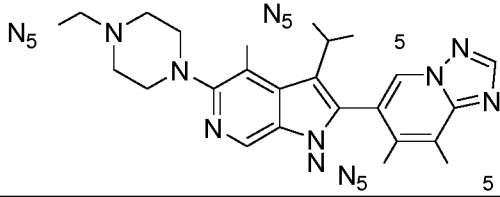
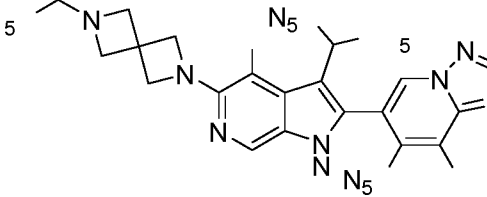
Ejemplo 420:

1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (145 mg, 0.318 mmol) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 usando 5-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.330 mmol) como material de partida intermediario. Tiempo de retención por LCMS 0.68 min [B], MS (E⁺) *m/z*: 406.5 (M+H);

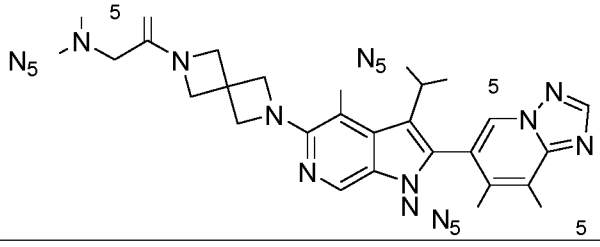
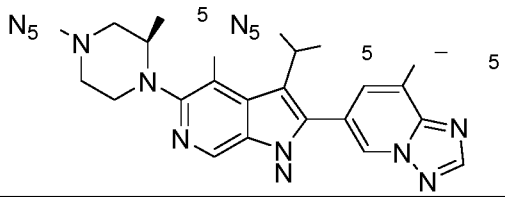
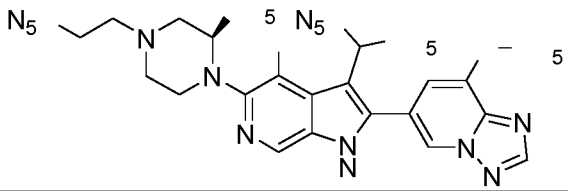
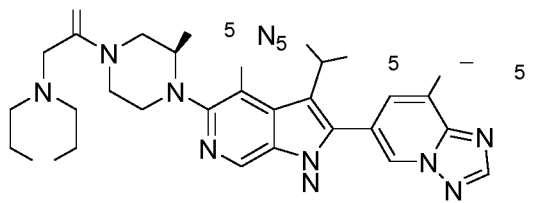
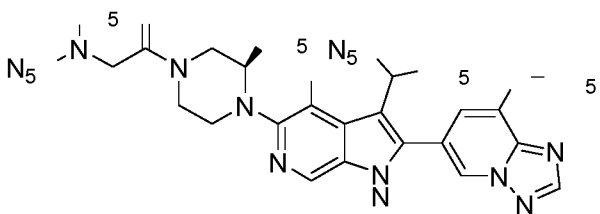
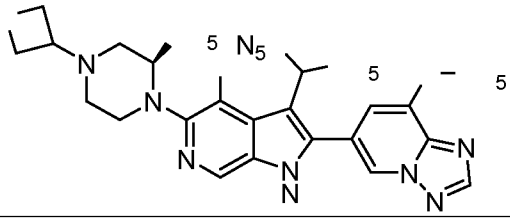
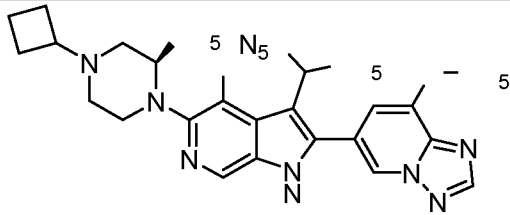
Se prepararon los siguientes ejemplos de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los ejemplos anteriores.

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
421		535.3	1.59	E
422		493.3	1.41	E
423		535.3	1.56	E
424		466.3	1.66	E
425		486.2	1.67	E
426		480.3	1.11	E
427		450.2	1.55	E

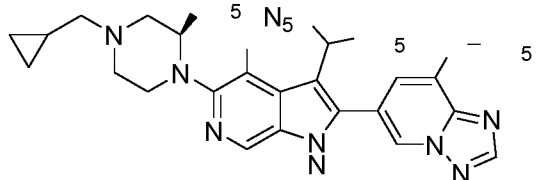
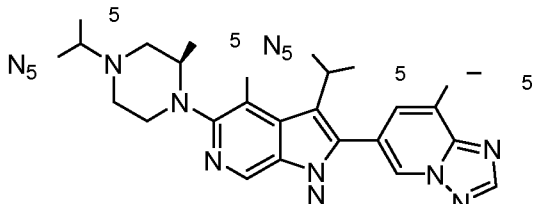
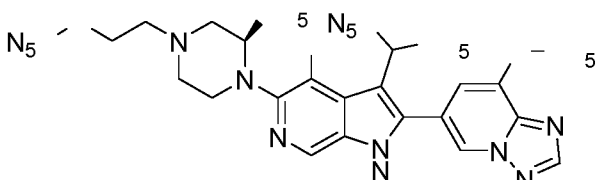
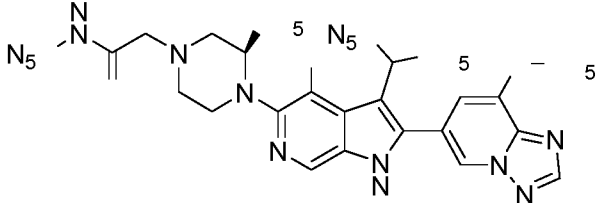
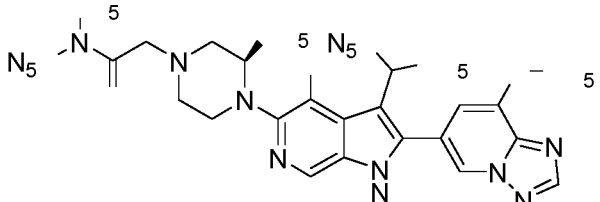
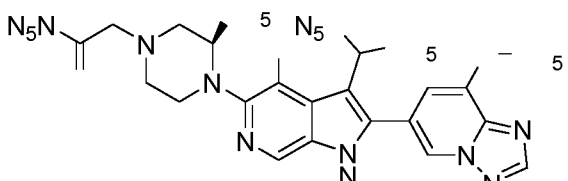
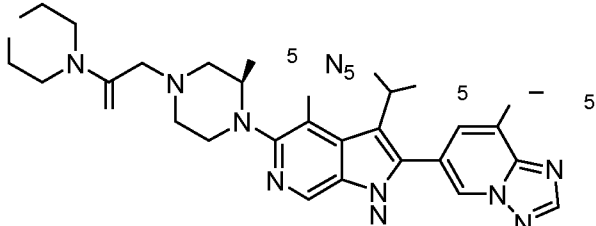
(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
428		493.3	1.57	E
429		465.2	1.43	E
430		462.3	1.75	E
431		492.1	1.64	E
432		478.3	2.51	E
433		436.3	1.54	E
434		502.0	1.95	E

