(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 643**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2009 E 09747404 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2307409**

(54) Título: **Pirrolopiridinas como inhibidores de cinasa**

(30) Prioridad:

13.05.2008 US 52926 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

(73) Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

(72) Inventor/es:

LE HUEROU, YVAN;
BLAKE, JAMES, F.;
GUNWARDANA, INDRANI, W.;
MOHR, PETER, J.;
WALLACE, ELI, M.;
WANG, BIN;
CHICARELLI, MARK y
LYON, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

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

Pirrolopiridinas como inhibidores de cinasa.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos, y a la utilización de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a determinadas pirrolo[2,3-b]piridinas sustituidas útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades hiperproliferativas.

Descripción del estado de la técnica

Las proteína cinasas son enzimas cinasas que fosforilan otras proteínas. La fosforilación de estas proteínas produce habitualmente un cambio funcional en la proteína. La mayoría de las cinasas actúan sobre serina y treonina o tirosina, y algunas cinasas actúan sobre las tres. Mediante estos cambios funcionales, las cinasas pueden regular muchas rutas celulares. Los inhibidores de las proteínas cinasas son compuestos que inhiben estas proteína cinasas, y de esta manera pueden utilizarse para afectar a las rutas celulares.

La cinasa de punto de control 1 ("CHK1") es una serina/treonina cinasa. La CHK1 regula la progresión del ciclo celular y es un factor importante en la respuesta al daño en el ADN dentro de una célula. Se ha demostrado que los inhibidores de CHK1 sensibilizan las células tumorales frente a una diversidad de agentes genotóxicos, tales como la quimioterapia y la radiación (Tse, Archie N. *et al.*, "Targeting Checkpoint Kinase 1 in Cancer Therapeutics", Clin. Cancer Res. 13(7) (200/) 1955-1960). Se ha apreciado que muchos tumores son deficientes en la ruta del punto de control del daño al ADN en G_1, dando como resultado la dependencia en los puntos de control de S y G_2 para reparar los daños en el ADN y sobrevivir (Janetka, James W. *et al.*, "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic", Drug Discovery & Development Vol. 10, nº 4 (2007) 473-486). Los puntos de control de S y G_2 se encuentran regulados por CHK1. Se ha demostrado que la inhibición de CHK1 cancela los puntos de control S y G_2, alterando de esa manera la reparación del ADN y dando como resultado una muerte incrementada de las células tumorales. Sin embargo, las células no cancerosas presentan un punto de control en G activo, permitiendo reparar el ADN y sobrevivir.

La cinasa de punto de control 2 ("CHK2") también es una serina/treonina cinasa. Las funciones de la CHK2 son cruciales para la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis por daños en el ADN (Ahn, Jinwoo *et al.*, "The Chk2 protein kinase", DNA Repair 3 (2004) 1039-1047). CHK2 se activa en respuesta a ataques genotóxicos, y propaga la señal del punto de control a lo largo de varias rutas, lo que finalmente provoca la detención del ciclo celular en las fases G_1, S y G_2/M, la activación de la reparación del ADN, y la muerte celular apoptótica (Bartek, Jiri *et al.*, "CHK2 Kinase - A Busy Messenger", Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 2(12) (2001) 877-886). Las células cancerosas con frecuencia carecen de uno o más puntos de control de la integridad del genoma, de manera que la inhibición de CHK2 podría sensibilizar selectivamente las células tumorales frente a las terapias anticáncer, tales como la radiación γ o los fármacos que dañan el ADN. Las células normales todavía activarían otros puntos de control y se recuperarían, mientras que las células cancerosas, privadas de puntos de control, morirían con mucha mayor probabilidad. Se ha demostrado que un inhibidor de CHK2 de tipo peptídico anula el punto de control de G_2 y sensibiliza las células cancerosas defectuosas en p53 frente a los agentes que dañan el ADN (Pommier, Yves *et al.*, "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale", Current Pharmaceutical Design Vol. 11, Nº 22 (2005) 2855-2872).

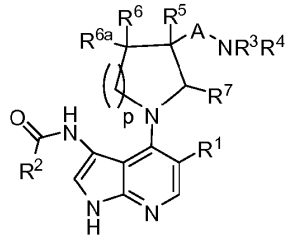
Se conocen los inhibidores de CHK1 y/o de CHK2; véanse, por ejemplo, la publicación internacional WO 2009/004329, publicación internacional WO 2008/075007, publicación internacional WO 2007/090493, publicación internacional WO 2007/090494, publicación internacional WO 2006/106326, publicación internacional WO 2006/120573, publicación internacional WO 2005/103036 y publicación internacional WO 03/028724.

Se conocen los inhibidores de cinasas; véanse, por ejemplo, la publicación WO 2008/106692, publicación internacional WO 2008/012635, publicación internacional WO 2006/046023, publicación internacional WO 2006/127587, publicación internacional WO 2007/070514, publicación internacional WO 2007/084667, publicación internacional WO 2007/125310, publicación internacional WO 2007/125315 y publicación internacional WO 2007/125321.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de CHK1 y/o de CHK2. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que pueden tratarse mediante la inhibición de las proteína cinasas CHK1 y/o CHK2.

Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A y p son como se define en la presente memoria.

La presente memoria describe también métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por CHK1 y/o CHK2, que comprende administrar en un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos se incluyen, aunque sin limitarse a, trastornos hiperproliferativos (tales como cáncer), neurodegeneración, hipertrofia cardiaca, dolor, migraña y enfermedad neurotraumática.

La presente memoria describe además métodos para prevenir o tratar el cáncer, que comprende administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que presentan propiedades anticáncer.

La presente memoria también describe un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención al mamífero.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento, para uso a modo de inhibidor de CHK1 y/o de CHK2 en el tratamiento de un paciente sometido a terapia contra el cáncer.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En un aspecto adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también describe intermedios para preparar compuestos de Fórmula I. Ciertos compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para otros compuestos de Fórmula I.

La presente invención también describe métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

A continuación se hace referencia en detalle a determinadas formas de realización de la invención, algunos ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las formas de realización indicadas, debe apreciarse que no están destinadas a limitar la invención a dichas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden encontrarse comprendidos dentro del alcance de la presente invención como se define según las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención en modo alguno se encuentra limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de los materiales de la bibliografía incorporada y materiales similares difiera o contradiga la presente solicitud, incluyendo aunque sin limitarse a los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas, o similares, prevalecerá la presente solicitud.

DEFINICIONES

El término “alquilo” incluye los radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono. Algunas restos alquilo se han abreviado, por ejemplo metilo (“Me”), etilo (“Et”), propilo (“Pr”) y butilo (“Bu”), y se usan abreviaturas adicionales para designar isómeros específicos de compuestos, por ejemplo 1-propilo o n-propilo (“n-Pr”), 2-propilo o isopropilo (“i-Pr”), 1-butilo o n-butilo (“n-Bu”), 2-metil-1-propilo o isobutilo (“i-Bu”), 1-metilpropilo o s-butilo (“s-Bu”), 1,1-dimetiletilo o t-butilo (“t-Bu”) y similares. Las abreviaturas se usan en ocasiones conjuntamente con abreviaturas y estructuras químicas elementales, por ejemplo metanol (“MeOH”) o etanol (“EtOH”).

Abreviaturas adicionales que se pueden usar a lo largo de la solicitud incluyen, por ejemplo, bencilo (“Bn”), fenilo (“Ph”), y acetato (“Ac”).

Los términos “heterociclo” y “heterocíclico” incluyen anillos de cuatro a siete miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertos casos, estos términos pueden estar limitados específicamente aún más, tales como “heterocíclico de cinco a seis miembros”, que solamente incluye anillos de cinco y seis miembros. Ejemplos de grupos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidinilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, tioxanilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tieazepanilo, y 1,4-diazepanilo.

Grupos heterocíclico parcialmente insaturados ejemplares incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, y pirazolinilo.

El término “heteroarilo” incluye anillos aromáticos de cinco a seis miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertos casos, estos términos pueden estar limitados específicamente aún más, tales como heteroarilo de cinco a seis miembros, en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno. Grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furazanilo, y triazinilo.

El término “alcanoilalquilo de C_2-C_6”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo alcanoílo unido a través de un grupo alquilo (es decir, (alcanoílo)-(alquilo)-compuesto), en el que los grupos alcanoílo y alquilo tienen dos a seis átomos de carbono combinados. Grupos alcanoilalquilo de C_2-C_6 ejemplares incluyen etanoilmetilo, etanoiletilo, etanoilpropilo, etanoilbutilo, propanoilmetilo, propanoiletilo, propanoilpropilo, butanoilmetilo, butanoiletilo, y pentanoilmetilo.

Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. En el contexto de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de síntomas, la reducción de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, la falta de agravamiento) del estado de la enfermedad, el retraso o ralentización del avance de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad, y la remisión (parcial o total), ya sea detectable o no detectable. El término “tratamiento” también puede referirse a la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre aquellos que necesitan tratamiento se incluyen aquellos que ya presentan la afección o trastorno, así como aquellos con tendencia a presentar la afección o trastorno o aquellos en los que debe prevenirse la afección o trastorno.

Las expresiones “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” se refieren a una cantidad de un

compuesto de la presente invención que, al administrarla en un mamífero que necesita de dicho tratamiento, resulta suficiente para (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. La cantidad de un compuesto que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que requiere tratamiento, aunque en cualquier caso podrán ser determinados rutinariamente por el experto en la materia.

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento celular anormal o no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el carcinoma, el linfoma, el blastoma, el sarcoma y la leucemia o las neoplasias linfoides. Entre los ejemplos más particulares de dichos cánceres se incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo el cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de pulmón de no microcítico (“NSCLC”), el adenocarcinoma del pulmón y el carcinoma escamoso del pulmón, el cáncer del peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer ovárico, el cáncer hepático, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer colorrectal, el carcinoma endometrial o uterino, el carcinoma de las glándulas salivales, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer vulvar, el cáncer de tiroides, el carcinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma peneano, los cánceres de piel, incluyendo el melanoma, así como el cáncer de cabeza y cuello.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero tratado con la misma.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

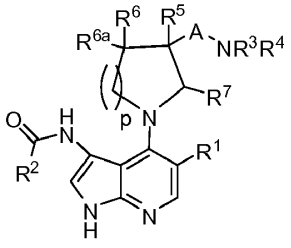
Los compuestos de la presente invención también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden resultar útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la presente invención y/o para separar enantiómeros de compuestos de la presente invención.

El término “mamífero” se refiere a un animal de sangre caliente que presenta una enfermedad descrita en la presente memoria o tiene riesgo de desarrollarla, e incluye, aunque sin limitarse a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos.

INHIBIDORES DE CHK1/2

La presente invención proporciona determinadas pirrolo[2,3-b]piridinas sustituidas, y sus formulaciones farmacéuticas, que inhiben CHK1 y/o CHK2: Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por CHK1 y/o CHK2.

Una forma de realización de esta invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^1$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6, o

R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o

A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3;

R^7 es hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a es hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R^b es hidrógeno o está ausente;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o

R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^i es alquilo de C_1-C_3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^1$, alquilo

de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6, o

R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o

A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3;

R^7 es hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a es hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R^b es hidrógeno o está ausente;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o

R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^i es alquilo de C_1-C_3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_1-C_3 y -O(alquilo de C_1-C_3);

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^1$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3, y ciclopropilo, o

A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a es hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R^b es hidrógeno o está ausente;

R^1 es alquilo de C_1-C_3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3, y ciclopropilo, o

A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a es hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R^b es hidrógeno o está ausente;

R^1 es alquilo de C_1-C_3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_6, -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 5 o 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^cR^d;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6, o

R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, -OCH_3, y alquilo de C_1-C_3, o

A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y -OCH_3;

R^7 es hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a es hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R^b es hidrógeno o está ausente;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o

R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre halógeno, cicloalquilo de C_3-C_6 y alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10

miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo (exceptuando en fenilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6) o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^4 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo de C_1-C_4;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 es hidrógeno, o

A es un enlace directo, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} es hidrógeno;

R^7 se selecciona de entre hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a y R^b son hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre halógeno, cicloalquilo de C_3-C_6 y alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo (exceptuando en fenilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6) o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^4 se selecciona de entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 es hidrógeno, o

A es un enlace directo, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} es hidrógeno;

R^7 se selecciona de entre hidrógeno, o

A es CR^aR^b,y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a y R^b son hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; y

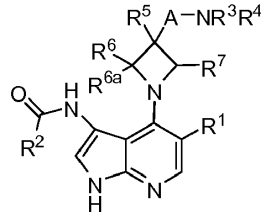
p es 1 o 2.

En algunas formas de realización, p es 0, 1, 2 o 3.

En algunas formas de realización, p es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, p es 1 o 2.

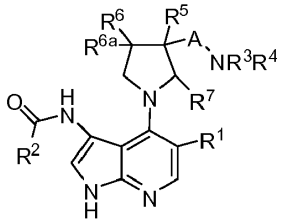
En algunas formas de realización, p es 0, como se muestra en la Fórmula **IIa:**



IIa

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 y A son como se definen en la presente memoria.

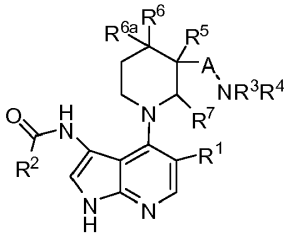
En algunas formas de realización, p es 1, como se muestra en la Fórmula **IIb:**



IIb

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 y A son como se definen en la presente memoria.

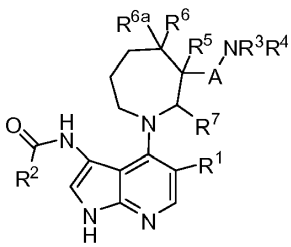
En algunas formas de realización, p es 2, como se muestra en la Fórmula **IIc:**



IIc

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 y A son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización, p es 3, como se muestra en la Fórmula **IId:**



IId

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 y A son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_1-C_3 y -O(alquilo de C_1-C_3).

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_1-C_3 y -O(alquilo de C_1-C_3).

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_6, -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 5 o 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre halógeno, cicloalquilo de C_3-C_6 y alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno. En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre halógeno, cicloalquilo de C_3-C_6 y alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos F.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre hidrógeno, Br, Cl, F, CN, CF_3, metilo, etilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, CN, CF_3, metilo, etilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, ciclopropilo y CF_3.

En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^1 es halógeno.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre Br, Cl y F.

En algunas formas de realización, R^1 es CN.

En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

En algunas formas de realización, R^1 es alquenilo de C_1-C_6, en el que el alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es alquenilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^1 es prop-1-en-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es -O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido con-O(alquilo de C_1-C_3). En algunas formas de realización, R^1 es $-OCH_2CH_3$ y $-OCH_2CH_2OCH_3$.

En algunas formas de realización, R^1 es -S(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas

formas de realización, R^1 es -S(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^1 es -SCH_3, -SCH_2CH_3 o -$SCH(CH_3)_2$.

En algunas formas de realización, R^1 es cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^1 es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^1 es cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^1 es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con tres grupos F. En algunas formas de realización, R^1 es CF_3.

En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con tres grupos F. En algunas formas de realización, R^1 es CF_3.

En algunas formas de realización, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. En algunas formas de realización, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_3, en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_3, en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno. En algunas formas de realización, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_3, en el que el heteroarilo es piridinilo. En algunas formas de realización, R^1 es 6-metilpiridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO_2R^i, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO_2R^i, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO_2R^i, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que: (1) el alquilo, cicloalquilo, y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO_2R^i, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h; y (2) el fenilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO_2R^i,

alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que: (1) el alquilo, cicloalquilo, y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo; y (2) el fenilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que: (1) el alquilo, cicloalquilo, y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo; y (2) el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo (exceptuando en fenilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterocíclico están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), o cicloalquilo de C_3-C_6, y en el que el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_3), o cicloalquilo de C_3-C_6.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$fenilo, $-CH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1-(metoxi)ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-metiloxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, y quinoxalin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre isopropilo, terc-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH$(ciclopropil)CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo.

En la presente invención, R^2 puede ser alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con oxo. Como el sustituyente R^2 está inmediatamente adyacente al grupo carbonilo de la amida en la posición 3 de la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina de

Fórmula **I,** cuando R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con oxo entonces el primer carbono (inmediatamente adyacente al grupo carbonilo de la amida) puede no estar sustituido con un grupo oxo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), alcanoilalquilo de C_2-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, alcanoílo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en alquilo, fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), alcanoilalquilo de C_2-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, alcanoílo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en alquilo, fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6),-NH(alquilo de C_1-C_6), alcanoilalquilo de C_2-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, alcanoílo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en alquilo, fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), alcanoilalquilo de C_2-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que: (1) el -O(alquilo), -NH(alquilo), cicloalquilo, y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h; y (2) el alquilo, fenilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), alcanoilalquilo de C_2-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que: (1) el -O(alquilo), -NH(alquilo), cicloalquilo, y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo; y (2) el alquilo, fenilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^1$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), alcanoilalquilo de C_2-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, wherein: (1) el -O(alquilo), -NH(alquilo), cicloalquilo, y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo; y (2) el alquilo, fenilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo.

En la presente invención, R^2 puede ser alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros. Estas sustituciones opcionales incluyen un sustituyente oxo. Estos sustituyentes oxo pueden no ser un sustituyente si R^2 es fenilo, arilo

o heteroarilo. Además, “oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo)” significa que el sustituyente oxo no es un sustituyente opcional para fenilo, arilo o heteroarilo.

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^1$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, $-SO_2R^i$, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi ($-OCH_3$), etoxi ($-OCH_2CH_3$), o isopropoxi ($-OCH(CH_3)_2$). En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-SO_2R^i$, en el que R^i es alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo ($-CH_2CH(CH_3)_2$), ciclopropilmetilo, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_3CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$fenilo, y $-CH_2$(fenilo).

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, CF_3, -O(alquilo de C_1-C_6), o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con oxo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi ($-OCH_3$). En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_3-C_6, en el que el cicloalquilo de C_3-C_6 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre isopropilo, terc-butilo, isobutilo ($-CH_2CH(CH_3)_2$), ciclopropilmetilo, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, y -C(ciclopropil)CF_3.

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, $-CH(CH_2CH_3)_2$ y $-CH(CH_3)CH_2CH_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre isopropilo, terc-butilo, isobutilo, y $-CH(CH_2CH_3)_2$.

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, $-SO_2R^i$, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi, etoxi o isopropoxi. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-SO_2R^i$, en el que R^i es alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilmetilo, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$fenilo, y $-CH_2$(fenilo).

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, CF_3, -O(alquilo de C_1-C_6), o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con oxo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo de C_3-C_6, en el que el cicloalquilo de C_3-C_6 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con oxo y -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con oxo y -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con oxo, CF_3, y cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con oxo, CF_3, y cicloalquilo de C_3-C_6, en el que el cicloalquilo de C_3-C_6 es

ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilmetilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, y $-C(ciclopropil)CF_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_2CH_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es -NH(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es -NH(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es -NH(CH_2CH_3).

En algunas formas de realización, R^2 es un alcanoilalquilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es un alcanoilalquilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es un alcanoilalquilo de C_2-C_6.

En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1-(metoxi)ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, y 2,2-dimetilciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado. En algunas formas de realización, R^2 es un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con halógeno, en el que el halógeno es F o Cl. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, y 2-fluoro-5-metilfenilo.

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con halógeno, en el que el halógeno es F o Cl. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con CF_3. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo de C_1-C_6 es metilo. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, y 2-fluoro-5-metilfenilo.

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con halógeno, en el que el halógeno es F o Cl. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo de C_1-C_6 es metilo. En algunas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el -O(alquilo de C_1-C_6) es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, y 2-fluoro-5-metilfenilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, oxo, ciclopropilmetilo, y alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que el heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, en el que el heterocíclico se selecciona de entre oxetanilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo y pirrolidinilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, en el que el heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo de C_1-C_6, en el que el heterocíclico se selecciona de entre 1,2-dihidropiridina y 1,6-dihidropiridazina. En algunas formas de realización, R^2 es 1,2-dihidropiridina o 1,6-dihidropiridazina opcionalmente sustituida con halógeno, oxo, o alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre 3-metiloxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo y 5-oxopirrolidin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, en el que el heterocíclico se selecciona de entre tetrahidrofuranilo y morfolinilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 miembros, en el que el heterocíclico es tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 6 miembros, en el que el heterocíclico es morfolinilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, en el que el heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, en el que el heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo de C_1-C_6, en el que el heterocíclico se selecciona de entre 1,2-dihidropiridina y 1,-6-dihidropiridazina. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo y alquilo de C_1-C_6, en el que el heterocíclico se selecciona de entre 1,2-dihidropiridina y 1,6-dihidropiridazina. En algunas formas de realización, R^2 es 1,2-dihidropiridina o 1,6-dihidropiridazina opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, o alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 es 1,2-dihidropiridina o 1,6-dihidropiridazina sustituido con oxo y alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ilo y morfolin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5

miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 5 miembros, en el que el heterocíclico es tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 6 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico saturado de 6 miembros, en el que el heterocíclico es morfolinilo. En algunas formas de realización, R^2 es tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o morfolin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, en el que el heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, en el que el heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6. En algunas formas de realización, R^2 es un heterocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo o alquilo de C_1-C_6, en el que el heterocíclico se selecciona de entre 1,2-dihidropiridina y 1,-6-dihidropiridazina. En algunas formas de realización, R^2 es 1,2-dihidropiridina o 1,6-dihidropiridazina opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, o alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 es 1,2-dihidropiridina o 1,6-dihidropiridazina sustituido con oxo y alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo y 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el heteroarilo se selecciona de entre pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina y pirazina. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, en el que el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo de C_1-C_6 es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo de C_1-C_6 es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, y 5-metilpirazin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C_1-C_6 o -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el heteroarilo se selecciona de entre pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina y pirazina. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, en el que el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, en el que el halógeno es Cl. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo de C_1-C_6 es metilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo de C_1-C_6 es metoxi. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de entre pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, y 5-metilpirazin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6,

-O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6),-S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el heteroarilo es quinoxalina. En algunas formas de realización, R^2 es quinoxalin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el heteroarilo es quinoxalina. En algunas formas de realización, R^2 es quinoxalin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6.