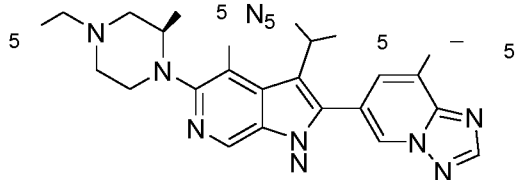
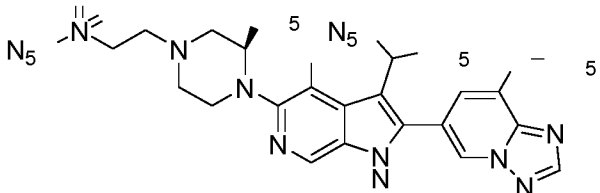
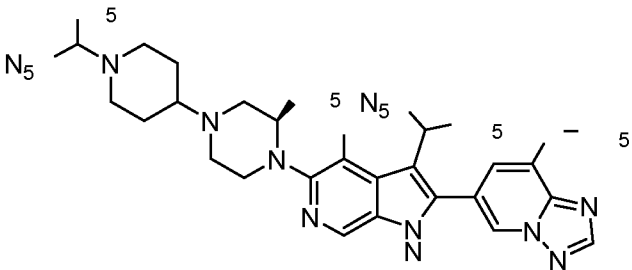
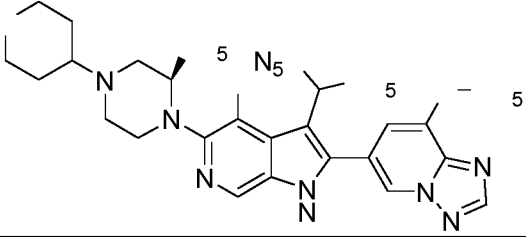
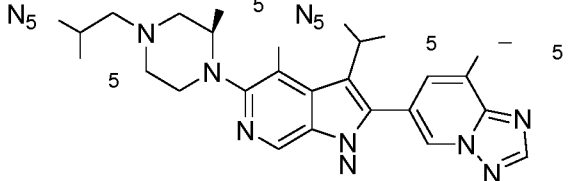
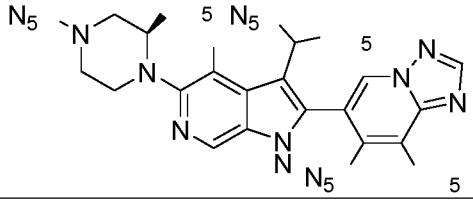
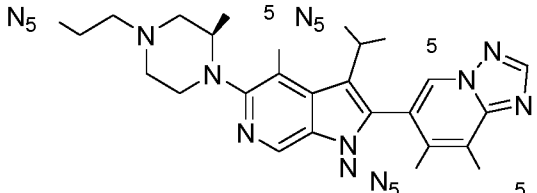
(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
435		505.0	1.34	E
436		438.2	1.39	E
437		466.2	1.64	E
438		551.2	1.49	E
439		509.3	1.31	E
440		480.3	1.56	E
441		478.3	1.82	E

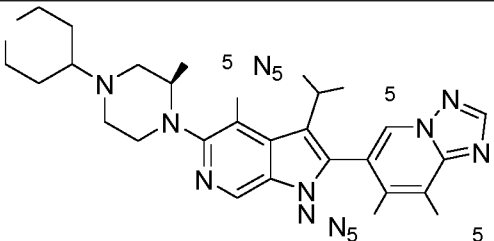
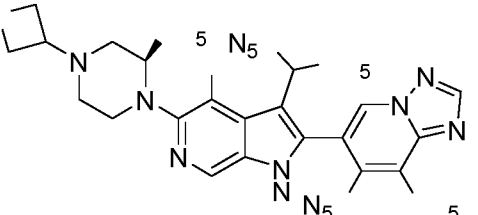
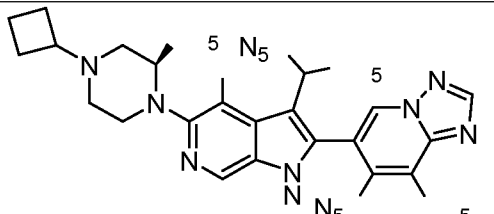
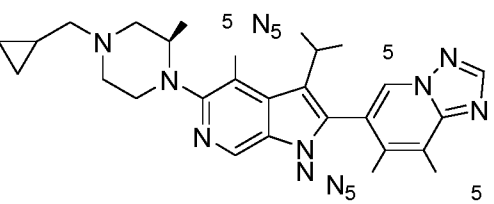
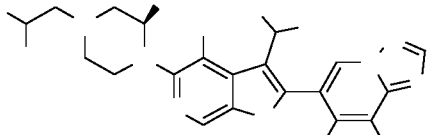
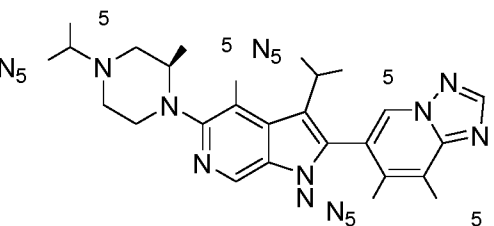
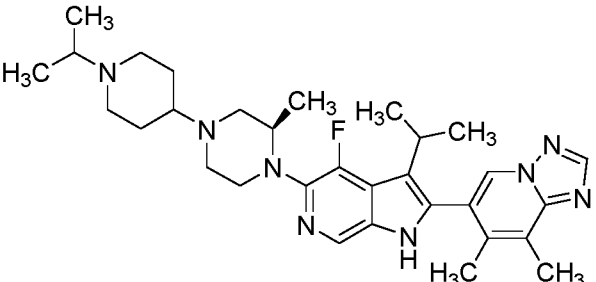
(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
442		478.2	1.63	E
443		466.3	1.52	E
444		482.3	1.57	E
445		495.3	1.45	E
446		509.3	1.53	E
447		481.2	1.38	E
448		551.2	1.48	E

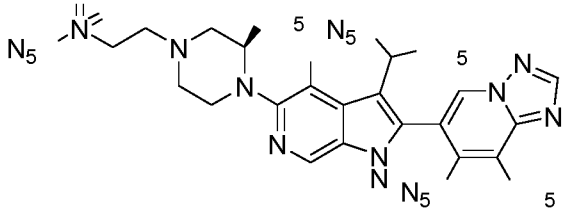
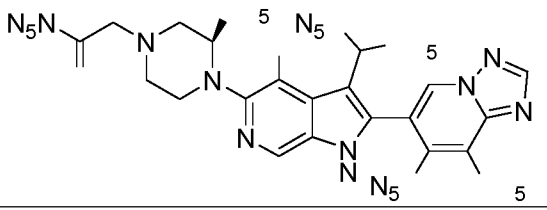
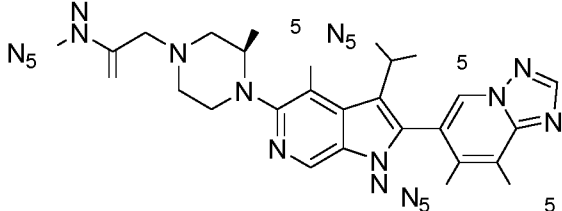
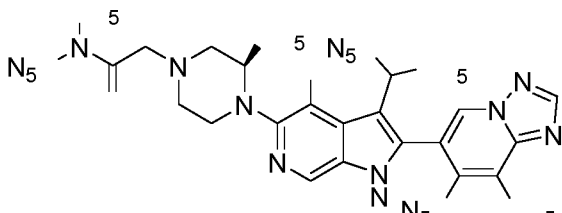
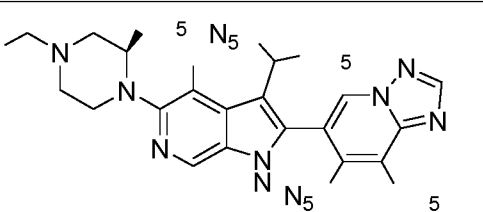
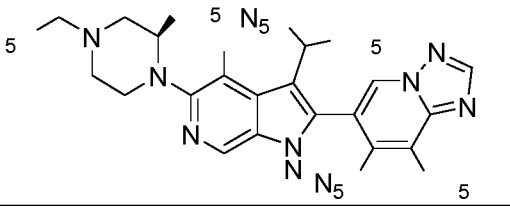
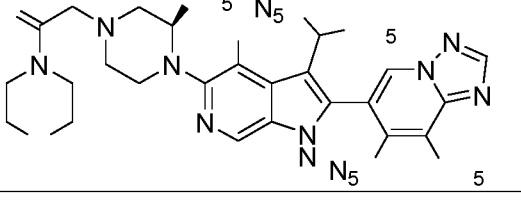
(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
449		506.2	2.03	E
450		530.3	1.52	E
451		549.3	1.35	E
452		508.3	1.54	E
453		480.2	1.98	E
454		436.3	1.51	E
455		464.0	1.78	E

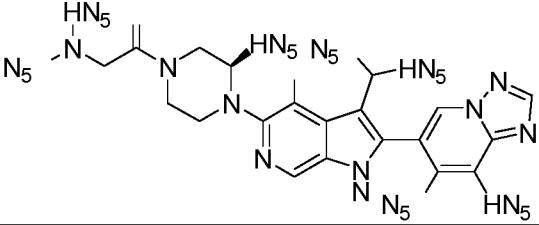
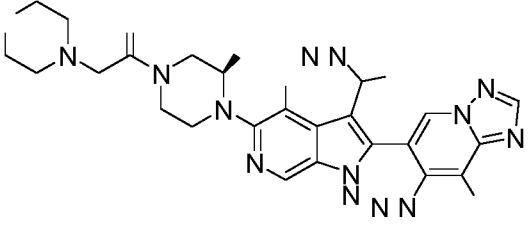
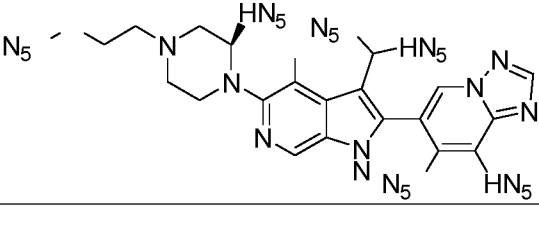
(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
456		506.3	1.68	E
457		478.0	1.65	E
458		476.0	1.9	E
459		476.0	1.77	E
460		478.0	2.14	E
461		464.3	1.61	E
462		547.0	1.45	E

(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
463		528.0	1.08	F
464		479.0	0.99	F
465		493.3	1.03	F
466		507.3	1.61	E
467		461.3	1.72	E
468		504.3	2.18	E
469		549.3	1.6	E

(cont.)

Ej. N.º	Estructura	MS Ion Obs.	RT	Método QC
470		507.3	1.43	E
471		549.3	1.61	E
472		480.3	1.12	F

ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden ser confirmadas por un número de ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, los cuales siguen, se han llevado a cabo con los compuestos de la invención.

Ensayo Reportero de Inhibición de TLR7/8/9

- 10 Células HEK-Blue™ (Invivogen) que sobre expresan receptores TLR7, TLR8 o TLR9 humanos se usaron para seleccionar inhibidores de estos receptores usando un gen reportero SEAP inducible (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo del IFN-β fusionado a cinco sitios de unión NF-κB y AP-1. Brevemente, las células se sembraron en placas Greiner de 384 pocillos (15000 células por pocillo para TLR7, 20,000 para TLR8 y 25,000 para TLR9) y después se trataron con los compuestos de prueba en DMSO para proporcionar un intervalo de
- 15 concentración de respuesta de dosis final de 0.05 nM – 50 μM. Después de un pre-tratamiento de compuesto de 30 minutos a temperatura ambiente, las células entonces se estimularon con un ligando TLR7 (gardiquimod a una concentración final de 7.5 μM), ligando TLR8 (R848 a una concentración final de 15.9 μM) o ligando TLR9 (ODN2006 a una concentración final de 5 nM) para activar NF-κB y AP-1 el cual induce la producción de SEAP. Después de una incubación de 22 horas a 37 °C, 5% de CO₂, se determinaron los niveles de SEAP con la adición de reactivo de
- 20 Detección HEK-Blue™ (Invivogen), un medio de cultivo celular que permite la detección de SEAP, de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El porcentaje de inhibición se determinó como el % de reducción en la señal HEK-Blue presente en los pocillos tratados con el agonista más DMSO solo comparado con los pocillos tratados con un inhibidor conocido.