En algunas formas de realización, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F y ciclopropilmetilo.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F y ciclopropilmetilo, y R^4 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6, en el que el cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2oCH_3$, CH_2CH_2F y ciclopropilmetilo.

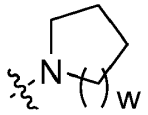
En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH y ciclopropilmetilo.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo de C_3-C_6, en el que el cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH y ciclopropilmetilo (-CH_2-ciclopropilo).

En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo de C_3-C_6. En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo de C_1-C_4. En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

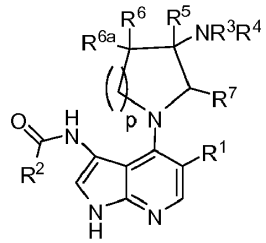
En algunas formas de realización, R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros, tal como se muestra en la estructura:



en la que la línea ondulada representa dónde el nitrógeno se une a A, y w es 1 o 2. Como R^3 y R^4 están ambos unidos a un nitrógeno, este anillo de 5 o 6 miembros es un anillo heterocíclico.

En algunas formas de realización, A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b. En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^b es hidrógeno o está ausente.

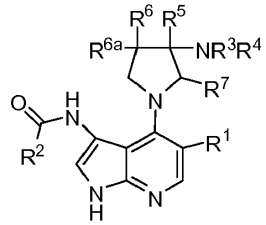
En algunas formas de realización, A es un enlace directo, como se muestra en la Fórmula **IIIa**:



IIIa

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 y p son como se definen en la presente memoria.

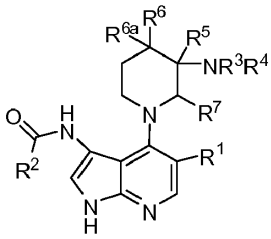
En algunas formas de realización, A es un enlace directo y p es 1, como se muestra en la Fórmula **IIIb:**



IIIb

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} y R^7 son como se definen en la presente memoria.

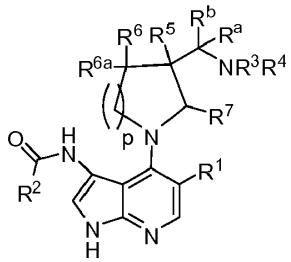
En algunas formas de realización, A es un enlace directo y p es 2, como se muestra en la Fórmula **IIIc:**



IIIc

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} y R^7 son como se definen en la presente memoria.

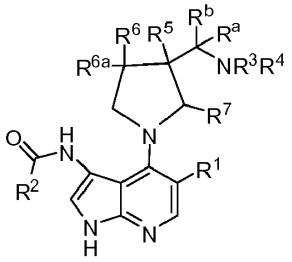
En algunas formas de realización, A es CR^aR^b, como se muestra en la Fórmula **IVa:**



IVa

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^a, R^b y p son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización, A es CR^aR^b y p es 1, como se muestra en la Fórmula **IVb:**



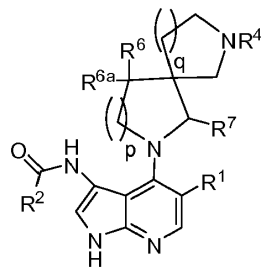
IVb

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^a y R^b son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización, R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros. Puesto que R^3 está unido a un átomo de nitrógeno, este anillo aromático de 5 o 6 miembros es heteroarilo. En algunas formas de realización, R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros, en el que el anillo aromático es heteroarilo y contiene 1 nitrógeno. En algunas formas de realización, R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros, en el que el anillo aromático se selecciona de entre pirrolilo y piridinilo. En algunas formas de realización, R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 6 miembros, en el anillo aromático de 6 miembros es piridinilo. En algunas formas de realización, R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un piridinílico. En algunas formas de realización, R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a forman juntos piridin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3. En algunas formas de realización, R^5 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^5 es CH_3.

En algunas formas de realización, A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros, como se muestra en la Fórmula **Va:**



Va

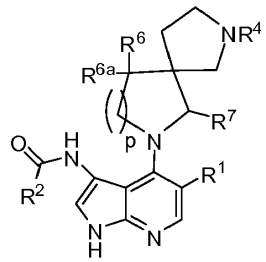
en la que R^1, R^2, R^4, R^6, R^{6a}, R^7 y p son como se definen en la presente memoria, y q es 1 o 2. Puesto que R^3 está unido a un átomo de nitrógeno, este anillo de 5 o 6 miembros es heterocíclico. Puesto que R^3 y R^5 forman un anillo en un solo átomo de otro anillo, los compuestos de fórmula **I** y **Va** contienen un anillo espirocíclico.

En algunas formas de realización de la Fórmula **Va,** p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **Va,** q es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **Va,** R^4, R^6, R^{6a} y R^7 son hidrógeno.

En algunas formas de realización, A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros, como se muestra en la Fórmula **Vb:**



Vb

en la que R^1, R^2, R^4, R^6, R^{6a}, R^7 y p son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización de la Fórmula **Vb,** p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **Vb,** R^4, R^6, R^{6a} y R^7 son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$ y alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, $-OCH_3$, metilo y ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno.

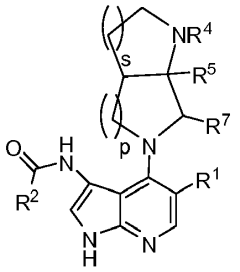
En algunas formas de realización, R^6 es halógeno. En algunas formas de realización, R^6 es F.

En algunas formas de realización, R^6 es $-OCH_3$.

En algunas formas de realización, R^6 es alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^6 es metilo.

En algunas formas de realización, R^6 es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros, como se muestra en la Fórmula **VIa**:



VIa

en la que R^1, R^2, R^4, R^5, R^7 y p son como se definen en la presente memoria, y s es 1 o 2. Puesto que R^3 está unido a un átomo de nitrógeno, este anillo de 5 o 6 miembros es heterocíclico. Puesto que R^3 y R^6 forman un anillo en dos átomos mutuamente enlazados de otro anillo, los compuestos de fórmula **I** y **VIa** contienen un anillo bicíclico.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIa,** p es 1 o 2.

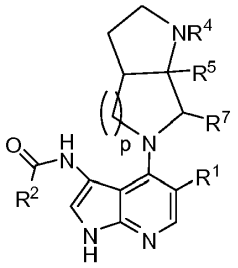
En algunas formas de realización de la Fórmula **VIa,** p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIa,** p es 2.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIa,** s es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIa,** R^4, R^5 y R^7 son hidrógeno.

En algunas formas de realización, A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros, como se muestra en la Fórmula **VIb:**



VIb

en la que R^1, R^2, R^4, R^5, R^7 y p son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIb,** p es 1 o 2.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIb,** p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIb,** p es 2.

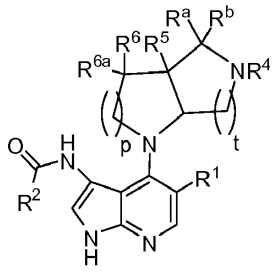
En algunas formas de realización de la Fórmula **VIb,** R^4, R^5 y R^7 son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3. En algunas formas de realización, R^{6a} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{6a} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^7 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros, como se muestra en la Fórmula **VIIa**:



VIIa

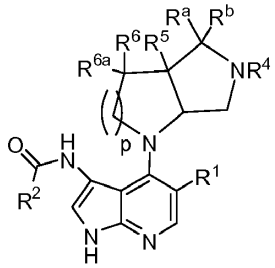
en la que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a, R^b y p son como se definen en la presente memoria, y t es 1 o 2. Puesto que R^3 está unido a un átomo de nitrógeno, este anillo de 5 o 6 miembros es heterocíclico. Puesto que R^3 y R^7 forman un anillo en dos átomos mutuamente enlazados de otro anillo, los compuestos de Fórmula **I** y **VIIa** contienen un anillo bicíclico.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIIa,** p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIIa,** t es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIIa,** R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a y R^b son hidrógeno.

En algunas formas de realización, A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros, como se muestra en la Fórmula **VIIb:**



VIIb

en la que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a, R^b y p son como se definen en la presente memoria.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIIb,** p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula **VIIb,** R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a y R^b son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3.

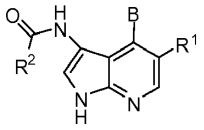
En algunas formas de realización, R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros. Puesto que R^c y R^d están unidos a un átomo de nitrógeno, este anillo de 5 o 6 miembros es heterocíclico.

En algunas formas de realización, R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3.

En algunas formas de realización, R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3.

En algunas formas de realización, R^1 es alquilo de C_1-C_3. En algunas formas de realización, R^i es metilo.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula **IXa:**



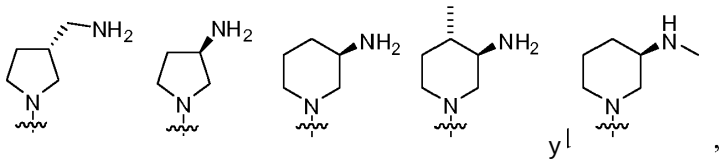
IXa

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, CF_3, etilo, isopropilo, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -C(ciclopropil)OCH_3,-$C(CH_3)_2F$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 5-etilpirimidin-2-ilo; y

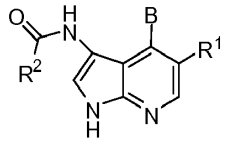
B se selecciona de entre las estructuras:



en la que la línea ondulada representa el punto de unión de B a la pirrolopiridina de Fórmula

En algunas formas de realización de la Fórmula **IXa,** R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo y $-SCH_3$.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula **IXb:**



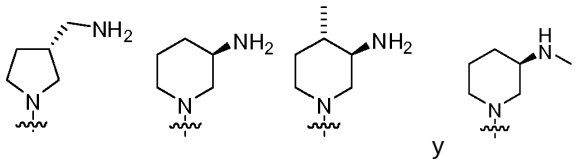
IXb

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, CF_3, etilo, isopropilo, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -C(ciclopropil)OCH_3, $-C(CH_3)_2F$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo y 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo; y

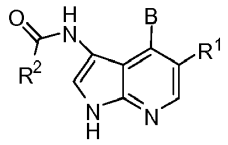
B se selecciona de entre las estructuras:



en las que la línea ondulada representa el punto de unión de B a la pirrolopiridina de Fórmula **IXb.**

En algunas formas de realización de la Fórmula **IXb,** R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo y $-SCH_3$.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula **IXc:**



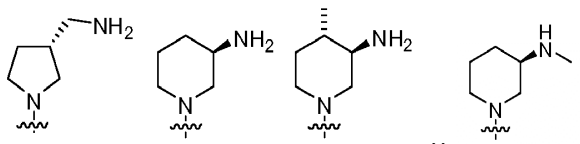
IXc

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, CF_3, etilo, isopropilo, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -C(ciclopropil)OCH_3, $-C(CH_3)_2F$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo; y

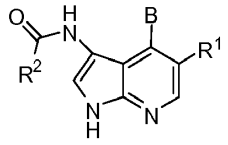
B se selecciona de entre las estructuras:



en las que la línea ondulada representa el punto de unión de B a la pirrolopiridina de Fórmula **IXc.**

En algunas formas de realización de la Fórmula **IXc,** R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo y $-SCH_3$.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula **IXd:**



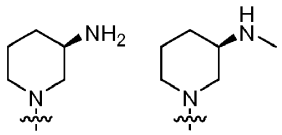
IXd

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, CF_3, etilo, isopropilo, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de entre etilo, isopropilo, y ciclopropilo; y

B se selecciona de entre las estructuras:

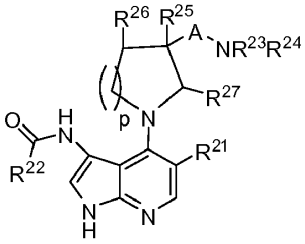


y ,

en las que la línea ondulada representa el punto de unión de B a la pirrolopiridina de Fórmula **IXd.**

En algunas formas de realización de la Fórmula **IXd,** R^1 se selecciona de entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo y $-SCH_3$.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula **X:**



X

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^{21} se selecciona de entre halógeno, cicloalquilo de C_3-C_6o y alquilo de C_1-C_6, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno;

R^{22} se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6 saturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo (exceptuando en fenilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6) o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^{23} se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^{24} se selecciona de entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

R^{25} se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^{23} y R^{25} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{26} se selecciona de entre hidrógeno, o

A es un enlace directo, y R^{23} y R^{26} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{27} se selecciona de entre hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^{23} y R^{27} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a y R^b son hidrógeno, o

R^{24} y R^b están ausentes, y R^{23} y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; y

p es 0, 1, 2 o 3.

Se apreciará que determinados compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y que por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, todos los estereoisómeros se encuentran contemplados e incluidos como compuestos de la invención. Allí donde se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero ha sido especificado y definido de esta manera.

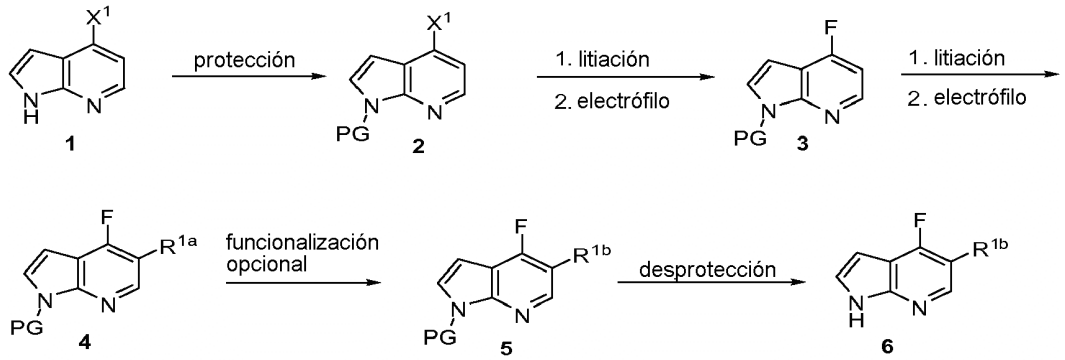
También se apreciará que determinados compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para compuestos adicionales de Fórmula I.

Se apreciará además que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprenda las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos de las técnicas químicas, particularmente a partir de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida se encuentran disponibles generalmente de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, se preparan mediante métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Nueva York: Wiley, 1967-2006 ed., (también disponible vía el sitio web de Wiley InterScience®), o en Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed., Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible vía la base de datos en línea de Beilstein).

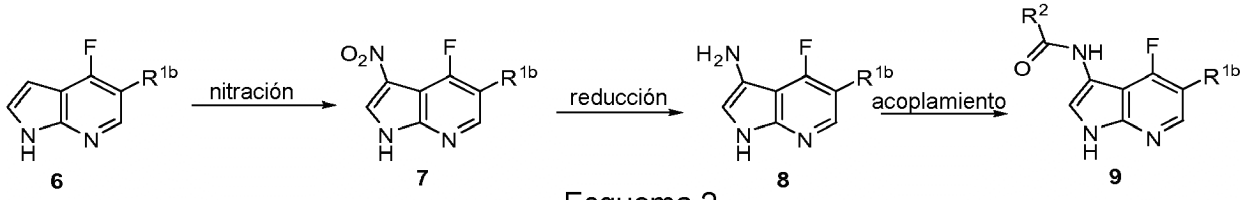
Con fines ilustrativos, los Esquemas 1-5 muestran un método general para preparar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más abajo. Los expertos en la materia apreciarán que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se comentan posteriormente, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos con el fin de proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a partir de la presente descripción mediante química convencional bien conocida por los expertos en la materia.



Esquema 1

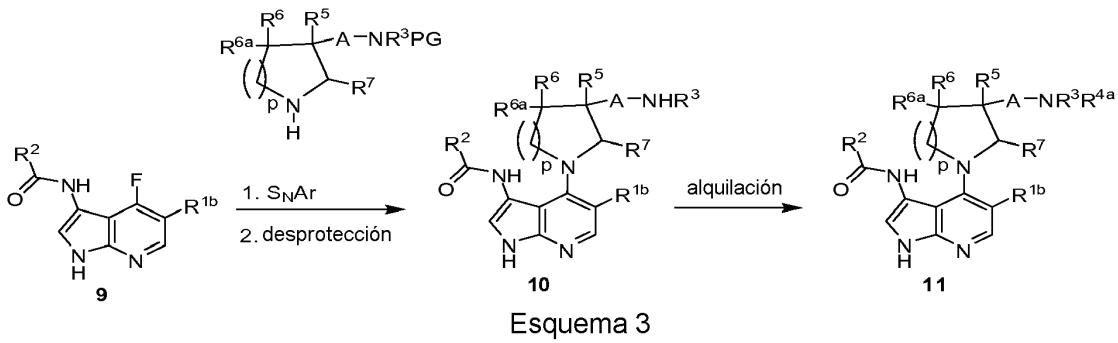
El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto 6, en el que R^{1b} es halógeno o CF_3. La preparación del compuesto 3, en el que PG es un grupo protector tal como Boc, CBz, bencilo, fenilsulfonamida o sililo, y X^1 es Cl, puede llevarse a cabo como se describe en L'Heureux, Alexandre *et al.*, "Synthesis of funcionalized 7-azaindoles via directed ortho-matalations", Tetrahedron Lett. 45 (2004): 2317-2319, y Thibault, Carl *et al.*, "Concise and efficient synthesis of 4-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine", Organic Letters 5 (2003): 5023-5025. La funcionalización del compuesto 3 para instalar R^{1b} puede llevarse a cabo mediante litiación bajo condiciones estándar (por ejemplo, s-BuLi en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, "THF") y captura con un electrófilo adecuado (CBr_4, I_2, perbromometano, N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida, etc.) para dar el compuesto 4, en el que R^{1a} es halógeno. El compuesto 4 se puede funcionalizar opcionalmente además vía acoplamiento mediado por cobre, para proporcionar el compuesto 5. El grupo protector se puede eliminar en condiciones estándar (por ejemplo, fluoruro de tetra-N-butilamonio ("TBAF") para eliminar un grupo sililo) para proporcionar el compuesto 6.

En el Esquema 1, R^{1a} también puede ser OH, y R^{1b} también puede ser –O(alquilo C_1-C_6), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d. El compuesto 3 se puede funcionalizar para instalar R^{1a} mediante litiación en condiciones estándar y captura con (1S)-(+)-(10-canfosulfonil)oxaziridina para dar el compuesto 4, en el que R^{1a} es OH. El compuesto 4 se puede alquilar opcionalmente para proporcionar el compuesto 5, en el que R^{1b} es –O(alquilo C_1-C_6), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d.



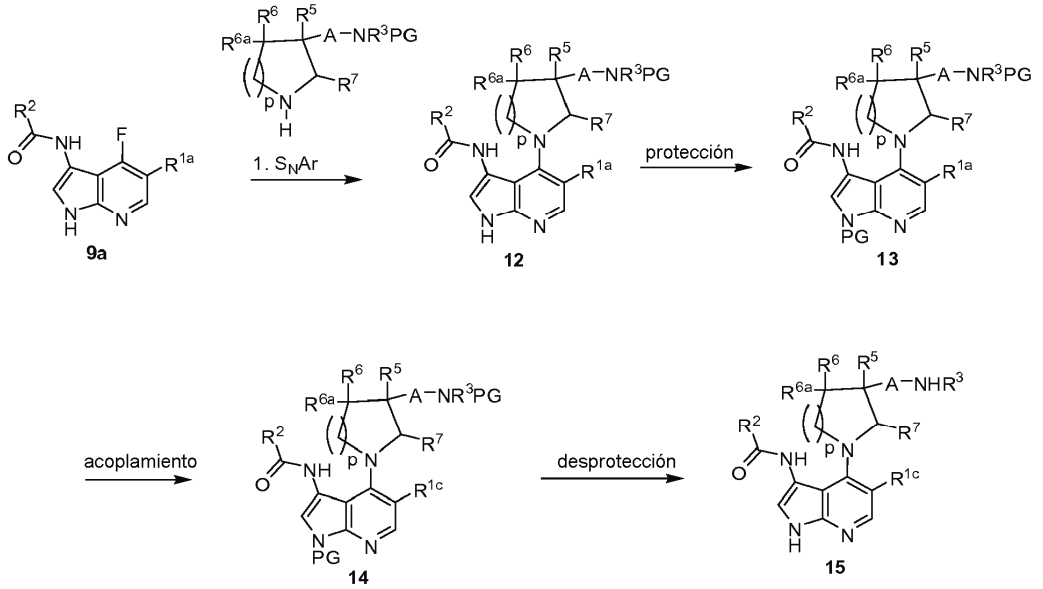
Esquema 2

El Esquema 2 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto 9, en el que R^{1b} y R^2 son como se definen en la presente memoria. La nitración del compuesto 6 se puede llevar a cabo para dar el compuesto 7, que entonces se puede reducir a la amina 8. El acoplamiento de la amina 8 con un ácido apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio ("HBTU"), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico ("BOP-Cl")) o un cloruro de ácido en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina ("base de Hunig" o "DIEA")) da el compuesto 9.