25

TABLA 2

Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9
(NT = no probado)

Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	4.7	89	550		234	13	2.6	733
2	1.6	14	398		235	0.24	1.0	2207
3	3.2	11	1582		236	0.66	1.1	939
4	NT	973	13083		237	1.6	0.95	2072
5	9.5	100	250		238	62	21	28464
6	0.61	1.4	664		239	2.6	2.6	15894
7	1.5	0.56	168		240	0.96	0.39	2777
8	6638	15946	258		241	3.5	11	285
9	551	8225	26		242	11	14	401
10	5.6	19	896		243	0.79	4.8	430
11	1.6	8.3	91		244	8.9	16	583
12	53	273	866		245	6.3	47	257
13	6.5	6.8	2783		246	2.0	17	705
14	3.9	3.4	13016		247	16	10	718
15	3.5	1.6	13498		248	5.7	6.8	396
16	4.7	26	1286		249	12	12	1446
17	1.3	1.6	1861		250	3.2	3.4	4773
18	0.76	2.6	1790		251	15	23	14850
19	2.0	3.0	1758		252	6.4	5.2	3360
20	2.5	4.3	6546		253	0.97	0.77	2859
21	2.0	2.7	3338		254	1.5	0.55	3011
22	6.2	1.8	4250		255	0.50	0.49	14492
23	2.6	3.4	147		256	1.4	1.2	15352
24	9.7	39	279		257	5.3	6.4	36023
25	2.3	7.2	188		258	0.77	0.35	6015
26	3.1	6.9	633		259	2.1	2.6	16752
27	49	86	477		260	1.4	1.7	837
28	13	26	608		261	0.61	1.1	1271
29	4.3	4.7	1696		262	1.3	4.2	1328
30	4.7	7.7	855		263	1.9	4.1	5654
31	2.1	6.2	132		264	0.69	0.16	1643
32	40	124	279		265	0.36	0.42	1025
33	1.4	6.9	134		266	26	23	2035
34	2.5	2.0	1506		267	6.9	1.9	16699
35	1.7	2.8	154		268	4.8	17	757
36	19	48	208		269	4.4	6.4	205
37	3.3	4.4	409		270	2.6	3.2	392
38	2.8	12	13055		271	1.6	4.2	333
39	6.4	16	5530		272	7.0	22	391
40	9.9	11	8313		273	8.6	16	376
41	36	158	>50000		274	42	35	648
42	1.6	0.59	9177		275	35	37	845
43	1.0	0.60	12749		276	7.7	1.2	114
44	0.63	0.36	2766		277	5.5	13	265
45	2.2	1.9	2766		278	0.79	0.58	1104
46	0.98	1.6	NT		279	0.65	1.5	1111
47	5.2	1.5	2580		280	1.3	1.2	2503
48	12	13	9533		281	16	43	36393
49	0.46	0.62	2426		282	1.1	0.97	1068
50	0.76	0.83	1007		283	0.46	0.27	1617
51	0.74	0.58	2773		284	8.3	14	23513
52	0.98	0.42	1857		285	1.3	1.6	1868
53	0.50	2.0	1391		286	2.2	2.2	2858
54	0.90	0.30	935		287	2.0	16	718
55	1.3	1.3	769		288	27	8.5	2866

ES 2 977 657 T3

(cont.)

Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9 (NT = no probado)								
Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
56	1.8	1.5	1007		289	3.7	58	14030
57	4.9	19	682		290	20	7.1	>50000
58	60	23	692		291	3.0	4.9	494
59	15	4.7	197		292	7.0	47	303
60	5.0	1.2	502		293	3.1	4.7	29055
61	28	35	346		294	3.0	4.7	7634
62	5.1	21	417		296	3.3	5.4	132
63	11	11	2992		297	>3125	>3125	17861
64	4.2	1.5	2794		298	14	75	459
65	2.2	5.6	3318		299	2.9	25	356
66	2.1	4.9	3623		300	13	1.6	11926
67	9.1	11	5799		301	>3125	>3125	2681
68	NT	NT	5289		302	1586	>3125	>50000
69	0.55	0.55	4053		303	19	12	>50000
70	0.23	0.78	3998		304	1.5	2.2	505
71	0.41	0.65	3608		305	2.5	1.4	2829
72	1.5	1.3	6085		306	3.9	16	786
73	0.87	0.77	2960		307	3.0	0.85	657
74	1.7	0.77	694		308	7.9	25	159
75	2.5	5.6	447		309	7.3	49	133
76	0.58	3.8	959		310	13	32	640
77	2.7	4.5	403		312	8.5	114	920
78	4.3	11	8618		313	2.9	0.27	2416
79	3.0	3.6	842		314	4.3	1.5	3705
80	0.16	0.60	1833		315	7.6	47	166
81	0.15	0.61	2167		316	9.5	33	80
82	0.18	0.36	1465		317	2.1	7.1	34
83	1.3	1.4	9103		318	6.0	21	846
85	2.6	1.1	924		319	12	3.7	14449
86	0.37	0.43	1127		320	4.4	2.0	3007
87	0.33	1.0	701		321	2.8	0.64	1009
88	0.62	0.28	322		322	2.1	0.23	1452
89	6.5	4.9	435		323	4.5	20	258
90	20	31	1395		324	3.0	20	283
91	40	27	676		325	2.4	12	512
92	34	32	548		326	14	78	1218
93	18	37	2826		327	7.1	17	771
95	41	35	1383		328	11	60	1392
96	24	7.7	294		329	7.5	7.4	647
97	2.5	7.4	1080		330	1.1	5.5	255
98	4.7	14	1199		331	263	637	3304
99	0.49	0.41	3976		332	7.7	56	154
100	0.80	0.25	2336		333	5.4	4.3	1061
101	1.2	0.66	4137		334	0.35	1.4	452
102	0.34	0.24	2824		335	4.3	42	669
103	0.86	0.48	5916		336	8.8	36	3997
104	3.6	1.7	5296		337	3.9	4.0	777
105	0.22	0.59	2249		338	3.4	30	1109
106	4.9	5.0	1946		339	12	28	677
107	3.6	4.5	2055		340	1274	708	11475
108	2.1	4.0	2764		341	3.2	21	1031
109	0.61	1.7	1665		342	3.8	8.3	224
110	2.0	1.3	1163		343	28	190	217
111	1.0	0.48	2999		344	1.7	3.5	257
112	1.6	2.3	1880		345	11	13	712

ES 2 977 657 T3

(cont.)

Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9 (NT = no probado)								
Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
113	0.72	0.57	510		346	3.3	14	750
114	4.8	6.6	17394		347	3.9	30	790
115	1.4	2.4	15793		348	3.5	9.0	468
116	10	42	766		349	1.1	3.6	344
117	28	41	868		350	1.4	4.7	1082
118	8.6	1.4	294		351	11	5.4	345
119	8.1	11	558		352	14	0.73	19800
120	2.3	2.0	71		353	0.61	1.4	2526
121	2.7	5.9	759		354	1.6	9.9	3432
122	14	10	400		355	33	22	5593
123	26	31	1113		356	15	6.1	18544
124	0.38	0.65	905		357	21	10	37404
125	3.1	6.5	7031		358	3.6	3.8	>50000
126	8.2	3.2	2531		359	2.5	2.7	>50000
127	47	150	>50000		360	2.9	1.5	23031
128	1.9	1.4	2477		361	3.8	0.76	4852
129	0.75	0.15	5903		362	4.9	4.0	NT
130	1.3	0.76	5250		363	NT	3.7	43685
131	5.0	7.9	11424		364	2.7	0.38	8704
132	3.4	5.0	2130		365	0.42	0.51	1490
133	0.52	1.2	1356		366	3.8	39	16209
134	0.98	0.27	1025		367	159	52	>50000
135	0.24	0.48	6501		368	1.3	2.3	5886
136	0.41	0.32	620		369	27	23	>50000
137	0.63	0.90	3163		370	19	174	10349
138	0.26	0.49	1904		371	9.0	5.9	5477
139	1.1	1.0	1029		372	7.9	440	5441
140	0.53	1.4	3047		373	8.1	7.1	5815
141	27	25	482		374	6.0	39	5470
142	13	39	282		375	17	>3125	7209
143	33	33	683		376	9.5	>3125	6005
144	14	14	1252		377	16	16	1413
145	9.1	11	506		378	6.0	3.4	5108
146	1.1	0.46	6659		379	4.0	2.3	3632
147	0.62	0.27	2059		380	5.6	7.8	1479
148	1.1	1.7	1171		381	9.9	11	2579
149	3.6	5.1	13082		382	4.5	18	>50000
150	3.4	5.3	6057		383	2.7	0.31	5394
151	1.1	4.4	768		384	0.96	0.55	3263
152	5.0	6.4	4090		385	4.1	1.4	42122
153	8.8	5.2	3826		386	26	6.8	>50000
154	4.0	4.4	1225		387	33	13	>50000
155	7.3	5.0	6312		388	2.7	0.81	1892
156	0.79	0.26	6429		389	1.1	0.38	6162
157	0.80	0.51	4178		390	2.3	0.15	4062
158	1.4	2.1	17503		391	1.4	0.90	4046
159	3.4	4.5	455		392	24	13	8839
160	0.56	0.57	1279		393	1.4	0.51	8732
161	2.4	4.6	293		394	1.6	1.0	13706
162	1.3	1.0	2152		395	44	6.6	17520
163	0.39	0.87	1321		396	99	19	>50000
164	6.2	4.6	1800		397	48	30	43179
165	0.40	0.62	905		398	7.2	1.9	46809
166	0.41	0.18	3343		399	409	4.1	>50000
167	2.6	0.49	4329		400	82	1.6	>50000

ES 2 977 657 T3

(cont.)

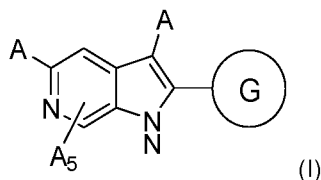
Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9 (NT = no probado)								
Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
168	3.6	4.5	17459		401	27	4.4	6437
169	0.36	0.33	1731		402	30	4.4	5969
170	0.42	0.71	2291		403	25	1.7	9265
171	0.43	0.12	1964		404	32	4.0	5807
172	4.4	0.75	2652		405	46	15	17055
173	1.5	0.54	653		406	8.4	4.8	937
174	0.78	0.67	7716		407	47	828	35363
175	23	6.4	7938		408	16	61	12421
176	16	18	325		409	2.5	3.4	>50000
177	8.7	4.0	549		410	15	1.3	>50000
178	7.0	2.7	321		411	9.6	0.18	11154
179	20	7.0	486		412	6.7	0.29	5739
180	1.3	9.6	664		413	29	6.1	>50000
181	1.5	5.0	6552		414	41	6.2	>50000
182	3.8	11	18769		415	26	5.2	>50000
183	1.8	3.4	2446		416	10	1.7	1729
184	1.9	7.9	1871		417	16	13	>50000
185	6.2	7.8	1553		418	19	2.2	6014
186	12	6.6	26512		419	32	1.4	5905
187	2.1	2.0	1526		421	16	12	>50000
188	1.6	0.21	5163		422	3.1	2.0	6817
189	20	16	30736		423	5.4	0.59	42520
190	0.77	0.22	874		424	6.3	0.39	17690
191	0.91	1.1	3501		425	13	17	>50000
192	5.3	3.9	3143		426	30	0.54	>50000
193	0.84	0.40	1252		427	35	37	>50000
194	5.3	2.6	575		428	12	1.1	39542
195	5.2	3.0	577		429	9.3	2.3	>50000
196	3.0	1.1	2079		430	5.9	0.27	6111
197	0.30	0.44	1572		431	3.5	0.32	8176
198	2.4	2.6	1151		432	102	2.7	>50000
199	0.83	2.0	1211		433	3.0	0.32	6914
200	3.0	1.1	8782		434	90	48	>50000
201	0.49	0.52	1788		436	1.8	5.1	10338
202	0.35	1.2	2459		437	2.6	6.4	7666
203	27	9.3	513		438	25	13	>50000
204	6.6	3.1	466		439	7.1	4.3	11236
205	1.2	0.55	600		440	11	62	>50000
206	9.2	13	260		441	4.0	11	7321
207	5.3	7.7	437		442	2.5	7.1	7489
208	12	16	276		443	4.0	9.3	6551
209	29	97	1078		444	5.0	6.7	19901
210	34	6.6	1080		445	13	25	>50000
211	41	44	2253		446	18	21	>50000
212	1.6	3.8	2082		447	11	32	>50000
213	1.5	3.0	517		448	28	22	>50000
214	7.5	16	2071		449	37	171	>50000
215	4.2	3.7	1996		450	12	39	>50000
216	14	12	4647		451	2.6	5.7	792
217	3.4	4.4	7599		452	4.8	11	12564
218	0.82	0.60	4744		453	16	34	>50000
219	0.85	0.56	1893		454	0.05	0.05	10860
220	0.74	0.35	4536		455	0.59	0.17	14561
221	1.1	0.70	2574		456	5.7	1.6	16284
222	3.2	2.7	5774		457	3.2	2.5	21953

(cont.)

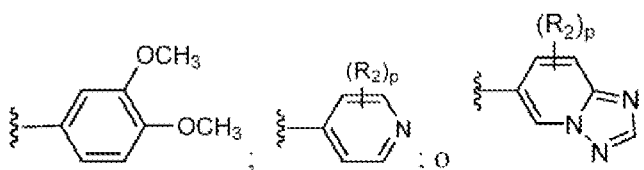
Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9 (NT = no probado)								
Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ej. N.º	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
223	2.7	2.4	1110		458	2.5	1.2	16792
224	0.40	0.62	679		459	1.6	0.54	13834
225	4.0	1.4	4699		460	10	4.4	>50000
226	0.51	0.73	1292		461	5.4	1.5	9015
227	1.9	2.6	4322		462	1.1	1.5	1974
228	1.5	2.6	812		463	9.0	5.2	38772
229	8.7	4.2	1458		464	7.3	2.6	43951
230	0.41	0.77	1703		465	8.5	3.1	47913
231	5.9	6.6	4167		466	16	2.5	47526
232	11	3.2	4496		467	2.8	1.4	17054
233	2.7	3.6	1161		468	43	50	>50000
234	13	2.6	733		469	13	3.5	47935
235	0.24	1.0	2207		470	4.9	0.49	15491
236	0.66	1.1	939		471	27	2.7	>50000
237	1.6	0.95	2072		472	5.3	0.92	46640

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:
G es:



A es:

(i) -NR₇R₈ en donde R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o diazaespiro[3.3]heptanilo, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con cero a 1 R_{7b} y cero a 1 R_{7c}; o

(ii) -CHR₁₂R₁₃, en donde R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cíclico seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo o piperidinilo, cada uno sustituido con cero a 1 R_{12a};

R₁ es -CH(CH₃)₂;

cada R₂ es independientemente -CH₃ o -OCH₃;

cada R₅ es F, Cl o -CH₃;

R_{7b} es:

(i) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -NR_xR_y, -NR_x(hidroxialquilo C₁₋₄), -NH(CH₂CR_xR_xOCH₃), -NR_y(cianoalquilo C₁₋₂), -NR_x(fluoroalquilo C₁₋₂), -NR_x(hidroxifluoroalquilo C₂₋₅), -NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -NR_xCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂NR_xR_x, -S(O)₂CH₃, -(CH₂)₁₋₂R_{7d}, -CH₂C(O)R_{7d}, -C(O)CH₂R_{7d}, -NHR_{7d}, -NH(CH₂)₁₋₂R_{7d} o -OR_{7d}; o

(ii) azetidino, ciclobutilo, dioxotiomorfolinilo, morfolinilo, oxaazaespiro[3.3]heptanilo, oxetanilo, piperazinonilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con cero a 1 R_{8a};

R_{7c} es -CH₃;

R_{7d} es azaespiro[3.5]nonanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cicloalquilo C₃₋₆, morfolinilo, oxetanilo, fenilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₃, -NR_xR_x, -C(O)CH₃, metilpiperidinilo, metilpirrolidinilo, tetrametilpiperidinilo, -OCH₂CH₂(pirrolidinilo) y -OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; y cero a 4 sustituyentes seleccionados de -CH₃;

R_{8a} es -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -S(O)₂CH₃;

R_{12a} es -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂NH(CH₃), -NR_xR_y, -NR_x(fluoroalquilo C₂₋₄), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NH(CH₂CHFC(CH₃)₂OH), -NH(CH₂CH₂OCH₃), -NH(CH₂C(CH₃)₂OCH₃), -NR_x(CH₂C(O)NR_xR_x), -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, R_{12b}, -CH₂R_{12b}, -NR_xR_{12b}, -N(CH₂CN)R_{12b} o -NR_xCH₂R_{12b};

R_{12b} es azetidino, biciclo[1.1.1]pentanilo, oxaazaespiro[3.3]heptanilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH o -OCH₃;

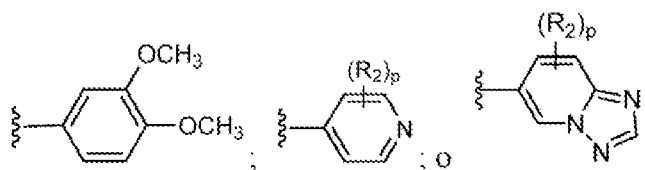
cada R_x es independientemente H o -CH₃;

p es cero, 1, 2, 3 o 4;

n es cero o 1.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

G es:



A es: $-NR_7R_8$ en donde R_7 y R_8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o diazaespiro[3.3]heptanilo, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con cero a 1 R_{7b} y cero a 1 R_{7c} ; o

R_1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

cada R_2 es independientemente $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$;

R_5 es F, Cl o $-\text{CH}_3$;

R_{7b} es:

(i) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x$ (hidroxialquilo C_{1-4}), $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_y$ (cianoalquilo C_{1-2}), $-\text{NR}_x$ (fluoroalquilo C_{1-2}), $-\text{NR}_x$ (hidroxifluoroalquilo C_{2-5}), $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{7d}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$ o $-\text{OR}_{7d}$; o

(ii) azetidino, biciclo[1.1.1]pentano, ciclobutilo, dioxotiomorfolino, morfolino, oxaazaespiro[3.3]heptano, oxetano, piperazino, piperazino, piperidino, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirano, cada uno sustituido con cero a 1 R_{8a} ;

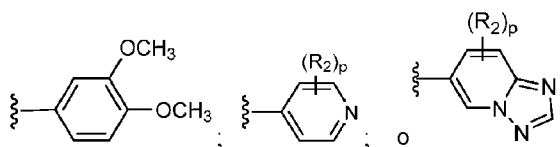
R_{7c} es $-\text{CH}_3$;

R_{8a} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

y n es cero o 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

G es:



A es: $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cíclico seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, o piperidino, cada uno sustituido con cero a 1 R_{12a} ;

R_1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

cada R_2 es independientemente $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$;

R_5 es F, Cl o $-\text{CH}_3$;

R_{12a} es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x$ (fluoroalquilo C_{2-4}), $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$ o $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$;

R_{12b} es azetidino, biciclo[1.1.1]pentano, oxaazaespiro[3.3]heptano, oxetano, piperidino, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirano, cada uno sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{OCH}_3$;

y n es cero o 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde dicho compuesto es 6-(3-isopropil-4-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (2); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4); 2-(dimetilamino)-1-(4-(3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (5); 6-(4-cloro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6); 6-(3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (7, 295); 1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etan-1-ona (10); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)acetamida (11); 1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-