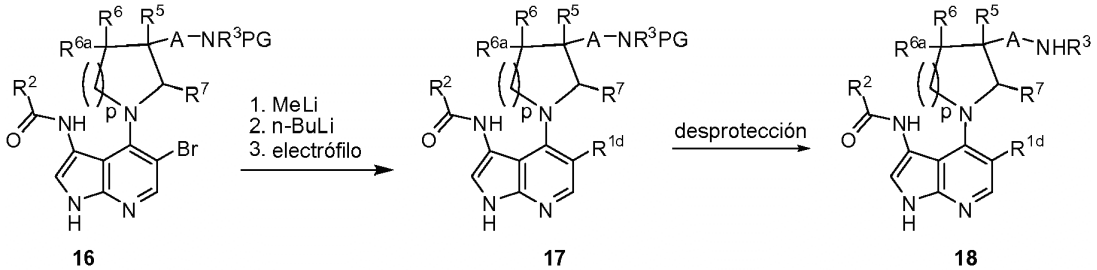
Esquema 3

El Esquema 3 muestra un esquema general para la síntesis de los compuestos 10 y 11 (ambos son subconjuntos de la Fórmula **I**), en los que R^{1b}, R^2, R^3, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A y p son como se definen en la presente memoria, y R^{4a} es alquilo de C_1-C_4. El compuesto 9 se puede convertir en el compuesto 10 por reacción con una amina apropiadamente sustituida, en la que PG es un grupo protector, tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4 como se define en la presente memoria (cuando PG es R^4, no es necesaria la desprotección), en condiciones de reacción S_NAr estándar. La desprotección del compuesto 10 usando un ácido anhidro (por ejemplo, HCl en dioxano, TFA) produce la amina libre. Si se desea, la aminación reductora de la amina (usando un aldehído y un agente reductor (por ejemplo, $NaBH(OAc)_3$)), o la alquilación en condiciones estándar permite la preparación del compuesto 11.



Esquema 4

El Esquema 4 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto 14, en el que R^2, R^3, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A y p son como se definen en la presente memoria, R^{1c} es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y PG es un grupo protector, tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4 como se define en la presente memoria. El compuesto 9a, en el que R^{1a} es como se define en la presente memoria, se puede convertir en el compuesto 12 mediante reacción con una amina apropiadamente sustituida en condiciones de reacción S_NAr estándar. El compuesto 12 se puede proteger con grupos protectores de N estándar (tales como terc-butoxicarbonilo, p-metoxibencilo, etc.) para dar el compuesto 13, en el que PG es un grupo protector. El compuesto 14 se puede preparar entonces usando una reacción de acoplamiento apropiada (tal como, pero sin limitarse a, un acoplamiento de Suzuki, Ullman o Negishi). El compuesto 14 se puede desproteger entonces con un ácido fuerte (por ejemplo HCl, ácido trifluoroacético ("TFA"), etc.) para dar el compuesto 15.

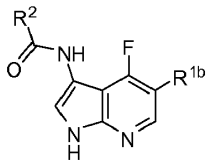


Esquema 5

El Esquema 5 muestra un método general para la síntesis del compuesto 18, en el que R^2, R^3, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A y p son como se definen en la presente memoria, y R^{1d} es hidrógeno o un tioéter (por ejemplo, -S(alquilo de C_1-C_6)). El compuesto 16, en el que PG es un grupo protector, tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4 como se define en la presente memoria, se puede funcionalizar para instalar R^{1d} mediante desprotonación usando condiciones estándar (por ejemplo, MeLi en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano), seguido de la litiación en condiciones estándar (por ejemplo, n-BuLi en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano) y captura con un electrófilo adecuado tal como, pero sin limitarse a, un disulfuro o cloruro de amonio, para dar el compuesto 17. El compuesto 17 se puede desproteger entonces con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl, TFA, etc.) para dar el compuesto 18.

En otra forma de realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I (o 10, 11, 15 o 18), que comprende:

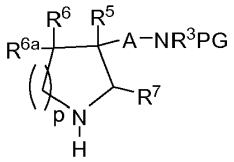
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9:**



9

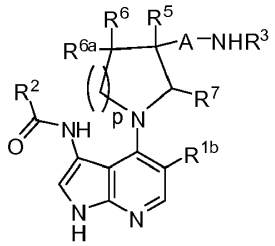
en la que R^{1b} es halógeno o CF_3; y R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f; y R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

con una amina apropiadamente sustituida que tiene la fórmula:



en la que A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$ y alquilo de C_1-C_3, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; p es 0, 1, 2 o 3; y PG es un grupo protector (tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4, en el que R^4 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros);

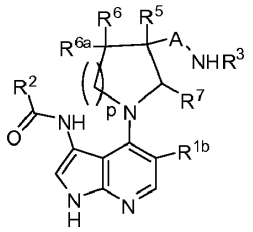
en condiciones de reacción S_NAr estándar, para preparar un compuesto de Fórmula **10:**



;

10

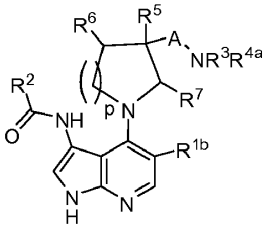
(b) alquilar un compuesto de Fórmula 10:



10

en la que R^{1b} es halógeno o CF_3; R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$ y alquilo de C_1-C_3, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; y p es 0, 1, 2 o 3;

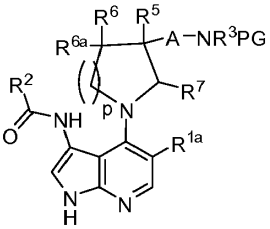
para proporcionar un compuesto de Fórmula **11:**



11

en la que R^{4a} es C_1-C_4 alquilo;

(c) proteger un compuesto de Fórmula **12:**



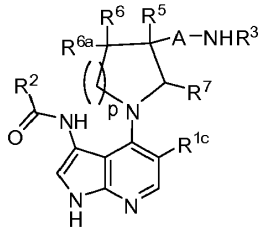
12

en la que R^{1a} es halógeno; R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$ y alquilo de C_1-C_3, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5

miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; p es 0, 1, 2 o 3; y PG es un grupo protector (tal como terc-butoxicarbonilo, o p-metoxibencilo);

llevar a cabo una reacción de acoplamiento; y

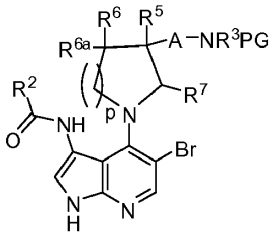
desproteger el compuesto para proporcionar un compuesto de Fórmula **15:**



15

en la que R^1 es alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d; y

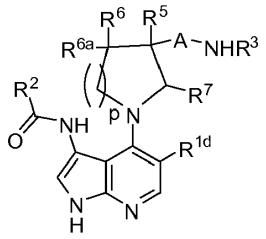
(d) funcionalizar un compuesto de Fórmula **16:**



16

en la que R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6),-S(alquilo de C_1-C_6), y NR^eR^f; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, -OCH_3 y alquilo de C_1-C_3, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; p es 0, 1, 2 o 3; PG es un grupo protector, tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4; y R^4 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F o cicloalquilo de C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

seguido de la desprotección para proporcionar un compuesto de Fórmula 18:

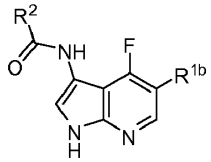


18

en la que R^{1d} es hidrógeno o -S(alquilo de C_1-C_6).

En otra forma de realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I (o 10, 11, 15 o 18), que comprende:

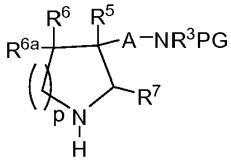
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9:



9

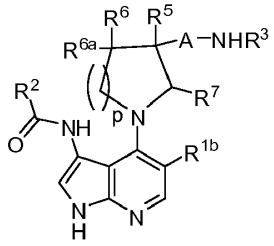
en la que R^{1b} es halógeno, CF_3, y -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d; R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h; R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; y R^1 es alquilo de C_1-C_3;

con una amina apropiadamente sustituida que tiene la fórmula:



en la que A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; p es 0, 1, 2 o 3; y PG es un grupo protector (tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4, en el que R^4 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros);

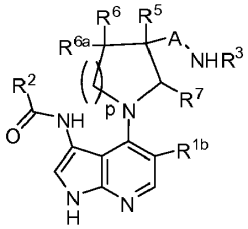
en condiciones de reacción S_NAr estándar, para preparar un compuesto de Fórmula **10:**



10

;

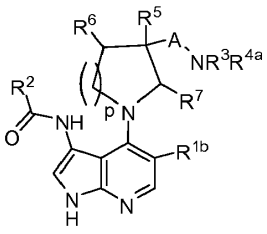
(b) alquilar un compuesto de Fórmula 10:



10

en la que R^{1b} es halógeno, CF_3, -O(alquilo de C_1-C_6), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d; R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h; R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^1 es alquilo de C_1-C_3; A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; y p es 0, 1, 2 o 3;

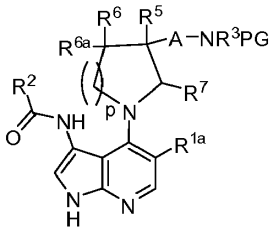
para proporcionar un compuesto de Fórmula **11:**



11

en la que R^{4a} es alquilo de C_1-C_4;

(c) proteger un compuesto de Fórmula 12:

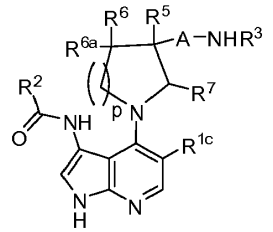


12

en la que R^{1a} es halógeno o OH; R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^i es alquilo de C_1-C_3; A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; p es 0, 1, 2 o 3; y PG es un grupo protector (tal como terc-butoxicarbonilo, o p-metoxibencilo);

llevar a cabo una reacción de acoplamiento; y

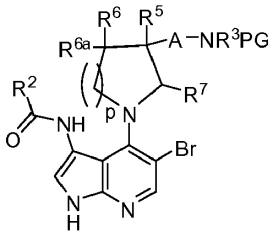
desproteger el compuesto para proporcionar un compuesto de Fórmula **15:**



15

en la que R^{1c} es alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3) y NR^cR^d; y R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; y

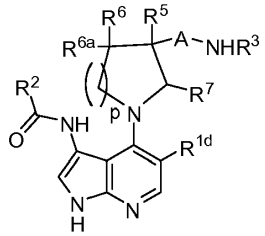
(d) funcionalizar un compuesto de Fórmula **16:**



16

en la que R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, oxo (exceptuando en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h; R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^g y R^h se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; R^i es alquilo de C_1-C_3; A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b; R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6; R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros; R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH y CH_3; R^7 es hidrógeno, o A es CR^aR^b y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros; R^a es hidrógeno, o R^4 y R^b están ausentes y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros; R^b es hidrógeno o está ausente; p es 0, 1, 2 o 3; PG es un grupo protector, tal como Boc, CBz, bencilo, o R^4; y R^4 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

seguido de la desprotección para proporcionar un compuesto de Fórmula 18:



18

en la que R^{1d} es hidrógeno o -S(alquilo de C_1-C_6).

Durante la preparación de los compuestos de Fórmula I, puede resultar necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxicarbonilo ("Boc"), benciloxicarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo ("Fmoc"). La necesidad de dicha protección será fácilmente determinada por el experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis. Nueva York: Wiley InterScience, 2006.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

Puede resultar ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o respecto de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo, se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes de la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican la extracción en múltiples fases, la cristalización en un solvente o mezcla de solventes, la destilación, la sublimación o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, incluyendo, por ejemplo, la cromatografía de fase inversa y de fase normal, de exclusión por tamaños, de intercambio iónico, los métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, intermedia y baja, la cromatografía analítica a pequeña escala, de lecho móvil simulado (SMB) y la cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como las técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y la cromatografía ultrarrápida. El experto en la materia aplicará las técnicas que más probablemente conseguirán la separación deseada.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en los diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante uso de una columna de HPLC quiral.

Puede obtenerse un único estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero mediante resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., *et al*. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): p. 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

En el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas mediante reacción de las bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los amino compuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canfosulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar una pareja diastereomérica (Eliel, E. y Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse mediante la reacción de compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica obtener ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo (-)-cloroformato de mentilo, en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilo (Jacob III, Peyton. "Resolution of (6)-5-Bromonomicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): p. 4165-4167), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN ^{1}H para determinar la presencia de dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía de fase normal y de fase inversa siguiendo métodos para la separación de las naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111).

Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Lough, W.J., Ed. Chiral Liquid Chromatography. Nueva York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, *et al*. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase." J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990) 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente apropiada a la afección que debe tratarse. Entre las vías adecuadas se incluyen las vías oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes volumétricos, y agentes activos adicionales. En el caso de que se desee la administración parenteral, las composiciones serán estériles y estarán en una forma de disolución o suspensión adecuada para la inyección o infusión.

Una formulación típica se prepara mediante mezclando un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia, y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., *et al*., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al*. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, agentes deslizantes,

auxiliares del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Una forma de realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

La presente memoria describe métodos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediante la administración de uno o más compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, un paciente humano se trata con un compuesto de la presente invención, o con un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad para inhibir detectablemente la actividad de CHK1.

En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por CHK1 y/o CHK2, que comprende administrar en un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.

En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar o prevenir cáncer, incluyendo las afecciones identificadas más abajo, en un mamífero que necesita de dicho tratamiento, en el que el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el inhibidor de CHK1 de la presente invención (es decir, un compuesto de Fórmula I) se administra en combinación con un agente que daña el ADN. Generalmente, el agente que daña el ADN se administrará antes del inhibidor de CHK1 de la presente invención. Los agentes que dañan el ADN incluyen Gemzar® (gemcitabina), Camptosar® (irinotecán o CPT-11), Temodar® (temozolomida), Xeloda® (capecitabina), Hycamtin® (topotecán), cisplatino, Eloxatin® (oxaliplatino), Paraplatin® (carboplatino), camptotecina, ara-C (citarabina), 5-FU (fluorouracilo), Cytoxan® (ciclofosfamida), Etopophos® o Vepesid® (fosfato de etopósido) Vumon® (tenipósido), Adriamycin PFS® o Adriamycin RDF® (doxorrubicina), daunorrubicina, Alimta® (pemetrexed), y radiación. En determinadas formas de realización, el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecán, temozolomida, capecitabina, camptotecina, cisplatino, ara-C, y 5-FU. En determinadas formas de realización, el agente que daña el ADN se selecciona de entre gemcitabina, irinotecán, temozolomida y capecitabina. En determinadas formas de realización, el agente que daña el ADN se selecciona de entre gemcitabina, irinotecán, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y citarabina. En determinadas formas de realización, el agente que daña el ADN se selecciona de entre gemcitabina e irinotecán. El agente que daña el ADN se administra en su dosis aprobada o recomendada.

Debido a la capacidad de un inhibidor de CHK1 de potenciar la actividad de muchos agentes contra el cáncer, se espera que pueda tratarse un amplio intervalo de tipos tumorales mediante las composiciones y métodos de la invención. Estas afecciones incluyen, aunque sin limitarse a ellas: cardíacas: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmonares: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma); aparato genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hepáticas: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; óseas: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma,

osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicas: útero (carcinoma endometrial), cujello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas-tecales, tumores de las células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide [rabdomiosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma); hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevi displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; mama: carcinomas mamarios invasivos (carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobulillar invasivo), etc.; y glándulas adrenales: neuroblastoma. La expresión “enfermedad hiperproliferativa” incluye las afecciones anteriormente indicadas. La expresión “célula cancerosa”, tal como se proporciona en la presente memoria, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones anteriormente identificadas.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de entre cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, glioma, cáncer ovárico, cáncer de mama metastásico, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer del conducto biliar y colangiocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer testicular, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, y leucemia linfoide crónica), linfoma (incluyendo linfoma de células del manto, linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), y cáncer de próstata.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de entre cáncer pancreático, cáncer ovárico y cáncer colorrectal.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de entre cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, y glioma. En determinadas formas de realización, el inhibidor de CHK1 se administra en combinación con un agente que daña el ADN. En una forma de realización adicional, el agente que daña el ADN es irinotecán.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de entre cáncer pulmonar no microcítico, cáncer ovárico, cáncer de mama metastásico, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer del conducto biliar y colangiocarcinoma), y cáncer gástrico. En ciertas formas de realización, el inhibidor de CHK1 se administra en combinación con un agente que daña el ADN. En una forma de realización adicional, el agente que daña el ADN es gemcitabina.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de entre cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer ovárico, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer del conducto biliar y colangiocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer testicular, y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. En determinadas formas de realización, el inhibidor de CHK1 se administra en combinación con un agente que daña el ADN. En una forma de realización adicional, el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de entre leucemia (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, y leucemia linfoide crónica), linfoma (incluyendo linfoma de células del manto, linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), y cáncer de próstata. En determinadas formas de realización, el inhibidor de CHK1 se administra en combinación con un agente que daña el ADN. En una forma de realización adicional, el agente que daña el ADN es citarabina.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por CHK1 y/o CHK2, que comprende administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar o prevenir cáncer, que comprende administrar a

un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que presentan propiedades anticáncer.

Se espera que los inhibidores de CHK1 potencien la actividad de un amplio intervalo de agentes contra el cáncer (o agentes que dañan el ADN), cuando dicho agente o agentes disparan el punto de control del ciclo celular dependiente de CHK1.

La invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de receptores retinoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, antiandrógenos, anticuerpos específicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, e inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

La presente memoria también describe un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de receptores retinoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, antiandrógenos, anticuerpos específicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, e inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

Otra forma de realización proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia. En una forma de realización adicional, el uso también incluye el uso de un agente que daña el ADN.

Otra forma de realización proporciona los compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer, incluyendo las afecciones anteriormente identificadas. En una forma de realización adicional, el uso también incluye el uso de un agente que daña el ADN.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de una sustancia quimioterapéutica, en el que las cantidades del compuesto, estereoisómero o sal y de la sustancia quimioterapéutica conjuntamente resultan efectivas en la inhibición del crecimiento celular anormal. Muchas sustancias quimioterapéuticas se conocen en la técnica. En determinadas formas de realización, la sustancia quimioterapéutica se selecciona de entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de los receptores retinoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, antiandrógenos, anticuerpos específicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y/o inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

La presente memoria también describe un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con terapia de radiación, en el que las cantidades del compuesto o sal, en combinación con la terapia de radiación, resultan efectivas para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la materia y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en la presente memoria. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en la presente memoria.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden sensibilizar a las células anormales frente al tratamiento de radiación con el fin de exterminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, la presente memoria describe además un método para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento de radiación, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad efectiva para sensibilizar las células anormales al tratamiento de radiación. La cantidad del compuesto, estereoisómero o sal que debe utilizarse en este método puede determinarse según medios para determinar las cantidades efectivas de dichos compuestos tal como se describe en la presente memoria, o mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa puede ser cáncer, incluyendo las afecciones anteriormente identificadas. En una forma de realización adicional, el uso también incluye el uso de un agente que daña el ADN.

En otra forma de realización de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso como un inhibidor de CHK1 y/o de CHK2 en el tratamiento de un paciente sometido a terapia del cáncer, incluyendo las afecciones anteriormente identificadas. En una forma de realización adicional, el uso también incluye el uso de un agente que daña el ADN.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer, incluyendo las afecciones anteriormente identificadas. En una forma de realización adicional, el uso también incluye el uso de un agente que daña el ADN.

Otra forma de realización proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso a modo de inhibidor de CHK1 y/o de CHK2 en el tratamiento de un paciente sometido a terapia para el cáncer. En una forma de realización adicional, el uso también incluye el uso de un agente que daña el ADN.