(metilamino)etan-1-ona (12); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (13); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-
 2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (14); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-
 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)acetamida (15); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
 5 pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (16); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(3-metiloxetan-3-
 il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (17); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-
 (1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (18); 2-(4-(4-fluoro-3-
 isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)acetamida (19); 2-(4-(4-
 fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-
 10 metilacetamida (20); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (21); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-
 pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (22); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-
 isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)acetamida (23); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (24); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(1-
 15 (2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (25); 2-(4-(2-(7,8-
 dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (26); 2-
 (4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-
 metilacetamida (27); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 (28); 1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-
 20 2-(dimetilamino)etan-1-ona (29); 6-(3-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (30); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-
 c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (31); 2-(dimetilamino)-1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (32); 6-(3-isopropil-5-(1-isopropilpiperidin-4-
 il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (33); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-
 25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (34); 6-(3-isopropil-5-
 (1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (35); 1-(4-(2-(7,8-dimetil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (36);
 2-(dimetilamino)-1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-
 il)piperidin-1-il)etan-1-ona (37); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-
 30 metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (38); 1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-
 pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etan-1-ona (39); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida (40); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-
 (2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (41); 1-(4-fluoro-3-
 isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (42);
 35 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(3-metiloxetan-3-
 il)piperidin-4-amina (43); 6-(1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-
 il)piperidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (44); 2-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-
 il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (45); 6-(5-(4-(azetid-1-il)ciclohexil)-4-
 fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (46, 75); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-
 (8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metil-N-neopentilpiperidin-4-amina (47); 4-(4-
 40 fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilciclohexan-1-
 amina (48, 260); 1-((4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-
 il)ciclohexil)amino)-2-metilpropan-2-ol (49, 164); 6-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-
 isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (50); 6-(5-(4-(azetid-1-il)piperidin-1-il)-
 45 4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (51); 1-(2-(7,8-dimetil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilpiperidin-4-amina
 (52); 6-(1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)-2-
 oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (53); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-
 c]piridin-5-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)metilpiperidin-4-amina (54); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-
 50 isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-etil-N-metilpiperidin-4-amina (55); N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(3-
 isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (56); 6-(4-
 (2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-2-oxa-6-
 azaespiro[3.3]heptano (57, 142); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-
 c]piridin-5-il)-N-neopentilciclohexan-1-amina (58, 247); 3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-
 55 pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)metilciclopentan-1-amina (59, 94, 275-276); 3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilciclopentan-1-amina (60, 95, 144, 210); 4-(2-
 (7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilciclohexan-1-
 amina (61, 277); 6-(3-isopropil-5-(4-(3-metoxiazetid-1-il)ciclohexil)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (62, 180); N-isopropil-3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-
 60 pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilciclopentan-1-amina (63, 145); (R)-3-fluoro-4-((1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilbutan-2-ol (64); 2-
 (dimetilamino)-1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-
 il)piperidin-1-il)etan-1-ona (65); 2-(dimetilamino)-1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-
 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (66); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-
 65 a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)metilpiperidin-4-amina (67); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-
 (8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilpiperidin-4-amina (68); N-etil-1-

(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (69); 6-(5-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (70); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (71); 2-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (72); 4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilciclohexan-1-amina (73, 159); 1-((4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)amino)-2-metilpropan-2-ol (74, 195); 4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilciclohexan-1-amina (76, 227); N-etil-4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilciclohexan-1-amina (77, 228); 2-((4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)(metil)amino)acetamida (78); 2-((4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (79, 131); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (80); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-3-metiloxetan-3-amina (81, 105, 192); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (82, 110); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-etil-N-metilpiperidin-4-amina (83); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilciclohexan-1-amina (84); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilciclohexan-1-amina (85, 136); N-isopropil-1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (86); 6-(5-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (87); 1-((1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (88); (R)-3-fluoro-4-((4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)amino)-2-metilbutan-2-ol (89, 117); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-etil-N-metilciclohexan-1-amina (90); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (91, 121); 1-((4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)amino)-2-metilpropan-2-ol (92, 122); N-(3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclopentil)oxetan-3-amina (93, 178, 273-274); 3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)ciclopentan-1-amina (96, 123, 179); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-5-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (97); 1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)etan-1-ona (98); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxietil)piperidin-4-amina (99); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (100); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilpiperidin-4-amina (101); N-etil-1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (102); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-amina (103, 190); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (104); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-N-metiloxetan-3-amina (106, 197); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (107); 4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilciclohexan-1-amina (108, 261); 6-(5-(4-(azetidin-1-il)ciclohexil)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (109, 262); 6-(1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (111); 1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilpiperidin-4-amina (112); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilpiperidin-4-amina (113); 2-((4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)(oxetan-3-il)amino)acetoniitrilo (114-115); N-etil-4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilciclohexan-1-amina (116, 268); 6-(3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclopentil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (118, 141, 208-209); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (119); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (120); N-isopropil-1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (124); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)acetamida (125); 6-(3-isopropil-5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (126); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (127); 1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (128); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-amina (129); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (130); 6-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (132-133); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (134, 232); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-etil-N-

metilciclohexan-1-amina (135, 263); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (137); N-etil-1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (138); 6-(1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (139); 1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (140); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (146); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-amina (147); N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (148); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (149); 2-(4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (150); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (151); 2-(4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)acetamida (152); 2-(4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (153); 2-(dimetilamino)-1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (154); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)acetamida (155); 1-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (156); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilpiperidin-4-amina (157); 2-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metilo)amino)acetamida (158); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (160, 194); 6-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (161, 226); 4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilciclohexan-1-amina (162, 229); N-etil-4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilciclohexan-1-amina (163, 199); 6-(5-(4-(azetidín-1-il)ciclohexil)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (165, 233); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilpiperidin-4-amina (166); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilpiperidin-4-amina (167); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropil-N-metilciclohexan-1-amina (168); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilpiperidin-4-amina (169); 1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-amina (170); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)ciclohexan-1-amina (171-172); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)piperidin-4-amina (173); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (174, 267); (R)-4-((4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (175, 240); N-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (176); N-etil-3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilciclopentan-1-amina (177, 248-249, 272); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (181); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (182); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (183); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (184); 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (185); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (186); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (187); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-amina (188); N-(2,2-difluoroetil)-1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (189); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (191); 4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)ciclohexan-1-amina (193, 225); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metil-N-neopentilpiperidin-4-amina (196); 4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilciclohexan-1-amina (198, 230); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilciclohexan-1-amina (200, 234); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (201); N-isopropil-1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (202); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metilo)ciclohexan-1-amina (203-204); 1-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (205); 4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)ciclohexan-1-amina (206-207); 3-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)ciclopentan-1-amina (211); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (212); 1-(4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etan-1-ona (214); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(3-metiloxetan-3-