En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención y los estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo compuestos antiinflamatorios que funcionan mediante un mecanismo de acción diferente. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación presenta preferentemente actividades complementarias al compuesto de la presente invención, de manera que no se afectan entre sí negativamente. Dichas moléculas se encuentran presentes convenientemente en combinación en cantidades que resultan efectivas para el fin pretendido. Los compuestos pueden administrarse conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o separadamente y, en caso de administrarse separadamente, pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser próxima o alejada en el tiempo.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes Ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que los presentes Ejemplos no limitan la invención y únicamente se proporcionan a fin de sugerir un método para la puesta en práctica de la invención. El experto en la materia reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la invención, y se considera que métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interfirientes, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los indicados, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas de la técnica se reconocerán como aplicables a la preparación de otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones proporcionadas a continuación se llevaron a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se dotaron de tabiques de goma para la introducción de los sustratos y los reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en el horno y/o con calor.

La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que presentaba

una columna con gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters) (a menos que se indique lo contrario). Los espectros de RMN ^{1}H se registraron en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Los espectros de RMN ^{1}H se obtuvieron como disoluciones de CD_3OD, D_2O, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$, C_6D_6, CD_3CN (expresados en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual ($CDCl_3$: 7,26 ppm; CD_3OD: 3,31 ppm; D_2O: 4,79 ppm; $(CD_3)_2SO$: 2,50 ppm; $(CD_3)_2CO$: 2,05 ppm; C_6D_6: 7,16 ppm; CD_3CN: 1,94 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se dan a conocer las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se expresan en Hercios (Hz).

Métodos de HPLC preparativa: Algunos de los compuestos finales se purificaron mediante HPLC de fase inversa (0-50% de CH_3CN en agua) usando una interfaz de sistema Gilson 506C, un detector de UV / VIS Gilson 155, un manipulador/inyector de líquidos Gilson 215 Nebula equipado con un módulo de inyección 819, una bomba Gilson 322, y una Waters 25mm X 100mm YMC ODS-AQ Cartridge 120A número de parte: AQ12S111025RC y un módulo de compresión radial Waters PrepLC 25mm.

Métodos de LCMS: Método 1: Este método se llevó a cabo en un instrumento Agilent 110 con un Thermo MSQ con un gradiente de 5% a 95% de gradiente orgánico (CH_3CN) con una fase móvil de tampón de acetato de amonio 10 mM: 1% de alcohol isopropílico en H_2O. La columna usada fue una YMC ODS-AQ, 3 um, 120 Angstrom 4,6 x 50mm. Este método empleó un tiempo de ejecución de 4 minutos, y el instrumento usado fue un instrumento Agilent 1100 con un Thermo MSQ.

Método 2: Este método se llevó a cabo en un instrumento Agilent 110 con un Thermo MSQ con un gradiente de 5% a 95% de gradiente orgánico (CH_3CN) con una fase móvil de tampón de acetato de amonio 10 mM: 1% de alcohol isopropílico en H_2O. La columna usada fue una YMC ODS-AQ, 3 um, 120 Angstrom 4,6 x 50mm. Este método empleó un tiempo de ejecución de 5,5 minutos, y el instrumento usado fue un instrumento Agilent 1100 con un Thermo MSQ.

Método 3: Este método se llevó a cabo en un instrumento Thermo Separation Product LC con un LCQ Duo M.S, y la columna, los disolventes, el gradiente y el tiempo de ejecución fue igual al del Método 2.

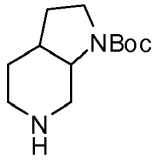
Ejemplo A

Ensayo enzimático de CHK1

Los compuestos se diluyeron en dimetilsulfóxido (“DMSO”) en diluciones en serie de 3 veces y después se añadieron a la reacción, proporcionando una concentración final de 1% de DMSO. Los compuestos se sometieron a ensayo en un ensayo enzimático usando un dominio de cinasa CHK1 humana, aminoácidos 1 a 273, con 10 restos de histidina adicionales en el extremo carboxi, purificado a partir de baculovirus. El sustrato fue el péptido fluorescente Omnia S/T11 de Invitrogen. El ensayo contenía HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, Triton-X100 al 0,01%, enzima CHK1 0,5 nM, sustrato péptido S/T11 2 µM, ATP 60 M, compuesto de ensayo, DMSO al 1%, en un volumen de reacción de 25 µl. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente en placas de polipropileno blanco de 384 pocillos (disponibles de Nunc, Inc., de Naperville, IL), recogiendo datos cada 50 segundos durante 45 minutos en un lector de placas Envision (PerkinElmer, Inc., de Waltham, MA), excitación a 340 nm y emisión a 495 nm. Los datos recogidos de cada pocillo se ajustaron a una línea recta y las tasas resultantes se usaron para calcular un porcentaje de control. Los valores de IC_{50} para cada compuesto de ensayo se determinaron a partir de los gráficos de porcentaje de control frente a la concentración de compuesto, usando un ajuste de cuatro parámetros.

Los Ejemplos 1-184 siguientes se ensayaron en el ensayo anterior, y se encontró que tienen una IC_{50} menor que 5 µM. Una mayoría de los Ejemplos 1-184 más abajo se ensayaron en el ensayo anterior, y se encontró que tienen una IC_{50} menor que 1 µM.

Ejemplo B



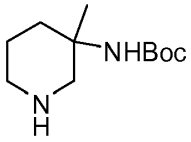
Octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa A: Se colocaron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2,50 g, 21,2 mmoles) y trietilamina (3,24 ml, 23,3 mmoles) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (3,24 ml, 23,3 mmoles) después, y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con DCM. La fracción orgánica se secó, se

filtró, y se concentró, para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH 500:3) para dar 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 95% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,58 mmoles) y PtO_2 (0,208 g, 0,916 mmoles) en EtOH:AcOH 1:1 (10 ml), y se hidrogenaron a 50 PSI de H_2 durante 8 horas (agitador Parr). La reacción se concentró entonces, y el aceite bruto se disolvió en DCM, y se vertió en $NaCO_3$ saturado, y se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,99 g, 95% de rendimiento) como un aceite.

Ejemplo C



3-Metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Etapa A: A piperidin-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 30,2 mmoles) y K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmoles) en THF-agua 1:1 (100 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (4,5 ml, 31,7 mmoles) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió éter (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) para dar piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (7,60 g, 86% de rendimiento) como un aceite.

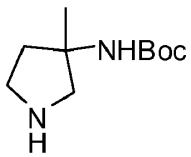
Etapa B: A piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (3,0 g, 10,3 mmoles) en THF (20 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (12,9 ml, 12,9 mmoles) en THF a -78ºC, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadió MeI (0,867 ml, 13,9 mmoles), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con éter, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1), para dar 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (3,1 g, 98% de rendimiento) como un aceite.

Etapa C: A 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (3,0 g, 10,0 mmoles) en etanol (15 ml) se añadió LiOH (15,0 ml, 30,1 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 86ºC durante 1 hora. El etanol se eliminó, y se añadió éter (30 ml). La capa acuosa se separó y se acidificó con hidrogenosulfato de potasio saturado hasta un pH de alrededor de 3 a alrededor de 4, se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, se aisló ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpiperidin-3-carboxílico (2,6 g, 92% de rendimiento) como un aceite.

Etapa D: Se añadió DPPA (2,4 ml, 11,1 mmoles) a ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpiperidin-3-carboxílico (2,5 g, 9,2 mmoles) y TEA (1,5 ml, 11,1 mmoles) en t-BuOH (17,7 ml, 184,6 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, y después se transfirió a un tubo herméticamente cerrado, y se calentó a 126ºC durante 3 días. El disolvente se eliminó, y después se añadieron éter (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) para dar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 43% de rendimiento) como un sólido.

Etapa E: Se agitaron bajo una atmósfera de H_2 (1 atm.) durante 1 hora 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 4,0 mmoles) y Pd al 10%/C (0,21 g, 0,2 mmoles) en MeOH (20 ml). El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,62 g, 72% de rendimiento) como un sólido.

Ejemplo D



3-Metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Etapa A: A hidrocloruro de pirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 24,15 mmoles) y K_2CO_3 (6,68 g, 48,3 mmoles) en THF-agua 1:1 (100 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (3,57 ml, 25,36 mmoles) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió éter (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con

salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo 3:1) para dar pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (3,45 g, 54% de rendimiento) como un aceite.

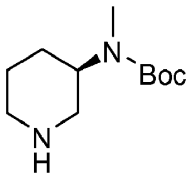
Etapa B: A pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (3,45 g, 13,1 mmoles) en THF (20 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (16,4 ml, 16,4 mmoles) en THF a -78ºC, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadió MeI (1,10 ml, 17,7 mmoles), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (20 ml), y se extrajo con éter, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo 4:1) para dar 3-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (2,72 g, 75% de rendimiento) como un aceite.

Etapa C: Una disolución 3M de LiOH (14,7 ml, 29,4 mmoles) se añadió a 3-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (2,72 g, 9,81 mmoles) en etanol (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 78ºC (baño) durante 1 hora. El etanol se eliminó, y se añadió éter (30 ml). La capa acuosa se separó, y se acidificó con hidrogenosulfato de potasio saturado hasta un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, se aisló ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (2,56 g, 99% de rendimiento) como un aceite.

Etapa D: Se añadió DPPA (2,52 ml, 11,67 mmoles) a ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (2,56 g, 9,72 mmoles) y TEA (1,63 ml, 11,7 mmoles) en t-BuOH (27,9 ml, 291,7 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y después se transfirió a un tubo herméticamente cerrado, y se calentó a 100ºC (baño) durante 24 horas. El disolvente se eliminó, y se añadieron éter (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo 5:1) para proporcionar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 61% de rendimiento) como un aceite.

Etapa E: Se agitaron bajo 1 atmósfera de H_2 durante 1 hora 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 5,98 mmoles) y Pd al 10%/C (0,32 g, 0,30 mmoles) en MeOH (20 ml). El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar 3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,15 g, 96%) como un sólido.

Ejemplo E



(R)-Metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo

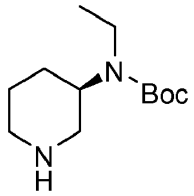
Etapa A: Una disolución de (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (10,00 g, 49,93 mmoles) y trietilamina (20,88 ml, 149,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0ºC (baño de hielo) se trató, gota a gota, con cloroformiato de bencilo (10,54 ml, 74,90 mmoles), y se agitó a 0ºC. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), y se lavó sucesivamente con HCl al 10% enfriado con hielo (2 X 30 ml), con agua (1 X 30 ml), con $NaHCO_3$ saturado (1 X 30 ml), y con salmuera (1 X 30 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage Flash 60), eluyendo con EtOAc al 20%/hexano (3 l). Las fracciones que contienen el producto se reunieron, se concentraron a vacío, y se secaron a alto vacío durante 18 horas para proporcionar (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 335 (M+H)+.

Etapa B: Una disolución de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,00 g, 14,95 mmoles) en DMF seca (50 ml) se añadió, gota a gota, a una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,7176 g, 17,94 mmoles) en DMF seca (10 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió hasta 0ºC, y se trató gota a gota con yodometano (1,024 ml, 16,45 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora, y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (40 ml), y la mezcla se extrajo en EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 X 20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage Flash 40M+), eluyendo con EtOAc al 20%/hexano (1,25 l), para proporcionar (R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,10 g, 79% de rendimiento) como un aceite. LCMS (APCI+) *m/z* 349 (M+H)+.

Etapa C: Una disolución de (R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,00 g, 11,5 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió lentamente a una suspensión de Pd al 5% sobre carbono activado

(2,44 g, 1,15 mmoles) en EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se vació y se volvió a llenar con N_2 (3 ciclos). La vasija de reacción se vació entonces y se volvió a llenar con H_2 (3 ciclos) usando un balón de H_2. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 1 hora, y se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando con más MeOH al 10%/EtOAc (3 X 20 ml). El filtrado recogido se concentró a vacío para proporcionar (R)-metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,01 g, 82% de rendimiento) como un aceite. LCMS (APCI+) *m/z* 215 (M+H)+.

Ejemplo F

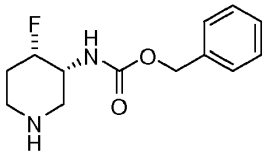


(R)-Etil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Etapa A: Una disolución de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,00 g, 14,95 mmoles, Ejemplo E) en DMF seca (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,7176 g, 17,94 mmoles) en DMF seca (10 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió entonces hasta 0ºC, y se trató gota a gota con yodoetano (1,315 ml, 16,45 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 horas, y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo en EtOAc (3 X 70 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 X 20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage Flash 40M+), eluyendo con EtOAc al 20%/hexano para proporcionar (R)-3-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,01 g, 92% de rendimiento) como un aceite. LCMS (APCI+) *m/z* 363 (M+H)+.

Etapa B: Una disolución de (R)-3-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,00 g, 13,8 mmoles) en una mezcla de EtOH:MeOH (1:1, 50 ml) se añadió a una suspensión de paladio al 10% sobre carbono activado (1,47 g, 1,38 mmoles) en EtOH (20 ml) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se desgasificó bajo N_2 (3 ciclos) y se volvió a llenar con H_2 (3 ciclos) usando un balón de H_2. La mezcla se agitó entonces bajo una atmósfera de H_2 durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de celita lavando con MeOH al 5%/EtOAc (3 X 30 ml). El filtrado recogido se concentró a vacío para proporcionar el (R)-etil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo bruto. LCMS (APCI+) *m/z* 229 (M+H)+.

Ejemplo G



cis-4-Fluoropiperidin-3-ilcarbamato de bencilo

Etapa A: Una disolución de m-CPBA (7,53 g, 32,7 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió a una disolución de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 27,3 mmoles) en DCM (20 ml) a 0ºC. La reacción se agitó a 0ºC durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una disolución saturada de sulfito de sodio (20 ml) y una disolución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (5,36 g, 99%) como un aceite.

Etapa B: Una mezcla de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (5,46 g, 27,4 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (4,42 g, 27,4 mmoles) en DCE (4 ml) se agitó a 80ºC (baño) durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y DCM (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) para dar trans-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 58%) como un sólido.

Etapa C: Una mezcla de trans-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 14,1 mmoles) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,39 g, 28,3 mmoles) en piridina (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La piridina se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

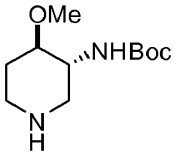
sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 2:1) para dar trans-4-fluoro-3-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,95 g, 75%) como un sólido.

Etapa D: Una mezcla de trans-4-fluoro-3-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,95 g, 10,6 mmoles) y NaN_3 (1,72 g, 26,4 mmoles) en DMF (30 ml) se agitó a 128ºC (baño) durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió éter (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (2 X 50 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 4:1) para dar cis-3-azido-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 54%).

Etapa E: Una mezcla de cis-3-azido-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 5,73 mmoles) y Pd al 10%/C (0,61 g, 0,57 mmoles) en MeOH (20 ml) se cargó con 1 atmósfera de H_2, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en piridina (10 ml), y se añadió cloroformiato de bencilo (1,61 ml, 11,46 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La piridina se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:1) para dar cis-3-(benciloxicarbonilamino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,44 g, 22%) como un sólido.

Etapa F: Se añadió HCl 4N en dioxano (3,29 ml, 13,2 mmoles) a una disolución de cis-3-(benciloxicarbonilamino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,58 g, 1,65 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se disolvió en agua (5 ml), y se extrajo con éter (10 ml). La capa acuosa resultante se basificó con carbonato de potasio al 30% hasta un pH de alrededor de 10, y se extrajo con DCM (2 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar cis-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,39 g, 94%) como un sólido.

Ejemplo H



trans-4-Metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Etapa A: Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (51,1 g, 228 mmoles) en porciones a una disolución de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (33,0 g, 152 mmoles) en DCM (200 ml) a 0ºC. Después de 10 minutos a 0ºC, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter (800 ml), se lavó con una disolución 1N de NaOH (2 X 200 ml), con una disolución saturada de N_2SO_3 (2 X 100 ml), con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (35,0 g, 99%) como un aceite.

Etapa B: Una mezcla de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (19,0 g, 81,5 mmoles), NaN_3 (10,6 g, 163 mmoles) y NH_4Cl (4,36 g, 81,5 mmoles) en MeOH (200 ml) y agua (40 ml) se agitó a 65ºC (baño) durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el metanol se eliminó a vacío. La mezcla resultante se extrajo con éter (2 X 300 ml). Las capas etéreas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío para dar una mezcla de trans-4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo y trans-3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (22,0 g, 98%).

Etapa C: Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (31,9 g, 167 mmoles) gota a gota a una mezcla de trans-4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo, trans-3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (22,0 g, 79,6 mmoles) y piridina (17 ml) en DCM (60 ml) a 0ºC. Después de 5 minutos a 0ºC, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:1) para dar una mezcla de trans-4-azido-3-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo y trans-3-azido-4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (37 g, 100%).

Etapa D: Se añadió $NaBH_4$ (3,41 g, 90,3 mmoles) en porciones a una disolución de $CuSO_4$-$5H_2O$ (10,73 g, 42,98 mmoles) en metanol (200 ml) a 0ºC. Después de 5 minutos, se añadió una disolución de trans-4-azido-3-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo y trans-3-azido-4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (37 g, 85,95 mmoles; producto mixto procedente de la última etapa) en metanol (100 ml) a 0ºC. Tras la adición, se añadió más $NaBH_4$ (10,2 g, 270,6 mmoles) en cuatro porciones durante el transcurso de 1 hora. Después de una hora a 0ºC, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en DCM (800 ml), se lavó con agua (200 ml), con disolución saturada de NH_4Cl (200 ml), con salmuera

(200 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en DCM (200 ml) y TEA (24,0 ml, 171,9 mmoles), y se añadió fosforocloridato de dietilo (12,4 ml, 85,95 mmoles) a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (17,5 g, 55%) como un aceite.

Etapa E: Se añadió eterato de BF_3 (1,35 ml, 10,6 mmoles) a una disolución de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (1,96 g, 5,32 mmoles) en metanol (10 ml) a 0ºC, y se agitó a 0ºC durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar trans-3-(dietoxifosforilamino)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 94%) como un aceite.

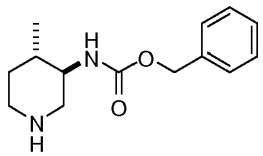
Etapa F: Una mezcla de trans-3-(dietoxifosforilamino)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 4,99 mmoles) y Pd al 10%/C (0,27 g, 0,25 mmoles) en metanol (30 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,30 g, 98%) como un aceite.

Etapa G: Una mezcla de trans-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,30 g, 4,88 mmoles), benzaldehído (0,74 ml, 7,32 mmoles) y ácido acético (0,56 ml, 9,76 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió $NaCNBH_3$ (0,46 g, 7,32 mmoles) a 0ºC. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar trans-1-bencil-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,70 g, 98%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa H: Se añadió HCl 6N (5,56 ml, 33,4 mmoles) a una disolución de trans-1-bencil-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,7 g, 4,77 mmoles) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó a 66ºC (baño) durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml) y una disolución 6N de NaOH (7 ml). Se añadió Boc_2O (2,08 g, 9,54 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:1) para dar trans-1-bencil-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,37 g, 90%) como un aceite.

Etapa I: Una mezcla de trans-1-bencil-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,37 g, 4,28 mmoles) y Pd al 10%/C (0,46 g, 0,43 mmoles) en MeOH (20 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,99 g, 100%) como un sólido.

Ejemplo I



trans-4-Metilpiperidin-3-ilcarbamato de bencilo

Etapa A: A una suspensión de Cu(I)I (0,10 g, 0,54 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,40M (15,5 ml, 21,7 mmoles) en tolueno:THF 3:1 a –30ºC. Después de agitar a esa temperatura durante 15 minutos, se añadió una disolución de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (2,00 g, 5,43 mmoles, Ejemplo H, Etapa D) en THF (10 ml) a -30ºC. La mezcla se calentó lentamente entonces hasta 0ºC durante 2 horas, y se agitó a 0ºC durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 ml), se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar trans-3-(dietoxifosforilamino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 48%) como un aceite.

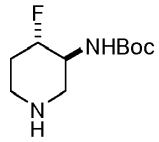
Etapa B: Una mezcla de trans-3-(dietoxifosforilamino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,95 g, 2,5 mmoles) y Pd al 10%/C (0,13 g, 0,12 mmoles) en metanol (30 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,63 g, 100%) como un aceite.

Etapa C: Una mezcla de trans-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,63 g, 2,52 mmoles), benzaldehído (0,38 ml, 3,78 mmoles) y ácido acético (0,29 ml, 5,03 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió $NaCNBH_3$ (0,24 g, 3,78 mmoles) a 0ºC. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar trans-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,85 g, 99%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa D: Se añadió HCl 6N (4,1 ml, 25 mmoles) a una disolución de trans-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,85 g, 2,5 mmoles) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó a 66ºC (baño) durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml) y NaOH 6N (7 ml). Se añadió Boc_2O (1,09 g, 5,0 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 4:1) para dar trans-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,64 g, 84%) como un sólido.

Etapa E: Una mezcla de trans-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,64 g, 2,1 mmoles) y Pd al 10%/C (0,22 g, 0,21 mmoles) en metanol (10 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,43 g, 95%) como un sólido.

Ejemplo J



trans-4-Fluoropiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Etapa A: Se añadió eterato de BF_3 (3,10 ml, 24,4 mmoles) a una disolución de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (3,00 g, 8,14 mmoles; Ejemplo H, etapa D) en DCM (10 ml) a 0ºC. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar trans-3-(dietoxifosforilamino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,53 g, 17%) como un aceite.

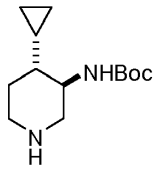
Etapa B: Una mezcla de trans-3-(dietoxifosforilamino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,54 g, 1,4 mmoles) y Pd al 10%/C (0,074 g, 0,070 mmoles) en metanol (30 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-fluoropiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,35 g, 99%) como un aceite.

Etapa C: Una mezcla de trans-4-fluoropiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,35 g, 1,38 mmoles), benzaldehído (0,21 ml, 2,07 mmoles) y ácido acético (0,16 ml, 2,75 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió $NaCNBH_3$ (0,13 g, 2,07 mmoles) a 0ºC. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar trans-1-bencil-4-fluoropiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,47 g, 99%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa D: Se añadió HCl 6N (4,55 ml, 27,30 mmoles) a una disolución de trans-1-bencil-4-fluoropiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (0,47 g, 1,37 mmoles) en dioxano (5 ml), y se agitó a 66ºC (baño) durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml) y NaOH 6N (7 ml). Se añadió Boc_2O (0,60 g, 2,73 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar trans-1-bencil-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,28 g, 67%) como un sólido.

Etapa E: Una mezcla de trans-1-bencil-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,28 g, 0,91 mmoles) y Pd al 10%/C (0,097 g, 0,091 mmoles) en MeOH (10 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,19 g, 96%) como un aceite.

Ejemplo K



trans-4-Ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Etapa A: A una suspensión de Cu(I)I (0,15 g, 0,77 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió lentamente bromuro de ciclopropilmagnesio 0,50M (61,2 ml, 30,6 mmoles) en THF a -30ºC. Después de agitar a esa temperatura durante 15 minutos, se añadió una disolución de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (2,82 g, 7,66 mmoles; Ejemplo H, Etapa D) en THF (10 ml) a -30ºC, y después la mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 ml), se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar trans-4-ciclopropil-3-(dietoxifosforilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,84 g, 59%).

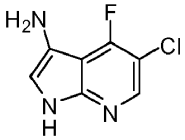
Etapa B: Una mezcla de trans-4-ciclopropil-3-(dietoxifosforilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,84 g, 4,48 mmoles) y Pd al 10%/C (0,48 g, 0,45 mmoles) en metanol (30 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,24 g, 100%) como un aceite.

Etapa C: Una mezcla de trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,24 g, 4,49 mmoles), benzaldehído (0,68 ml, 6,73 mmoles) y ácido acético (0,51 ml, 8,98 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió $NaCNBH_3$ (0,42 g, 6,73 mmoles) a 0ºC. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío para dar trans-1-bencil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,64 g, 100%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa D: Se añadió HCl 6N (7,46 ml, 44,76 mmoles) a una disolución de trans-1-bencil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato de dietilo (1,64 g, 4,48 mmoles) en dioxano (5 ml), y se agitó a 66ºC (baño) durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml) y NaOH 6N (7 ml). Se añadió Boc_2O (1,95 g, 8,95 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar trans-1-bencil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,20 g, 81%) como un sólido.

Etapa E: Una mezcla de trans-1-bencil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,20 g, 3,63 mmoles) y Pd al 10%/C (0,39 g, 0,36 mmoles) en metanol (20 ml) se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,87 g, 100%) como un sólido.

Ejemplo L



5-Cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina

Se colocó 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 10,258 mmoles) en THF (15 ml) a -78ºC. Después se añadió gota a gota s-BuLi (16,12 ml, 22,57 mmoles), y se agitó durante 30 minutos. Después se añadió rápidamente hexacloroetano (6,07 g, 25,6 mmoles) en THF (10 ml), y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se paralizó con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrajo en hexanos. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para dar 5-cloro-4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,1 g, 62% de rendimiento).

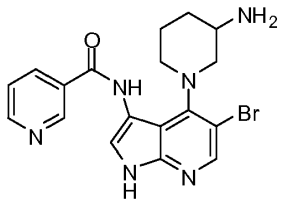
Se colocó 5-cloro-4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 9,18 mmoles) en THF (15 ml) a 0ºC. Se añadió gota a gota TBAF (10,094 ml, 10,094 mmoles), y se agitó durante 30 minutos. La reacción se paralizó entonces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se

filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (500:6 DCM:MeOH) para dar 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 89% de rendimiento).

Se añadió lentamente 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,2 g, 7,0 mmoles) a ácido nítrico fumante (10 ml) a 0ºC. Al terminar la adición, la reacción se agitó durante 10 minutos, y después se paralizó con hielo. Se añadió agua hasta que se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar el producto 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,3 g, 86% de rendimiento).

Se colocó 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,20 g, 5,57 mmoles) en HCl 6M (30 ml). Después se añadió $SnCl_2$ (5,28 g, 27,8 mmoles), y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se vertió entonces en una mezcla de NaOH 1M y hielo. La suspensión resultante se elevó entonces hasta un pH de 8, y después se extrajo con DCM:i-PrOH 3:1. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se trituró con hexanos:DCM 10:1 para dar el producto 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,8 g, 77% de rendimiento).

Ejemplo 1



N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Una disolución de ácido 3-clorobenzoperoxoico (121 g, 698 mmoles) en acetato de etilo ("EtOAc"; 500 ml) se añadió gota a gota durante 1 hora a 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (75,0 g, 635 mmoles) en EtOAc (1,5 l) a 0ºC. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se secó a alto vacío, para proporcionar N-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, sal del ácido 3-clorobenzoico (135 g, 73% de rendimiento) como un sólido. Este material se disolvió en agua (500 ml), y se añadió carbonato de potasio acuoso al 30% para llevar el pH a alrededor de 9 hasta 10. La reacción se agitó durante 1 hora, y después se enfrió a alrededor de 0-5ºC. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua, y después se secó a alto vacío para proporcionar N-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (42 g, 67% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se añadió bromuro de tetrametilamonio (72 g, 470 mmoles) a N-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (42 g, 313 mmoles) en DMF (500 ml) a 0ºC, que se siguió de la adición de anhídrido metanosulfónico (109 g, 626 mmoles). La suspensión se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (200 ml), y la disolución se neutralizó con la adición de NaOH al 50%. La disolución resultante se diluyó adicionalmente entonces con agua (500 ml), y se enfrió hasta 0ºC. El precipitado formado se recogió, se enjuagó con agua, y se diluyó en CH_2Cl_2/MeOH (500 ml, 3:1 v/v). Esta disolución se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío, para producir 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (33 g, 53% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,05 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 196,9, 198,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,59 minutos (Método 1).

Etapa C: Se añadió lentamente hidruro de sodio (8,37 g, 209 mmoles; dispersión oleosa al 60%) a 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (33,0 g, 167 mmoles) en THF (500 ml) a 0ºC. La reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadió clorotriisopropilsilano (38,7 g, 201 mmoles) en una porción. La suspensión se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se enfrió entonces a alrededor de 0-5ºC, y se paralizó con NH_4Cl acuoso saturado (alrededor de 200 ml). La fase acuosa se extrajo con hexanos (3 X 300 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, para producir 4-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 g, 84% de rendimiento) como un aceite, que solidificó al reposar. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (d, Hz, 2H), 6,59 (d, 1H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,11 (d, 18 H).

Etapa D: Se trató gota a gota con terc-butil-litio (166,5 ml, 283,0 mmoles, 1,7M en pentano) 4-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 g, 141,5 mmoles) en THF (2 l) a -78ºC. La reacción se agitó entonces durante 15 minutos. Después se añadió gota a gota N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (49,08 g, 155,6 mmoles) en THF (200 ml), y la mezcla se agitó a -78ºC. Después de 2 horas, la reacción se paralizó a -78ºC con NH_4Cl acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con hexanos. Las fases hexánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se pasaron a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con hexanos. Las fracciones hexánicas combinadas se concentraron a vacío, para proporcionar 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (36,1 g, 87% de rendimiento) como un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 1,86-1,81 (m, 3H), 1,13 (d, 18H).

Etapa E: Se trató gota a gota con sec-butil-litio (150 ml, 211 mmoles; 1,4M en ciclohexano) 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (28,0 g, 95,7 mmoles) en THF (600 ml) a -78ºC. La reacción se agitó a -78ºC durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota perbromometano (79,4 g, 239 mmoles) en THF (100 ml). La reacción se agitó a -78ºC durante 1 hora, y después se paralizó con NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con hexanos. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (30 g, 84% de rendimiento) como un aceite, que solidificó al reposar. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,11 (d, 18H).

Etapa F: Se añadió TBAF·$3H_2O$ (80,8 ml, 80,8 mmoles; disolución 1,0M en THF) a 5-bromo-4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (30,0 g, 80,8 mmoles) en THF (200 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos, y después se añadieron agua (200 ml) y éter (500 ml). La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a vacío. El sólido se cristalizó en EtOAc para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12,5 g, 72% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,06 (br s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 214,9, 216,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,75 minutos (Método 1).

Etapa G: Se añadió 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 g, 47 mmoles) a ácido nítrico fumante (50 ml) a 0ºC, y la reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió hielo (300 ml), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se secó a alto vacío, para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (9,2 g, 76% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 13,63 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

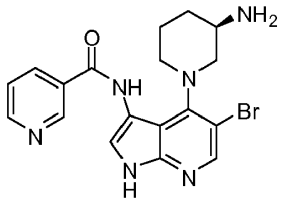
Etapa H: Se añadió lentamente cloruro de estaño (II) (10 g, 54 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (9,0 g, 35 mmoles) en HCl 6N (200 ml) a una temperatura desde alrededor de 0ºC hasta alrededor de 5ºC, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la reacción se elevó hasta 7 mediante adición de NaOH 6N. La capa acuosa se extrajo entonces con $CHCl_3$/i-PrOH (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío, para producir 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (5,1 g, 64% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,18 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,21 (s, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 229,9, 231,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,11 minutos (Método 1).

Etapa I: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (3,0 g, 13 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 ml) se trató con ácido nicotínico (3,2 g, 26 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (6,6 g, 26 mmoles) y trietilamina (6,6 g, 65 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió LiOH acuoso 3M (4 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 X 200 ml), y la fase acuosa se filtró. La torta del filtro se secó para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (3,5 g, 80% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9,09 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,32 (d. 1H), 8,26 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 336,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,19 minutos (Método 1).

Etapa J: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (120 mg, 0,358 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (359 mg, 1,79 mmoles), y se agitó a 160ºC durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 20-80% de CH_3CN/agua; 20 CV) para proporcionar 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 32% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,10 (br s, 1H), 9,27 (m, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H), 8,18 (br s, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,54-4,78 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,64-3,41 (m, 3H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,92-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); LCMS (APCI+) *m/z* 515,1, 517,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,83 minutos (Método 1).

Etapa K: Una disolución de 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,097 mmoles) en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en un mínimo de metanol, y la disolución se añadió a una disolución etérea 2N de HCl. El precipitado formado se filtró y se secó a alto vacío para producir hidrocloruro de N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (22 mg, 52% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,06 (s, 1H), 10,47 (br s, 1H), 9,38 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (br s, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 3,23-3,06 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,48-1,24 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 415, 417,0 (M+H)+, tiempo de retención = 1,78 minutos (Método 1).

Ejemplo 1A

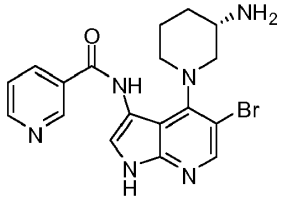


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se preparó (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo sólido (52 mg, 34% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa J, usando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I) y sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (179 mg, 0,895 mmoles).

Etapa B: Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida sólido (12 mg, 33% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa K, sustituyendo 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,06 (d, 1H), 10,47 (br s, 1H), 9,39 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (br s, 3H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,50-1,27 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 415, 417,0 (M+H)+, tiempo de retención = 1,78 minutos (Método 1).

Ejemplo 1B

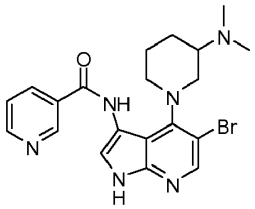


(S)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se preparó (S)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (63 mg, 41%) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa J, usando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I) y sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (179 mg, 0,895 mmoles).

Etapa B: Se preparó hidrocloruro de (S)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (8 mg, 20% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa K, sustituyendo 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (S)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,93 (d, 1H), 10,14 (br s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,56-8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 3,45-323 (m, 2H), 3,18-2,98 (m, 4H), 1,87-1,51 (m, 1H), 1,48-1,13 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z*415, 417,0 (M+H)+, tiempo de retención = 1,78 minutos (Método 1).

Ejemplo 2

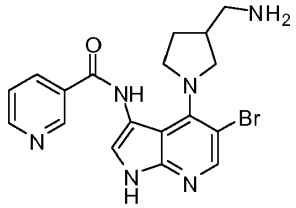


N-(5-Bromo-4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se añadió N,N-dimetilpiperidin-3-amina (115 mg, 0,895 mmoles) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmoles) en n-BuOH. La reacción se agitó a 160ºC durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 0-60% de CH_3CN/agua; 20 CV), para producir N-(5-bromo-4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (60 mg, 45,4% de rendimiento) como un sólido. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y después la disolución se añadió a HCl 2N en

éter. El precipitado resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de N-(5-bromo-4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 10,91 (d, 1H), 10,63 (br s, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,68 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,59-1,32 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 443, 445 (M+H)+, tiempo de retención = 1,90 minutos (Método 1).

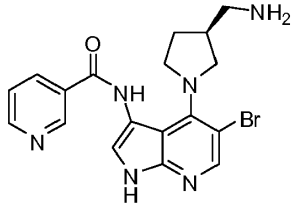
Ejemplo 3



N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se preparó hidrocloruro de N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (6 mg, 83% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, usando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 0,060 mmoles; Ejemplo 1, Etapa I) y sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,30 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,91 (d, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,43 (dt, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (br s, 3H), 7,76-7,72 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 415, 417 (M+H)+, tiempo de retención = 1,87 minutos (Método 1).

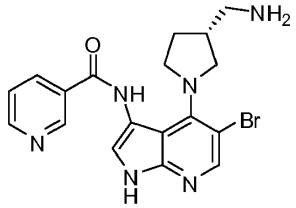
Ejemplo 3A



(S)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se preparó hidrocloruro de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida sólido (160 mg, 86% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, usando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (400 mg, 1,19 mmoles; Ejemplo 1, Etapa I) y sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (R)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (717 mg, 3,58 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,99 (d, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 8,61 (dt, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,11 (br s, 3H), 7,89 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,12-2,01 (m 1H), 1,69-1,60 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 415, 417 (M+H)+, tiempo de retención = 1,87 minutos (Método 1).

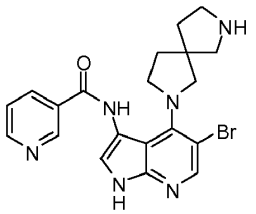
Ejemplo 3B



(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida sólido (64 mg, 13% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, usando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (400 mg, 1,19 mmoles) y sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (S)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (717 mg, 3,58 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,98 (d, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,59 (dt, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H0, 3,57-3,46 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 415, 417 (M+H)+, tiempo de retención = 1,94 minutos (Método 1).

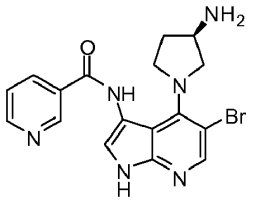
Ejemplo 4



N-(5-Bromo-4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se preparó hidrocloruro de N-(5-bromo-4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (8 mg, 33% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por 2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,597 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,03 (d, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,58-9,39 (m, 2H), 9,31 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,63 (dt, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 441, 443 (M+H)+, tiempo de retención = 1,87 minutos (Método 1).

Ejemplo 5

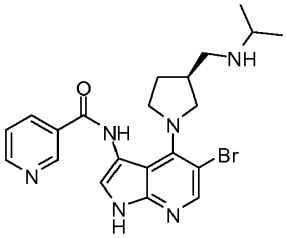


(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se añadió (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (333 mg, 1,79 mmoles) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,597 mmoles) en n-BuOH (3 ml), y la reacción se agitó a 160ºC durante 24 horas. La reacción se concentró hasta sequedad, y después el residuo se purificó mediante cromatografía (SP4, columna C-18 25M+, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua, 30CV), para producir (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (105 mg, 35,1% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,18 mmoles) en TFA (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad, y después se disolvió en una cantidad mínima de metanol. La disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 4N en dioxano. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 28% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,01 (d, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,38 (br s, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,75-3,67 (m 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 401, 403 (M+H)+, tiempo de retención = 1,94 minutos (Método 1).

Ejemplo 6

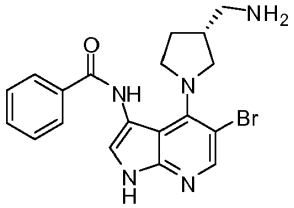


(S)-N-(5-Bromo-4-(3-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se añadió DIEA (0,023 ml, 0,133 mmoles) a una disolución de hidrocloruro de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (70 mg, 0,13 mmoles; Ejemplo 3A) y propan-2-ona (77,4 mg, 1,33 mmoles) en CH_2Cl_2:DMF (1:1, 3 ml), seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (57 mg, 0,26 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió entonces en una disolución de Na_2CO_3, y se extrajo en CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (sistema Gilson). El producto aislado se disolvió entonces en un mínimo de CH_2Cl_2 (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a HCl 1M en éter (10 ml). El sólido formado se

recogió para proporcionar hidrocloruro de (S)-N-(5-bromo-4-(3-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (40 mg, 53% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,08 (d, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,76 (dt, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 459,1, 460,1 (M+H)+.

Ejemplo 7

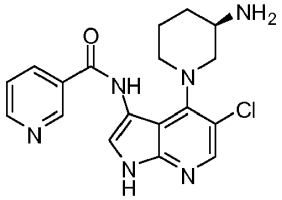


(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida

Etapa A: Se preparó N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (10 mg, 7% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa I, usando 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (100 mg, 0,435 mmoles) y sustituyendo ácido nicotínico por ácido benzoico (112 mg, 0,913 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,16 (br s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,64-7,52 (m, 5H); LCMS (APCI+)*m/z* 333,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,11 minutos (Método 2).

Etapa B: Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (15 mg, 37% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, sustituyendo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida por N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (75 mg, 0,22 mmoles) y piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (S)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (130 mg, 0,67 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,85 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (br s, 3H), 7,93 (dd, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,64-7,61 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,71-2,63(m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 414,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,30 minutos (Método 2).

Ejemplo 8



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se preparó 5-cloro-4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,1 g, 62% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa E, usando 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 10,26 mmoles) y sustituyendo perbromometano por hexacloroetano (6,07 g, 25,64 mmoles).

Etapa B: Se trató gota a gota con TBAF (10,1 ml, 10,1 mmoles) 5-cloro-4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 9,2 mmoles) en THF (15 ml) a 0ºC. Después de 30 minutos, la reacción se paralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrajo en CH_2Cl_2. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando MeOH al 1,2%:CH_2Cl_2, para proporcionar 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 89% de rendimiento).

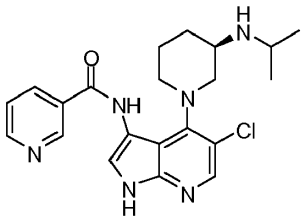
Etapa C: Se preparó 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,3 g, 86% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa G, sustituyendo 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,2 g, 7,0 mmoles).

Etapa D: Se preparó 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,8 g, 77% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, sustituyendo 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,20 g, 5,56 mmoles). LCMS (APCI+) *m/z* 186,2 (M+H)+.

Etapa E: Se preparó N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,42 g, 67% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa I, sustituyendo 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina por 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 2,155 mmoles). LCMS (APCI+) m/z 291,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,45 min. (Método 2).

Etapa F: Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (90 mg, 74% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, sustituyendo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida por N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,688 mmoles) y piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (276 mg, 1,38 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,01 (d, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,21-8,17 (m, 4H), 7,84 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 371 (M+H)+, tiempo de retención = 1,95 minutos (Método 2).

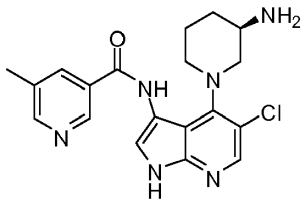
Ejemplo 9



(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (30 mg, 64% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 6, usando propan-2-ona (104 mg, 1,80 mmoles) y sustituyendo hidrocloruro de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida por hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (43 mg, 0,089 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,20-9,19 (m, 1H), 8,88-8,83 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,05-7,80 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,14 (d, 3H), 1,10 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 413,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,06 minutos (Método 2).

Ejemplo 10

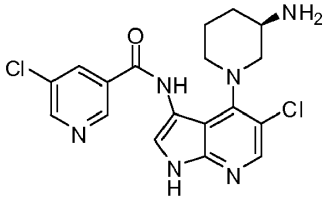


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida

Etapa A: Se preparó N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (250 mg, 76% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa I, sustituyendo 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina por 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,1 mmoles) y ácido nicotínico por ácido 5-metilnicotínico (310 mg, 2,26 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8,94 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 2,40 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 305 (M+H)+, tiempo de retención = 2,66 minutos (Método 2).