ilo)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (215); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (216); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (217); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (218); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilpiperidin-4-amina (219); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (220); 2-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)-N-metilacetamida (221); 2-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)acetamida (222); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (223-224); N-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-3-metiloxetan-3-amina (231); N-etil-1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (235); N-isopropil-1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (236); 1-(2-(7,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (237); N-(4-(2-(7,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil) biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (238-239); N-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (241); N-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (242-243); N-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexan-1-amina (244, 271); 6-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (245-246); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (250); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-3-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (251); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (252); 6-(5-(4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (253); 6-(1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (254); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (255); 1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (256); N-(2,2-difluoroetil)-1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilpiperidin-4-amina (257); 1-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (258); 2-((1-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)-N-metilacetamida (259); 1-(2-(7,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (264); 1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (265); (1-(4-(2-(7,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)azetidín-3,3-diyl)diMETANOL (266); 4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)ciclohexan-1-amina (269-270); 4-(1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)morfolina (278); 6-(5-(4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (279); 3-((1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)propanonitrilo (280); 4-(1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)tiomorfolina 1,1-dióxido (281); 4-(1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)morfolina (282); 1-((1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (283); 4-(1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-2-ona (284); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (285); 3-(etil(1-(3-isopropil-4-metil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)propanonitrilo (286); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (287); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida (288); 1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)etan-1-ona (289); 6-(3-isopropil-5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (290); 1-(4-(4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)etan-1-ona (291); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (292); 2-(4-(4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida (293); 6-(4-cloro-3-isopropil-5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (294); 1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (296); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (297, 302); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (298); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (299); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (300); 6-(3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (301); 6-(3-isopropil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (303); 1-(4-(4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-

(dimetilamino)etan-1-ona (304); 2-(4-(4-cloro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (305); 6-(3-isopropil-5-(1-(oxetan-3-ilo)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (306); N-isopropil-1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (307); N-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (308, 330); 6-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (309); 4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilciclohexan-1-amina (310, 325); 6-(5-(4-(azetidin-1-il)ciclohexil)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (311, 335); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (312); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(3-metilbutan-2-il)piperidin-4-amina (313); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (314); N-isopropil-4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexan-1-amina (315, 323); N-etil-4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-metilciclohexan-1-amina (316, 331); N-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahydrofuran-3-amina (317, 342); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-isopropilciclohexan-1-amina (318, 326); 2-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)acetamida (319); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (320); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina (321); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-amina (322); 6-(5-(4-(azetidin-1-il)ciclohexil)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (324, 332); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahydrofuran-3-amina (327, 349); 2-((4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)(metil)amino)-N-metilacetamida (328, 338); 2-((1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-ilo)amino)-N-metilacetamida (329); 2-((1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)-N,N-dimetilacetamida (333); N-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexil)oxetan-3-amina (334, 346); N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclohexan-1-amina (336, 350); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-neopentilciclohexan-1-amina (337, 351); N-(1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)-2-(metilamino)acetamida (339); 4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilciclohexan-1-amina (340); 6-(3-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (341); 2-(dimetilamino)-1-(4-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (343); 2-(dimetilamino)-N-(1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)acetamida (344); 2-((1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-il)amino)acetamida (345); 4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxietil)ciclohexan-1-amina (347-348); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (352); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (353); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (354); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (355); 2-(6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-metilacetamida (356); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(2-(metilsulfonil)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (357); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)acetamida (358); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida (359); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (360); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (361); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (362); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (363); 1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (364); 2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)acetoniitrilo (365); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (366); 1-(6-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-morfolinoetan-1-ona (367); 2-(dimetilamino)-1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (368); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (369); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (370); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (371); 6-(4-fluoro-5-(6-isobutil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (372); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-isopropil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (373); 6-(5-(6-(ciclopropilmetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (374); 6-(5-(6-(ciclobutilmetil)-2,6-

diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (375); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (376); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (377); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (378); 6-(5-(6-etil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (379); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-propil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (380); 6-(5-(6-ciclobutil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (381); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (382); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (383); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (384); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (385); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (386-387); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (388); 6-(5-(4-etilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (389); 6-(5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (390); 6-(5-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (391); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (392); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (393); ⑥-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (394); 2-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-metilacetamida (395); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(2-(metilsulfonil)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (396); 2-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)acetoniitrilo (397); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (398); 1-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-morfolinoetan-1-ona (399); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (400); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (401); 6-(4-fluoro-5-(6-isobutil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (402); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-isopropil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (403); 6-(5-(6-(ciclobutilmetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (404); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (405); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (406); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (407); 6-(5-(6-etil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (408); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (409); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (410); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (411); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (412); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida (413); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)acetamida (414); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (415); 1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (416); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (417); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (418); 6-(3-isopropil-4-metil-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (419); 1-(3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperidin-4-amina (420); 1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-morfolinoetan-1-ona (421); 1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (422); 2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (423); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2-metoxietil)piper

4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (430); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (431); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-neopentilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (432); 6-(5-(4-etilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (433); 6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (434); 1-(6-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (435); (R)-6-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (436); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-propilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (437); (R)-1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinoetan-1-ona (438); (R)-2-(dimetilamino)-1-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona (439); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (440); (R)-6-(5-(4-(ciclopropilmetil)-2-metilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (441); (R)-6-(5-(4-(ciclopropilmetil)-2-metilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (442); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-isopropil-2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (443); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (444); (R)-2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-N-metilacetamida (445); (R)-2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (446); (R)-2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)acetamida (447); (R)-2-(4-(4-fluoro-3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (448); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (449); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (450); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (451); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (452); (R)-6-(4-fluoro-5-(4-isobutil-2-metilpiperazin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (453); (R)-6-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (454); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-propilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (455); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (456); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (457); (R)-6-(5-(4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (458); (R)-6-(5-(4-(ciclopropilmetil)-2-metilpiperazin-1-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (459); (R)-6-(4-fluoro-5-(4-isobutil-2-metilpiperazin-1-il)-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (460); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-isopropil-2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (461); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (462); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (463); (R)-2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)acetamida (464); (R)-2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-N-metilacetamida (465); (R)-2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (466); (R)-2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)acetanitrilo (467); (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (468); (R)-2-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (469); (R)-1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (470); (R)-1-(4-(2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-fluoro-3-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinoetan-1-ona (471); o (R)-6-(4-fluoro-3-isopropil-5-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (472).

55 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un portador farmacéuticamente aceptable.

60 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica.

8. El compuesto, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica se selecciona de lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (MS), y síndrome de Sjögren.