Etapa B: Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (70 mg, 19% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, sustituyendo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida por N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (230 mg, 0,755 mmoles) y piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (378 mg, 1,89 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,94 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 385,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,09 minutos (Método 2).

Ejemplo 11

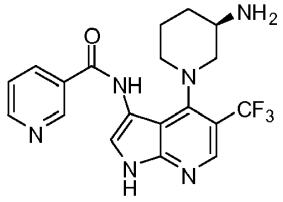


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloronicotinamida

Etapa A: Se preparó 5-cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (320 mg, 91% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa I, sustituyendo 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina por 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,1 mmoles) y ácido nicotínico por ácido 5-cloronicotínico (357 mg, 2,26 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9,08 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 326 (M+H)+, tiempo de retención = 2,94 minutos (Método 2).

Etapa B: Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloronicotinamida (0,13 g, 85% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, sustituyendo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida por 5-cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,35 g, 1,1 mmoles) y piperidin-3-ilcarbamato de butilo por (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,647 g, 3,23 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,87 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 405, 407 (M+H)+, tiempo de retención = 2,21 minutos (Método 2).

Ejemplo 12



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se enfrió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 32,8 mmoles) en THF (50 ml) hasta 0ºC, y se añadió NaH (1,64 g, 41,0 mmoles, dispersión oleosa al 60%). Después de 15 minutos, se añadió cloruro de triisopropilsililo ("TIPS-Cl"; 6,94 ml, 32,8 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml), y la mezcla se extrajo con hexanos (40 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos), para dar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,0 g, 99% de rendimiento) como un aceite.

Etapa B: Se añadió s-BuLi (59,3 ml, 71,2 mmoles, 1,4M en ciclohexano) a -78ºC a 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,0 g, 32,4 mmoles) en THF (100 ml), y la reacción se agitó a -78ºC durante 30 minutos. Se añadió I_2 (20,5 g, 80,9 mmoles) en THF (50 ml), y la reacción se agitó a -78ºC durante 20 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y una disolución saturada de sulfito de sodio (50 ml), y la mezcla se extrajo con hexanos (200 ml), se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en THF (50 ml), y se añadió TBAF (32,4 ml, 32,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se suspendió en diclorometano ("DCM"; 20 ml), y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se recogió mediante filtración, para dar 4-cloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,6 g, 73% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se añadió a 0ºC NaH (0,960 g, 24,0 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) a 4-cloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,57 g, 20,0 mmoles) en dimetilformamida ("DMF"; 40 ml), y se agitó a 0ºC durante 20 minutos. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (2,82 ml, 22,0 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (200 ml), y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con éter, y se secó para dar 4-cloro-5-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (8,20 g, 98% de rendimiento).

Etapa D: Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,0 g, 4,8 mmoles), Cu(I)I (0,910 g, 4,78 mmoles) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,1 ml, 16,7 mmoles) en DMF (10 ml) se calentó a 100ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml), y se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se lavó con agua (15 ml), con salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2/hexanos 1:1, para proporcionar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 81% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8,80 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,07 (d, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 360,9, 362,9 (M+H)+.

Etapa E: Una disolución 2M de LiOH (19,1 ml, 38,2 mmoles) se añadió a una disolución de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,59 g, 12,7 mmoles) en THF (20 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se neutralizó hasta un pH de alrededor de 8 con hidrogenosulfato de potasio

saturado, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a vacío, para proporcionar 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,5 g, 91% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,54 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,71 (d, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 220,9 (M+H)+.

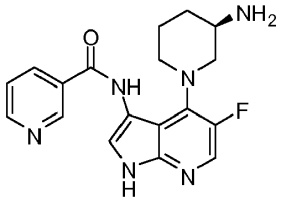
Etapa F: Se añadió lentamente 4-cloro-5-(trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,84 mmoles) a ácido nítrico fumante (1,68 ml, 33,5 mmoles) a 0ºC, y se agitó durante 10 minutos. Se añadió hielo (20 g), seguido de agua (30 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar 4-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,20 g, 90% de rendimiento) como un sólido.

Etapa G: Se añadió $SnCl_2$ dihidratado (0,85 g, 3,77 mmoles) a una temperatura de alrededor desde 0ºC hasta alrededor de 5ºC a 4-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,20 g, 0,75 mmoles) en HCl 6M (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se neutralizó hasta un pH de alrededor de 8 con una disolución 6N de NaOH. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3 X 30 ml; 3:1), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, se aisló 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,16 g, 89% de rendimiento) como un sólido.

Etapa H: Se añadió trietilamina ("TEA"; 0,50 ml, 3,61 mmoles) a 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,17 g, 0,72 mmoles), ácido nicotínico (0,18 g, 1,44 mmoles) y BOP-Cl (0,37 g, 1,44 mmoles) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió agua (10 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con DCM (10 ml), y se secó para dar N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (80 mg, 0,2 mmoles, 32% de rendimiento) como un sólido.

Etapa I: Se agitaron a 143ºC (baño) durante 32 horas N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (80 mg, 0,2 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,14 g, 0,70 mmoles) en n-BuOH (3 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua; 30 CV), para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (2 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,047 g, 39% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,43 (d, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,42 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (br s, 3H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 405,1 (M+H)+.

Ejemplo 13



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se añadió 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,00 g, 6,84 mmoles) en THF (20 ml) a s-BuLi (12,5 ml, 15,0 mmoles, 1,4M en ciclohexano) a -78ºC durante 30 minutos. Se añadió N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (5,39 g, 17,1 mmoles) en THF (15 ml), y se agitó a -78ºC durante 20 minutos. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml), y se extrajo con hexanos (50 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en THF (10 ml), y se añadió TBAF (6,84 ml, 6,84 mmoles) en THF (6,84 ml, 6,84 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo) para dar 4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,63 g, 60% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 155,1 (M+H)+.

Etapa B: Se añadió lentamente 4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,63 g, 4,09 mmoles) a ácido nítrico fumante (8,18 ml, 164 mmoles) a 0ºC, y se agitó lentamente durante 5 minutos. Se añadió hielo (20 g) seguido de agua (40 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar 4,5-difluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,65 g, 80% de rendimiento) como un sólido.

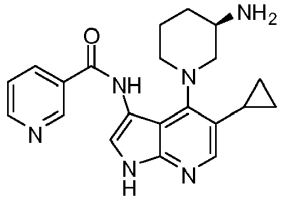
Etapa C: Se añadió $SnCl_2$ dihidratado (3,68 g, 16,3 mmoles) a una temperatura de alrededor desde 0ºC hasta alrededor de 5ºC a 4,5-difluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,65 g, 3,26 mmoles) en HCl 6M (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó hasta un pH de alrededor de 8 con una

disolución 6N de NaOH. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3 X 30 ml; 3:1), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, se aisló 4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,45 g, 2,66 mmoles, 81% de rendimiento) como un sólido.

Etapa D: Se añadió hidrocloruro de cloruro de nicotinoílo (0,70 g, 3,90 mmoles) a 4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,22 g, 1,30 mmoles) en piridina (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después la piridina se eliminó. Se añadieron THF (5 ml) y LiOH 2N (3 ml), y la reacción se agitó durante 20 minutos. El THF se eliminó, y se añadió agua (20 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar N-(4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,33 g, 92% de rendimiento) como un sólido.

Etapa E: Se agitaron a 143ºC (baño) durante 24 horas N-(4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,21 g, 0,77 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,31 g, 1,53 mmoles) y DIEA (0,13 ml, 0,77 mmoles) en n-BuOH (3 ml). El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,23 g, 66% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,89 (d, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,64 (dt, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,17 (br s, 3H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m*/*z* 355,1 (M+H)+.

Ejemplo 14



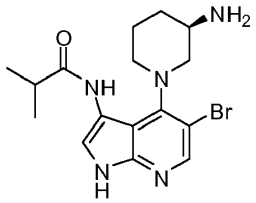
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se añadieron trietilamina (0,130 ml, 0,931 mmoles), Boc_2O (81 mg, 0,373 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina ("DMAP"; 19 mg, 0,155 mmoles) a una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (160 mg, 0,31 mmoles, Ejemplo 1A) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CH_3OH al 1,6%/CH_2Cl_2, para proporcionar (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 89% de rendimiento). LCMS (APCI+) *m*/*z* 615, 617 (M+H)+, tiempo de retención = 4,08 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,276 mmoles), ácido ciclopropilborónico (95 mg, 1,10 mmoles), K_3PO_4 (205 mg, 0,967 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (6,20 mg, 0,0276 mmoles), y triciclohexilfosfina (9,3 mg, 0,033 mmoles) en tolueno/agua (mezcla 10:1, 4,4 ml) se desgasificó bajo argón, y se calentó a 80ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar entonces hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5 hasta 95% de CH_3CN/agua; 30 CV) para proporcionar (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg, 51% de rendimiento). LCMS (APCI+) *m*/*z* 577,2 (M+H)+, tiempo de retención = 4,01 minutos (Método 2).

Etapa C: Se trató (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg, 0,14 mmoles) con TFA seguido de HCl 2M en éter como se describe en el Ejemplo 1, Etapa K, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (33 mg, 48% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,16 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,72 (dt, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,70-0,61 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m*/*z* 377,2 (M+H)+, tiempo de retención = 2,12 minutos (Método 2).

Ejemplo 15



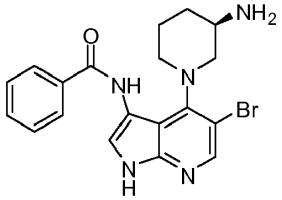
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Se añadieron ácido isobutírico (306 mg, 3,48 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,48 mmoles) y trietilamina (880 mg, 8,69 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmoles) en DCM (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió LiOH acuoso 3M (4 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM (200 ml). Después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente 20-100% de CH_3CN/agua; 20 CV), para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (158 mg, 30% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,03 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,12 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 299,9, 301,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,02 minutos (Método 3).

Etapa B: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (327 mg, 1,63 mmoles) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (140 mg) en n-BuOH (3 ml), y la reacción se agitó a 160ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se concentró hasta sequedad. Después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3ilcarbamato de terc-butilo (105 mg, 47% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3ilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,19 mmoles) en TFA (5 ml), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad, y se disolvió en una cantidad mínima de metanol. La disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 4N en dioxano. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (65 mg, 91% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,78 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,26 (br s, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 3,52-3,27 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,16 (d, 6H). LCMS (ACPI+) m/z 380, 382 (M)+, tiempo de retención = 1,84 minutos (Método 1).

Ejemplo 16

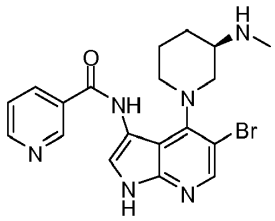


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida

Etapa A: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (162 mg, 0,81 mmoles) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (90 mg, 0,27 mmoles, Ejemplo 7, Etapa A) en n-BuOH (3 ml), y la reacción se agitó a 160ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía (SP4, columna C-18 25M+, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua, 30 CV) para producir (R)-1-(3-benzamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (61 mg, 44% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se disolvió (R)-1-(3-benzamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en TFA (5 ml), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad, y después se disolvió en una cantidad mínima de metanol. La disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2N en éter. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (26 mg, 72% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,92 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (br s, 3H), 8,03 (d, 2H), 7,70 (br s, 1H), 7,64-7,55 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 414, 416 (M+H)+, tiempo de retención = 2,25 minutos (Método 1).

Ejemplo 17

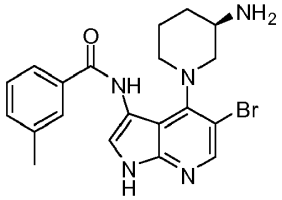


(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se añadió (R)-metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (384 mg, 1,79 mmoles) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,597 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I) en n-BuOH (3 ml), y la reacción se agitó a 160ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía (Biotage SP4, columna C-18 25M+, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua, 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido.

Etapa B: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (51 mg, 0,096 mmoles) en TFA (5 ml), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad, y después se disolvió en una cantidad mínima de metanol. La disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 4N en dioxano. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (33 mg, 80% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,99 (d, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,99-8,86 (m, 3H), 8,58 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (br s, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,48-1,25 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 431,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,02 minutos (Método 1).

Ejemplo 18



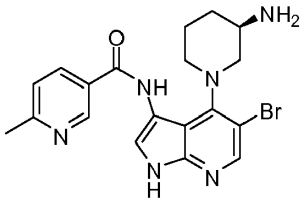
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida

Etapa A: Se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,250 g, 1,09 mmoles), ácido 3-metilbenzoico (311 mg, 2,28 mmoles), BOP-Cl (581 mg, 2,28 mmoles), y trietilamina (0,757 ml, 5,43 mmoles) en DCM (5 ml). Después se añadió LiOH 3M (3 ml). La reacción se agitó durante otros 10 minutos, y después se vertió en agua. La mezcla se filtró entonces, se lavó con DCM, se lavó con DCM:MeOH 10:1 y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (210 mg, 55,5% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 155ºC en un tubo cerrado herméticamente N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (210 mg, 0,60 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (360 mg, 1,8 mmoles) en n-BuOH (3 ml). La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar (R)-1-(5-bromo-3-(3-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 47% de rendimiento).

Etapa C: Se trató (R)-1-(5-bromo-3-(3-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (123 mg, 0,233 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente con TFA (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en un mínimo de DCM, y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido formado se filtró, se lavó con éter y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (0,102 g, 87,4% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,49-1,26 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 428, 430 (M+H)+, tiempo de retención = 2,68 minutos (Método 2).

Ejemplo 19



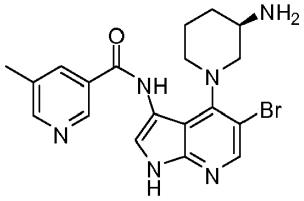
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,09 mmoles), ácido 6-metilnicotínico (313 mg, 2,28 mmoles), BOP-Cl (581 mg, 2,28 mmoles), y trietilamina (0,757 ml, 5,43 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió LiOH 3M (3 ml). La reacción se agitó durante otros 10 minutos, y después se vertió en agua. La mezcla se filtró entonces, se lavó con DCM, se lavó con DCM:MeOH 10:1 y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida (260 g, 68,5% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron hasta 155ºC en un tubo cerrado herméticamente N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida (260 mg, 0,745 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (447 mg, 2,23 mmoles) en n-BuOH (3 ml). La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar (R)-1-(5-bromo-3-(6-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (12 mg, 3% de rendimiento).

Etapa C: Se trató (R)-1-(5-bromo-3-(6-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (12 mg, 0,023 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente con TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y después se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida (0,004 g, 33% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,02-8,99 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,25-3,17 (m 1H), 3,15-3,06 (m 2H), 2,67 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 429, 431 (M+H)+, tiempo de retención = 2,25 minutos (Método 2).

Ejemplo 20



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida

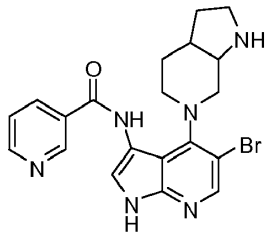
Etapa A: Se añadieron ácido 5-metilnicotínico (477 mg, 3,48 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,48 mmoles) y trietilamina (880 mg, 8,69 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmoles) en DCM (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió LiOH acuoso 3M (4 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo una vez con DCM (200 ml), y después la fase acuosa se filtró. La torta del filtro se secó para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (228 mg, 37,6% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (172 mg, 0,859 mmoles) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (100 mg, 0,286 mmoles) en n-BuOH (3 ml), y la reacción se agitó a 160ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se concentró hasta sequedad, y después el residuo se purificó mediante cromatografía (SP4, 25M, agua/ACN 90/10 hasta 10/90, 30CV), para producir (R)-1-(5-bromo-3-(5-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (47 mg, 31,0% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(5-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,076 mmoles) en TFA (5 ml), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad, y después se disolvió en una cantidad mínima de metanol. La disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 4N en dioxano. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (24 mg, 74% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 10,29 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,79 (s,

1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (br s, 3H), 7,63 (s, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,51-1,28 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 429, 431 (M+H)+, tiempo de retención = 1,90 min. (Método 1).

Ejemplo 21



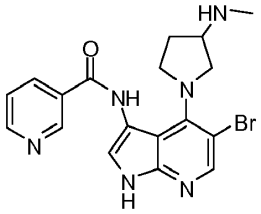
N-(5-Bromo-4-(tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se colocaron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2,50 g, 21,2 mmoles) y trietilamina (3,24 ml, 23,3 mmoles) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,85 g, 22,2 mmoles), y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con DCM. La fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (500:3 DCM:MeOH) para dar 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 95,3% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,58 mmoles) y PtO_2 (0,208 g, 0,916 mmoles) en EtOH:AcOH 1:1 (10 ml), y se agitaron a 50 PSI bajo H_2 durante 8 horas. Después, la reacción se concentró. El aceite bruto se disolvió en DCM, se vertió en Na_2CO_3 saturado, y se extrajo en DCM. La fracción orgánica se secó, se filtró y se concentró, para dar el producto como un aceite, octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,99 g, 95,5% de rendimiento).

Etapa C: Se preparó N-(5-bromo-4-(tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,060 g, 79% de rendimiento) como se describe en el Ejemplo 1, Etapas J y K, usando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,250 g, 0,746 mmoles) y sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,506 g, 2,24 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,14 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,09-3,01 (m 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 441, 443 (M+H)+, tiempo de retención = 2,04 minutos (Método 2).

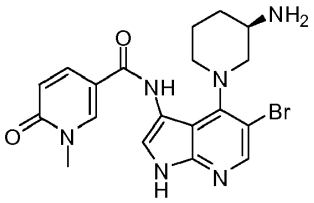
Ejemplo 22



N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se agitaron a 143ºC (baño) durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,30 mmoles), metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (240 mg, 1,19 mmoles) y DIEA (0,0520 ml, 0,30 mmoles) en n-BuOH (3 ml). El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo:MeOH, 10:1) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, para dar N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (93 mg, 59% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,14 (d, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,71 (dt, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 3H), 3,65-3,59 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 415, 417 (M+H)+.

Ejemplo 23

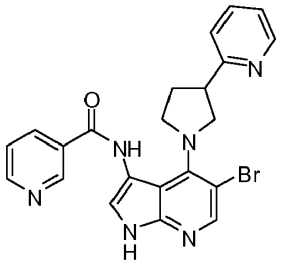


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa A: Se añadió TEA (0,61 ml, 4,35 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0,17 g, 1,13 mmoles) y BOP-Cl (0,33 g, 1,30 mmoles) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de LiOH (3 ml, 2N). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió agua (10 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con DCM (10 ml) y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,22 g, 69% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 143ºC (baño) durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,22 g, 0,602 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,362 g, 1,81 mmoles) en n-BuOH (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,113 g, 36% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,94 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (br s, 3H), 8,06 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 445 (M+H)+.

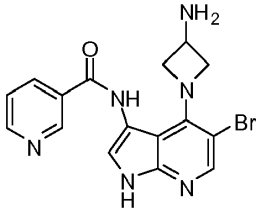
Ejemplo 24



N-(5-Bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se calentaron a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 48 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I) en n-BuOH (3 ml) y 2-(pirrolidin-3-il)piridina (133 mg, 0,9 mmoles). Después de enfriar, la reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir N-(5-bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (29 mg) como un sólido. Este sólido se disolvió en MeOH (1 ml), y después la disolución se añadió gota a gota a una disolución 4N de HCl en dioxano. El sólido resultante se recogió y se secó para producir hidrocloruro de N-(5-bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (35 mg, 25% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,07 (d, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,39-8,33 (m, 2H), 7,92-7,76 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,20 (br s, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 463, 465 (M+H)+, tiempo de retención = 2,78 minutos (Método 1).

Ejemplo 25

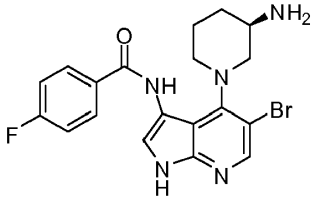


N-(4-(3-Aminoazetidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se calentaron a 110ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I) en n-BuOH (3 ml) y azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (154 mg, 0,9 mmoles). Después de enfriar, la reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (54 mg, 37% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitó 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (54 mg, 0,11 mmoles) en TFA (3 ml) durante 30 minutos, y después la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y después se añadió gota a gota a una disolución dioxánica 4N de HCl. El sólido resultante se recogió y se enjuagó con DCM, y se secó a alto vacío para producir hidrocloruro de N-(4-(3-aminoazetidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (41 mg, 96% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,45 (d, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,57 (br s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,76 (br s, 3H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 387, 389 (M+H)+, tiempo de retención = 1,63 minutos (Método 1).

Ejemplo 26

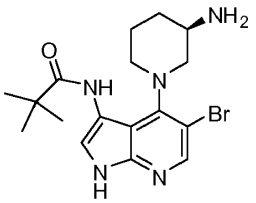


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida

Etapa A: Se añadió cloruro de 4-fluorobenzoílo (0,15 ml, 1,30 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en piridina (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después la piridina se eliminó. Se añadieron THF (5 ml) y LiOH 2N (3 ml), y se agitaron durante 20 minutos. El THF se eliminó, y se añadió agua (20 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida (0,24 g, 77% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 143ºC (baño) durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida (0,24 g, 0,67 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,40 g, 2,01 mmoles) en n-BuOH (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, 20-80% de CH_3CN/agua gradiente; 30 CV) para dar un sólido. El sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida (0,14 g, 41% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,94 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17-8.-9 (m, 6H), 7,65 (br s, 1H), 7,42 (t, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 432 (M+H)+.

Ejemplo 27

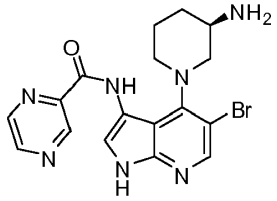


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida

Etapa A: Se añadió cloruro de pivaloílo (0,12 ml, 0,98 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,15 g, 0,65 mmoles) en piridina (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después la piridina se eliminó. Se añadieron THF (5 ml) y LiOH 2N (3 ml), y se agitaron durante 20 minutos. El THF se eliminó a vacío, y se añadió agua (20 ml) al residuo acuoso. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (0,128 g, 62% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 143ºC (baño) durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (0,128 g, 0,407 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,245 g, 1,22 mmoles) en n-BuOH (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, 30-80% de CH_3CN/agua gradiente; 30 CV) para dar un sólido. El sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (66 mg, 32% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,78 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,25(s, 1H), 8,18-8,07 (m, 3H), 3,49-3,31 (4H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,55-2,42 (m, 1H), 1,28 (s, 9H); LCMS (APCI+) *m/z* 394 (M+H)+.

Ejemplo 28



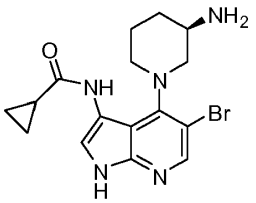
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,200 g, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido pirazin-2-carboxílico (0,227 g, 1,83 mmoles), BOP-Cl (0,465 g, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió LiOH 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante otros 10 minutos y después se vertió en agua. La mezcla se filtró entonces, se lavó con DCM, y después se lavó con 10:1 DCM:MeOH y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (0,180 g, 61% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (0,180 g, 0,536 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,322 g, 1,61 mmoles) en n-BuOH (2 ml) y se calentaron hasta 155ºC en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (5 hasta 95% de ACN en agua, sistema Gilson) para dar el producto, (R)-1-(5-bromo-3-(pirazin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,105 g, 38% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(pirazin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,060 g, 0,12 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (0 hasta 50% de ACN en agua, sistema Gilson). El producto resultante se disolvió entonces en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (0,019 g, 33% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,69 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,49-1,47 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 416, 418 (M+H)+.

Ejemplo 29



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

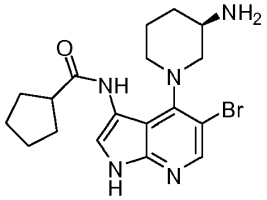
Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles) en piridina (5 ml) a 0ºC se trató gota a gota con cloruro de ciclopropanocarbonilo (118,3 µl, 1,304 mmoles). La mezcla se agitó a 0ºC durante 60 minutos, y después la piridina se eliminó a vacío. El residuo obtenido se disolvió en THF (10 ml), y se trató con hidróxido de litio hidratado (109,5 mg, 2,61 mmoles) en agua (1 ml). Después de 30 minutos, el THF se eliminó a presión reducida, y se añadió agua (5 ml) al residuo. El sólido formado se filtró, se lavó con más agua y se

secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (165 mg, 64% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,03 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 0,783 (d, 4H); LCMS (APCI+) *m/z* 298, 300 (M+H)+, tiempo de retención = 2,71 min. (Método 2).

Etapa B: Se procesaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropano-carboxamida (160 mg, 0,537 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (537 mg, 2,68 mmoles) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa J. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-80% de CH_3CN/agua; 25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropano-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 47% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,57 (d, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,77 (d, 4H); LCMS (APCI+) *m/z* 478, 480 (M+H)+, tiempo de retención = 3,59 minutos (Método 2).

Etapa C: Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (110 mg, 0,230 mmoles) en TFA (5 ml), y el TFA se eliminó a vacío. El residuo oleoso obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml), y se añadió HCl 2M en Et_2O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido formado se filtró y se trituró con CH_3CN para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropano-carboxamida (70 mg, 67% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,82 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,26 (br s, 3H), 8,22 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,46-3,40 (m, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,83-0,81 (m, 4H); LCMS (APCI+) *m/z* 378,8, 379,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,18 minutos (Método 2).

Ejemplo 30



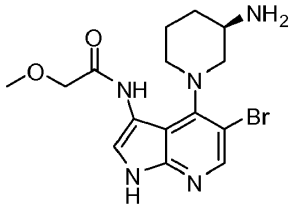
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida

Etapa A: Se procesaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) y cloruro de ciclopentanocarbonilo (173 mg, 1,30 mmoles) como se describe en el Ejemplo 29, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (210 mg, 74% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (br s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,57-1,53 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 326, 327,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,18 minutos (Método 2).

Etapa B: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (205 mg, 0,629 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (629 mg, 3,14 mmoles), y se agitó a 160ºC durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 X 10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-80% de CH_3CN/agua; 25 CV) para producir un sólido, que se cristalizó en CH_3CN para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 22% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,56 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,78-1,70 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 407,9 [(M-Boc)+H]+, tiempo de retención = 4,03 minutos (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (65 mg, 0,13 mmoles) en TFA puro (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El TFA se eliminó entonces a vacío, y el residuo se evaporó en CH_2Cl_2 (10 ml). El residuo oleoso obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y se trató con HCl 2M en Et_2O. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el sólido formado se filtró, se lavó con más Et_2O, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (38 mg, 62% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 406,0, 408,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,42 minutos (Método 2).

Ejemplo 31



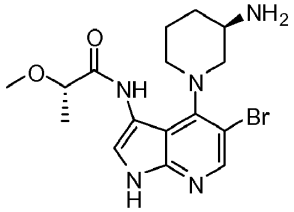
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: Se añadieron ácido 2-metoxiacético (313 mg, 3,5 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,5 mmoles) y trietilamina (880 mg, 8,7 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,7 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en DCM (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió LiOH acuoso 3M (4 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM (200 ml), y después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. Se aisló N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (236 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,3 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (199 mg, 1,0 mmoles) en n-BuOH (4 ml) a 160ºC durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (51 mg, 32% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en TFA (3 ml) durante 30 minutos, y después la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 12M, gradiente de 0-50% de CH_3CN/agua; 20 CV) para producir un sólido. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y se añadió gota a gota a una disolución dioxánica 4N de HCl. El sólido resultante se recogió, se enjuagó con DCM y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (22 mg, 55%) como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,78 (d, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 365, 382 (M)+, tiempo de retención = 1,89 minutos (Método 1).

Ejemplo 32



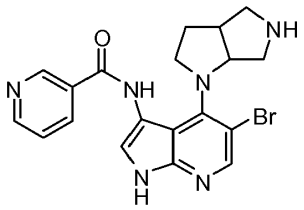
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Se añadieron ácido (S)-2-metoxipropanoico (181 mg, 1,74 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (443 mg, 1,74 mmoles) y trietilamina (440 mg, 4,35 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en DCM (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió LiOH acuoso 3M (4 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM (200 ml), y después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 20-100% de CH_3CN/agua; 20 CV) para producir (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (131 mg, 48% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron hasta 160ºC durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxi-propanamida (120 mg, 0,38 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (228 mg, 1,14 mmoles) en n-BuOH (4 ml). Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (84 mg, 45% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (84 mg, 0,17 mmoles) en TFA (3 ml) durante 30 minutos, y después la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y después se añadió gota a gota a una disolución dioxánica 4N de HCl. El sólido resultante se recogió y se enjuagó con DCM, y se secó a alto vacío para producir hidrocloruro de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxi-propanamida (51 mg, 76% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,40 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,41 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 379, 396 (M)+, tiempo de retención = 1,95 minutos (Método 1).

Ejemplo 33

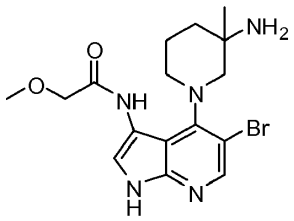


N-(5-Bromo-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se calentaron hasta 160ºC durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I) y hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,9 mmoles) en n-BuOH (4 ml). Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido.

Etapa B: Se agitó 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,16 mmoles) en TFA (3 ml) durante 30 minutos, y después la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y después se añadió gota a gota a una disolución dioxánica 4N de HCl. El sólido resultante se recogió, se enjuagó con DCM y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de N-(5-bromo-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (28 mg, 41% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,15 (d, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 427 (M)+, tiempo de retención = 1,99 minutos (Método 1).

Ejemplo 34



N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: Se añadió cloroformiato de bencilo (4,5 ml, 31,7 mmoles) a 0ºC a piperidin-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 30,2 mmoles) y K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmoles) en THF:agua 1:1 (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió después éter (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para dar piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (7,60 g 86% de rendimiento) como un aceite.

Etapa B: Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (12,9 ml, 12,9 mmoles, disolución 1M en THF) a -78ºC a piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (3,0 g, 10,3 mmoles) en THF (20 ml), y la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadió MeI (0,867 ml, 13,9 mmoles), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con éter, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para dar 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (3,1 g, 98% de rendimiento) como un aceite.

Etapa C: Se añadió LiOH (15,0 ml, 30,1 mmoles) a 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo (3,0 g, 10,0 mmoles) en etanol (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 86ºC durante 1 hora. El etanol se eliminó, y se añadió éter (30 ml). La capa acuosa se separó, y se acidificó con hidrogenosulfato de potasio saturado hasta un pH de alrededor de 3 a alrededor de 4, se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, se aisló ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpiperidin-3-carboxílico (2,6 g, 92% de rendimiento) como un aceite.

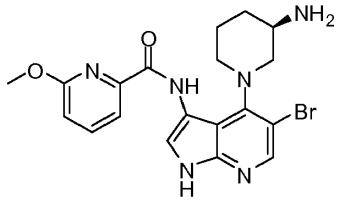
Etapa D: Se añadió difenilfosforil azida ("DPPA"; 2,4 ml, 11,1 mmoles) a ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpiperidin-3-carboxílico (2,5 g, 9,2 mmoles) y TEA (1,5 ml, 11,1 mmoles) en t-BuOH (17,7 ml, 184,6 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, y después se transfirió a un tubo herméticamente cerrado y se calentó a 126ºC durante 3 días. El disolvente se eliminó, y después se añadieron éter (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para dar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 43% de rendimiento) como un sólido.

Etapa E: Se agitaron bajo una atmósfera de H_2 (1 atm.) durante 1 hora 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 4,0 mmoles) y Pd al 10%/C (0,21 g, 0,2 mmoles) en MeOH (20 ml). El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,62 g, 72% de rendimiento) como un sólido.

Etapa F: Se calentaron hasta 160ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,331 mmoles, Ejemplo 31, Etapa A) y 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (213 mg, 0,993 mmoles) en n-BuOH (4 ml). Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua; 30 CV) para producir N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (65 mg, 49% de rendimiento) como un sólido y 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (32 mg, 19 % de rendimiento) como un aceite.

Etapa G: Se disolvió N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (65 mg, 0,16 mmoles) en una cantidad mínima de metanol, y después se añadió a una disolución agitada de HCl 4N en dioxano. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (36 mg, 55% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,90 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (br s, 2H), 6,30 (br s, 3H), 4,11 (q, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 379, 396 (M)+, tiempo de retención = 1,90 minutos (Método 1).

Ejemplo 35



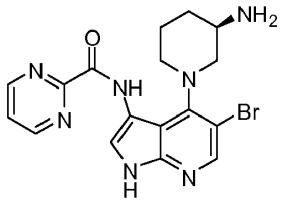
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida

Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con ácido 6-metoxipicolínico (160 mg, 1,04 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmoles) y trietilamina (440 mg, 4,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió LiOH acuoso 2M (3 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se añadió agua (10 ml). El sólido, que se separó, se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). La torta del filtro se secó para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida (229 mg, 72% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,17 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7 96 (dd, 1H), 7,92 (dd. 1H), 7,74 (dd. 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m*/z 365, 366,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,75 minutos (Método 2).

Etapa B: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida (228 mg, 0,624 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (375 mg, 1,87 mmoles) y se agitó a 160ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-85% de CH_3CN/agua; 25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(6-metoxipicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (91,5 mg, 27% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 445,1, 447,1, 454,1 (M+H)+, tiempo de retención = 4,03 minutos (Método 2).

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(6-metoxipicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,17 mmoles) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 45 minutos, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en un mínimo de metanol, y se añadió HCl 2N en éter. El precipitado formado se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)6-metoxipicolinamida (27 mg, 29% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,86 (s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 8,34 (br s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 428, 445, 447,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,61 minutos (Método 2).

Ejemplo 36



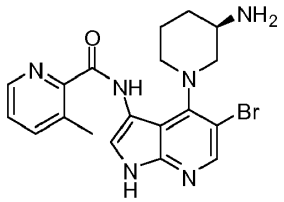
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida

Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con ácido pirimidin-2-carboxílico (129 mg, 1,04 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmoles) y trietilamina (440 mg, 4,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se añadió agua (10 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. El sólido que se separó se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). La torta del filtro se secó para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (110 mg, 38% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,21 (br s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,06 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (t, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 335,9, 337,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,70 minutos (Método 2).

Etapa B: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (110 mg, 0,328 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (197 mg, 0,982 mmoles), y se agitó a 160ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-85% de CH_3CN/agua; 25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(pirimidin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (67,6 mg, 40% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 416, 418 (M+H)+, tiempo de retención = 3,40 minutos (Método 2).

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(pirimidin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (67 mg, 0,13 mmoles) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 45 minutos, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en un mínimo de metanol, y se añadió HCl 2N en éter. El precipitado formado se filtró y se secó a alto vacío para producir sal del hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (10 mg, 16% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,87 (s, 1H), 11,38 (br s, 1H), 9,14 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 399, 416,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,25 minutos (Método 2).

Ejemplo 37



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida

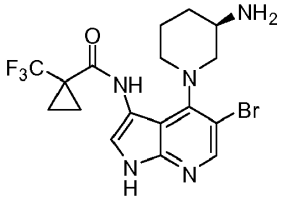
Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con ácido 3-metilpicolínico (143 mg, 1,04 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmoles) y trietilamina (440 mg, 4,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró para eliminar el producto, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se agitó en THF anhidro (10 ml), se trató con una disolución de LiOH 2M (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó a vacío, y se añadió después agua (10 ml). La reacción se agitó

durante 1 hora. El sólido, que se separó, se filtró y se lavó con agua y con CH_2Cl_2 (10 ml). Las tortas del filtro combinadas se secaron para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (197 mg, 65% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,13 (br s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7 87 (d, 1H), 7 84 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H) 2,67 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 349,1, 351 (M+H)+, tiempo de retención = 3,42 minutos (Método 3).

Etapa B: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (197 mg, 0,566 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (453 mg, 2,263 mmoles), y se agitó a 160ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-85% de CH_3CN/agua; 25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-metilpicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (83,8 mg, 28% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 429,1, 431,1, 531,1 (M+H)+, tiempo de retención = 4,32 minutos (Método 2).

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(3-metilpicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (83 mg, 0,16 mmoles) en TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, C-18 12M columna, gradiente de 3-65% de CH_3CN/agua; 14 CV). El residuo se disolvió en un mínimo de metanol, y se añadió HCl 2N en éter. El precipitado formado se filtró y se secó a alto vacío, hidrocloruro de para producir (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (65,9 mg, 78% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,85 (s, 1H), 11,38 (br s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,38 (br s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,08-2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H) 1,64-1,48 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 412, 429 (M+H)+, tiempo de retención = 2,66 minutos (Método 2).

Ejemplo 38



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

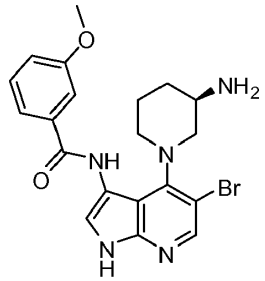
Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (161 mg, 1,04 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmoles) y trietilamina (440 mg, 4,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se agitó en THF anhidro (10 ml), se trató con una disolución de LiOH 2M (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó a vacío, y después se añadió agua (10 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. El sólido, que se separó, se filtró y se lavó con agua y con CH_2Cl_2 (10 ml). La torta del filtro se secó para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (229,5 mg, 72% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,15 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 366, 368 (M+H)+, tiempo de retención = 3,32 minutos (Método 3).

Etapa B: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluorometil) ciclopropanocarboxamida (229 mg, 0,627 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (505 mg, 2,507 mmoles), y se agitó a 160ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-85% de CH_3CN/agua; 25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (65 mg, 19% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 429,1, 446,1, 492,1, 548,1 (M+H)+, tiempo de retención = 3,79 minutos (Método 3).

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (65 mg, 0,12 mmoles) en TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, C-18 12M columna, gradiente de 3-65% de CH_3CN/agua; 14 CV). El residuo obtenido se disolvió en un mínimo de metanol, y se añadió HCl 2N en éter. El precipitado formado se filtró y se secó a alto vacío, para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-

(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (58 mg, 94% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,97 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,50-3,22 (m, 4H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,76-1,46 (m, 4H), 1,36-1,44 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 429,2, 446,1, 448,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,07 minutos (Método 3).

Ejemplo 39



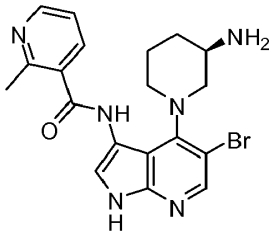
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,09 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), cloruro de 3-metoxibenzoílo (389 mg, 2,28 mmoles), y trietilamina (757 µl, 5,43 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió LiOH 3M (3ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, y después se vertió en agua. La mezcla se filtró entonces y se lavó con DCM y con agua para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida sólida (219 mg, 55% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (215 mg, 0,590 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (414 mg, 2,07 mmoles) en n-BuOH (5 ml) y se calentaron hasta 155ºC durante 72 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, gradiente de 5-90% de CH_3CN/agua) para dar (R)-1-(5-bromo-3-(3-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (238 mg, 74% de rendimiento).

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(3-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (238 mg, 0,437 mmoles) en TFA (2 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, 0-50% de CH_3CN/agua con 0,1% de TFA) para proporcionar la sal de TFA, que se volvió a disolver en MeOH al 10% en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2M en éter. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (96 mg, 42% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,30-3,05 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 447,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,36 minutos (Método 2).

Ejemplo 40



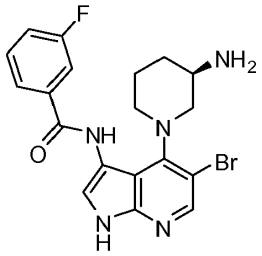
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-metilnicotínico (250 mg, 1,83 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (465 mg, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió LiOH 3M (5 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos, y después se vertió en agua. La mezcla se filtró entonces y se lavó con agua y con DCM. El sólido filtrado se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida (254 mg, 84% de rendimiento).

Etapa B: Se preparó (R)-1-(5-bromo-3-(2-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (190 mg, 49,3% de rendimiento) según el Ejemplo 39, Etapa B, a partir de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida (254 mg, 0,727 mmoles). La reacción se calentó durante 48 horas en lugar de 72 horas.

Etapa C: Se añadió HCl 4N en dioxano (3 ml) a (R)-1-(5-bromo-3-(2-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (190 mg, 0,359 mmoles) en DCM (3 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, gradiente de 5-90% de CH_3CN/agua). El compuesto se purificó de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, gradiente de 5-80% de CH_3CN/agua). Después, el compuesto se purificó de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, 0-50% de CH_3CN/agua con 0,1% TFA) para proporcionar la sal de TFA, que se volvió a disolver en MeOH al 10% en DCM y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2N en éter. El precipitado resultante se filtró y se secó, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metil-nicotinamida (52,1 mg, 26% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,66 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,47 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 431,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,18 minutos (Método 2).

Ejemplo 41



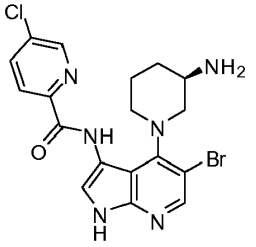
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 3-fluorobenzoico (256 mg, 1,83 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (465 mg, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió LiOH 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos y después se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo varias veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida.

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida (306 mg, 0,869 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (522 mg, 2,61 mmoles) en n-BuOH (5ml), y se calentaron hasta 155ºC durante 42 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, gradiente de 5-80% de CH_3CN/agua) para dar (R)-1-(5-bromo-3-(3-fluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 27% de rendimiento).

Etapa C: Se preparó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida (41,2 mg, 35% de rendimiento) según el Ejemplo 39, Etapa C, a partir de (R)-1-(5-bromo-3-(3-fluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 0,235 mmoles). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,27 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 432,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,34 minutos (Método 2).

Ejemplo 42



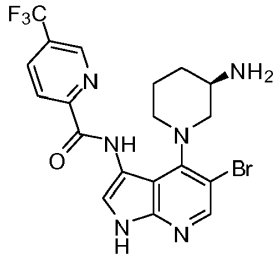
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida

Etapa A: Se añadió TEA (0,61 ml, 4,35 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 5-cloropicolínico (160 mg, 1,04 mmoles) y BOP-Cl (332 mg, 1,30 mmoles) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de LiOH (2 N, 3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió agua (10 ml). El sólido formado se recogió

mediante filtración, se lavó con DCM (10 ml), y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (240 mg, 73% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 148ºC (baño) durante 40 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (240 mg, 0,64 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (380 mg, 1,91 mmoles) y DIEA (0,17 ml, 0,95 mmoles) en n-BuOH (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 30-75% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (50 mg, 14% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 3,59 (m,1 H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40-1,48 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 451 (M+H)+.

Ejemplo 43

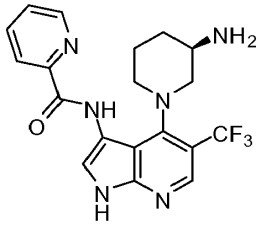


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida

Etapa A: Se añadió TEA (0,61 ml, 4,35 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 5-(trifluorometil)picolínico (200 mg, 1,04 mmoles) y BOP-Cl (330 mg, 1,30 mmoles) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de LiOH (3 ml, 2N). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió agua (10 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con DCM (10 ml), y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (195 mg, 55% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 148ºC (baño) durante 18 horas y a 160ºC durante 5 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (195 mg, 0,48 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (290 mg, 1,45 mmoles) y DIEA (0,17 ml, 0,97 mmoles) en N-metilpirrolidona ("NMP"; 2 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 45-85% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (24 mg, 8% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,77 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,59 (m,1 H), 3,48 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,53 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 483 (M+H)+.

Ejemplo 44



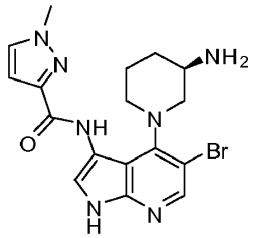
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida

Etapa A: Se añadió hidrocloruro de cloruro de picolinoílo (270 mg, 1,53 mmoles) a 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (240 mg, 1,02 mmoles, Ejemplo 11, etapa G) en piridina (5 ml). La reacción se agitó a 0ºC durante 10 minutos, y después la piridina se eliminó. Se añadieron THF (5 ml) y LiOH 2N (3 ml), y se agitaron durante 20 minutos. El THF se eliminó, y se añadió agua (20 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración y

se secó para dar N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (280 mg, 79% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 156ºC (baño) durante 10 horas N-(4-Cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (280 mg, 0,81 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (490 mg, 2,42 mmoles) y DIEA (0,28 ml, 1,61 mmoles) en NMP (2 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml), la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 40-80% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (195 mg, 47% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,40 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,42 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 405 (M+H)+.

Ejemplo 45

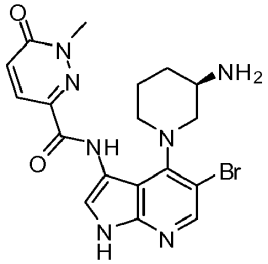


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Se añadió TEA (1,21 ml, 8,69 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (260 mg, 2,09 mmoles) y BOP-Cl (60 mg, 2,61 mmoles) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de LiOH (3 ml, 2N). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió agua (10 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con DCM (5 ml), y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (30 mg, 66% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 156ºC (baño) durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,190 g, 0,56 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,34 g, 1,69 mmoles) y DIEA (0,2 ml, 1,12 mmoles) en NMP (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 30-70% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,0096 g, 3% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (m,1 H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 418 (M+H)+.

Ejemplo 46



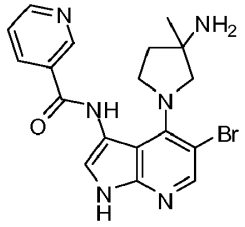
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

Etapa A: Se añadió TEA (0,61 ml, 4,35 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (0,16 g, 1,04 mmoles) y BOP-Cl (0,29 g, 1,13 mmoles) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y

después se añadió una disolución de LiOH (3 ml, 2N). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió agua (10 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con DCM (5 ml), y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (0,223 g, 70% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 156ºC (baño) durante 18 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (0,223 g, 0,61 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,366 g, 1,83 mmoles) y DIEA (0,21 ml, 1,22 mmoles) en NMP (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 30-70% de CH_3CN/agua; 30 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (0,022 g, 6% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,41 (m,1 H), 3,36 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 446 (M+H)+.

Ejemplo 47



N-(4-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se añadió cloroformiato de bencilo (3,57 ml, 25,36 mmoles) a 0ºC a hidrocloruro de pirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 24,15 mmoles) y K_2CO_3 (6,68 g, 48,3 mmoles) en THF:agua (100 ml, 1:1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió éter (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 3:1) para dar pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (3,45 g, 54% de rendimiento) como un aceite.

Etapa B: Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (16,4 ml, 16,4 mmoles) a pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (3,45 g, 13,1 mmoles) en THF (20 ml) a -78ºC, y la reacción se agitó a -78ºC durante 20 minutos. Se añadió MeI (1,10 ml, 17,7 mmoles), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (20 ml), se extrajo con éter, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 4:1) para dar 3-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (2,72 g, 75% de rendimiento) como un aceite.

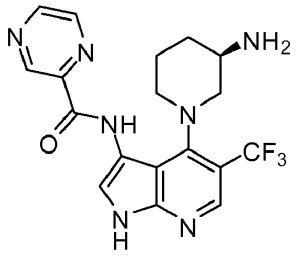
Etapa C: Se añadió 3-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-metilo (2,72 g, 9,81 mmoles) en etanol (15 ml) a una disolución 3M de LiOH (14,7 ml, 29,4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 78ºC (baño) durante 1 hora. El etanol se eliminó, y se añadió éter (30 ml). La capa acuosa se separó y se acidificó con hidrogenosulfato de potasio saturado hasta un pH de alrededor de 3 a alrededor de 4, se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, se aisló ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (2,56 g, 99% de rendimiento) como un aceite.

Etapa D: Se añadió DPPA (2,52 ml, 11,67 mmoles) a ácido 1-(benciloxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (2,56 g, 9,72 mmoles) y TEA (1,63 ml, 11,7 mmoles) en t-BuOH (27,9 ml, 291,7 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y después se transfirió a un tubo herméticamente cerrado, y se calentó a 100ºC (baño) durante 24 horas. El disolvente se eliminó, y se añadieron éter (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 5:1) para dar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 61% de rendimiento) como un aceite.

Etapa E: Se agitaron bajo 1 atmósfera de H_2 durante 1 hora 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 5,98 mmoles) y Pd al 10%/C (0,32 g, 0,30 mmoles) en MeOH (20 ml). El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar 3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,15 g, 96%) como un sólido.

Etapa F: Se agitaron a 156ºC (baño) durante 6 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,085 g, 0,254 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I), 3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,152 g, 0,76 mmoles) y DIEA (0,08 ml, 0,5 mmoles) en n-BuOH (2 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua; 25 CV) para dar un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de N-(4-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,072 g, 54% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,16 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,80-3,94 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,23 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 415 (M+H)+.

Ejemplo 48



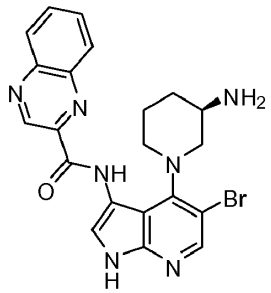
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalin-2-carboxamida

Etapa A: Se colocaron 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,200 g, 0,849 mmoles, Ejemplo 11, Etapa G) y ácido pirazin-2-carboxílico (0,221 g, 1,78 mmoles) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió BOP-Cl (0,454 g, 1,78 mmoles), seguido de la adición de trietilamina (0,592 ml, 4,24 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la reacción se filtró. El sólido resultante se suspendió con DCM:MeOH 10:1, y se filtró para dar N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida sólida (0,23 g, 79% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (0,230 g, 0,673 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,404 g, 2,02 mmoles) en n-BuOH (3 ml), y se calentaron hasta 155ºC durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 5-75% de CH_3CN/agua; 25 CV) para dar (R)-1-(3-(pirazin-2-carboxamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,120 g, 35% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(3-(pirazin-2-carboxamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,120 g, 0,237 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró entonces hasta sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 0-50% de CH_3CN/agua; 25 CV). El producto purificado se disolvió entonces en DCM (con un mínimo de MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se secó, y se recogió, para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (0,071 g, 62% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,84 (s, 1H), 8,59-8,59 (m, 1H), 8,52-8,52 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 406 (M+H)+.

Ejemplo 49



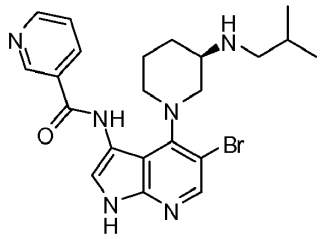
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalin-2-carboxamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,160 g, 0,696 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido quinoxalin-2-carboxílico (0,254 g, 1,46 mmoles), BOP-Cl (0,372 g, 1,46 mmoles), y trietilamina (0,352 g, 3,48 mmoles) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitaron durante 15 horas. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la reacción se filtró. El sólido resultante se suspendió con DCM:MeOH 10:1, y se filtró para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalin-2-carboxamida sólida (0,240 g, 89% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalin-2-carboxamida (0,240 g, 0,621 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,373 g, 1,86 mmoles) en n-BuOH (3 ml), y se calentaron hasta 155ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de 5:75 de agua:ACN, sistema Gilson) para dar (R)-1-(5-bromo-3-(quinoxalin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,040 g, 11% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(quinoxalin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,040 g, 0,071 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua, sistema Gilson). El producto purificado se disolvió entonces en DCM (con un mínimo de MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se secó, y se recogió, para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalin-2-carboxamida (0,007 g, 18% de rendimiento). LCMS (APCI+) *m/z* 466, 468 (M)+ (Método 2).

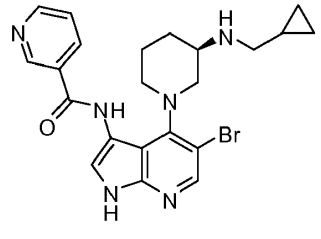
Ejemplo 50



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(isobutilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se colocaron hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,075 g, 0,14 mmoles, Ejemplo 1A), DIEA (0,100 ml, 0,57 mmoles; d 0,742) y ortoformiato de trimetilo (0,32 ml, 2,9 mmoles) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió isobutiraldehído (0,026 ml, 0,29 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió $NaBH_4$ (0,014 g, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50% de acetonitrilo ("ACN") en agua, sistema Gilson). El producto purificado se disolvió entonces en DCM (con un mínimo de MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se secó, y se recogió, para dar hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(isobutilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, 60% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,16-9,16 (m, 1H), 8,83-8,82 (m, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,22-3,17 (m,1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H), 0,80-0,78 (m, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 471, 473 (M+H)+.

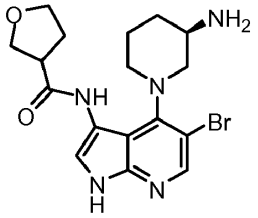
Ejemplo 51



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se colocaron hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,075 g, 0,14 mmoles, Ejemplo 1A), ortoformiato de trimetilo (0,32 ml, 2,9 mmoles), y DIEA (0,100 ml, 0,57 mmoles; d 0,742) en MeOH (3 ml). Después se añadió ciclopropanocarbaldehído (0,022 ml, 0,29 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió $NaBH_4$ (0,014 g, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua, sistema Gilson). El producto purificado se disolvió entonces en DCM (con un mínimo de MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se secó, y se recogió, para dar sal del hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, 60% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,98-8,98 (m, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,21-1,17 (m, 1H), 0,74-0,68 (m, 1H), 0,36-0,32 (m, 2H), 0,05-0,00 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 469, 471 (M+H)+.

Ejemplo 52



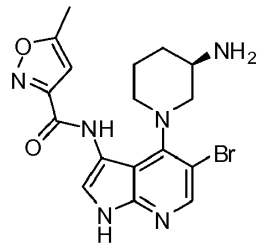
N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-3-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico (202 mg, 1,74 mmoles) y trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmoles). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (10 ml), y se trató con hidróxido de litio hidratado (109 mg, 2,61 mmoles) en agua (1 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró a vacío, y se añadió agua (5 ml) al residuo. El sólido formado se filtró, se lavó con más agua, y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-3-carboxamida (210 mg, 74% de rendimiento) como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,07 (br s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,81-3,68 (m, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 327,9, 329,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,44 min. (Método 2).

Etapa B: Una disolución de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-3-carboxamida (205 mg, 0,625 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (626 mg, 3,12 mmoles), y se agitó a 160ºC durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente se eliminó entonces a vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), y se lavó con agua (1 X 10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C-18 (25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 7-80% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (3R)-1-(5-bromo-3-(tetrahidrofurano-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (65 mg, 20% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,65 (s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); LCMS (APCI+) *m/z* 508,1, 510 (M+H)+, tiempo de retención = 3,42 minutos (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (3R)-1-(5-bromo-3-(tetrahidrofurano-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (57 mg, 0,11 mmoles) en TFA puro (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo oleoso se disolvió en unas pocas gotas de CH_2Cl_2, y se trató con HCl 2M en Et_2O (3 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con más Et_2O, y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (Biotage C-18, 12M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con gradiente de 5%-60% de CH_3CN/agua. El producto aislado se disolvió en pocas gotas de MeOH al 10%/CH_2Cl_2, y se trató con HCl 2M en Et_2O (4 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con más Et_2O (2 X 2 ml) seguido de CH_3CN (1 ml), y se secó, para proporcionar hidrocloruro de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-3-carboxamida (20 mg, 37% de rendimiento) como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,84 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,24 (br s, 4H), 7,57 (s, 1H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 408, 410 (M+H)+, tiempo de retención = 1,99 minutos (Método 2).

Ejemplo 53



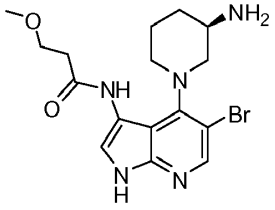
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (221 mg, 1,74 mmoles) y trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se añadieron más BOP-Cl (81 mg, 0,87 mmoles) y ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (110 mg, 0,87 mmoles). La mezcla se agitó durante otras 48 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió LiOH 2M (3 ml) a la mezcla, y se agitó durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó a vacío, y se añadieron agua:CH_2Cl_2 (11 ml; 10:1) al residuo acuoso. El sólido formado se filtró, se lavó con más agua, y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (210 mg, 71% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,12 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,33 9d, 1H), 7,58 (s, 1H), 2,45 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 338,9, 340,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,16 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (200 mg, 0,590 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (591 mg, 2,95 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se agitó a 150ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo líquido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (Biotage C-18 Flash 25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua (24 CV). El producto aislado se cristalizó en MeOH/CH_3CN para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 13% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 519, 521 (M+H)+, tiempo de retención = 4,08 minutos (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (38 mg, 0,073 mmoles) en TFA puro (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en unas pocas gotas de CH_2Cl_2, y se trató con HCl 2M en Et_2O (2 ml). El sólido aislado se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (Biotage C-18, 12M+) en una unidad SP4 eluyendo, con un gradiente de 4-60% de CH_3CN/agua (14 CV). El residuo se disolvió en unas pocas gotas de CH_2Cl_2, y se añadió HCl 2M en Et_2O (2 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con más Et_2O, y se secó a alto vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (11 mg, 28% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,95 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (br s, 3H), 7,97 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H); LCMS 402 (APCI+) *m/z* (M+H)+, tiempo de retención = 2,49 minutos (Método 2).

Ejemplo 54

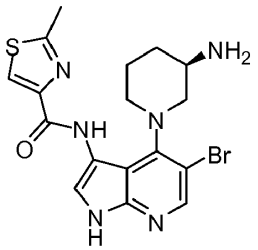


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 3-metoxipropanoico (204,2 µl, 2,174 mmoles) y trietilamina (605,9 µl, 4,347 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con BOP-Cl (202,7 mg, 2,174 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se añadió LiOH 2M·H_2O en agua (3 ml), y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (3 X 2 ml), y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (115 mg, 42% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,05 (br s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,58 (t, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 317,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,57 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (110 mg, 0,348 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (279 mg, 1,39 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se agitó a 160ºC durante 24 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con salmuera (1 X 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (columna Biotage 25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con gradiente de 10-85% de CH_3CN (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido. Este material se disolvió en TFA (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El TFA se eliminó entonces a vacío, y el residuo se disolvió en unas pocas gotas de metanol, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (columna Biotage C-18, 12M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con gradiente de 1-50% de CH_3CN/agua (14 CV). El producto aislado se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml), y se añadió HCl 2M en éter (2 ml). El sólido se disolvió en MeOH, se evaporó en CH_2Cl_2 (3 X 2 ml), y se secó a alto vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (28 mg, 20% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,80 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,23 (br s, 4H), 7,57 (br s, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 396, 398 (M+H)+, tiempo de retención= 2,09 minutos (Método 2).

Ejemplo 55

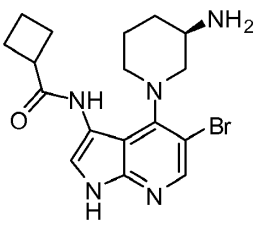


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (311 mg, 2,17 mmoles), y trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmoles). Después de 1 hora, el sólido formado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3 X 4 ml), para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (210 mg, 68% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,14 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,77 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 354,9, 356,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,39 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (200 mg, 0,563 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (338 mg, 1,69 mmoles) en n-BuOH se agitó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente. Después de 18 horas, se añadió más (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (113 mg, 0,563 mmoles) a la mezcla, y el calentamiento a 160ºC se continuó durante otras 18 horas. La mezcla se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (columna Biotage Flash 25 M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 10-85% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(2-metiltiazol-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Este material se disolvió en TFA puro (3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo oleoso se disolvió en unas pocas gotas de metanol, y se trató con HCl 2M en éter. El precipitado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en unas pocas gotas de metanol, y se añadió CH_3CN. El precipitado formado se filtró, y se secó a alto vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (25 mg, 10% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,87 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 3,85-3,24 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 435,0, 437,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,54 minutos (Método 2).

Ejemplo 56

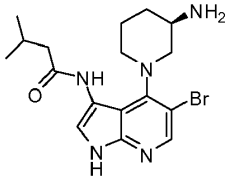


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido ciclobutanocarboxílico (218 mg, 2,17 mmoles) y trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla de reacción se trató entonces con LiOH 2M·H_2O (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido formado se filtró, se lavó con más agua, y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (193 mg, 71% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (br s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 311,9, 314,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,96 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (188 mg, 0,602 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (362 mg, 1,81 mmoles), y trietilamina (168 µl, 1,20 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se agitó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (2 X 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo líquido se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (Biotage 25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 12-85% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(ciclobutanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 30% de rendimiento) como un sólido. Este material se disolvió en TFA puro (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo oleoso se disolvió en unas pocas gotas de CH_2Cl_2, y se trató con HCl 2M en éter. El sólido formado se cristalizó en MeOH y CH_3CN para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (65 mg, 79% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,29 (br s, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 392, 394 (M+H)+, tiempo de retención = 2,28 minutos (Método 2).

Ejemplo 57



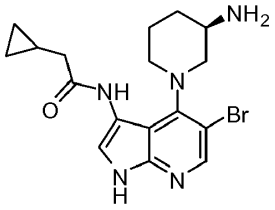
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 3-metilbutanoico (ácido isovalérico) (222 mg, 2,17 mmoles) y trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 56, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (182 mg, 67% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 0,96 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 314, 316 (M+H)+, tiempo de retención = 3,02 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (177 mg, 0,563 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (339 mg, 1,69 mmoles), y trietilamina (157 µl, 1,13 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se procesó como en el Ejemplo 56, Etapa B, y el bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (Biotage 25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 15-85% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (109 mg, 39% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 494, 496 (M+H)+, tiempo de retención = 3,92 minutos (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (97 mg, 0,20 mmoles) en TFA puro (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El TFA se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en pocas gotas de metanol, y se trató con HCl 2M en éter (2 ml). El precipitado resultante se concentró a vacío, y el residuo oleoso obtenido se evaporó en CH_3CN (3 X 5 ml). El residuo obtenido se trituró con CH_3CN. El sólido resultante se filtró, se lavó con más CH_3CN, y se secó a alto vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (89 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,24 (br s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 1H), 0,92 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 394, 396 (M+H)+, tiempo de retención = 2,26 minutos (Método 2).

Ejemplo 58



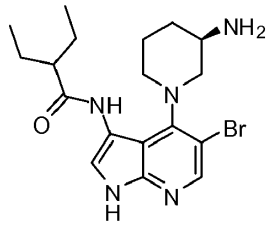
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-ciclopropilacético (218 mg, 2,17 mmoles), trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles), y BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Después se añadió LiOH 2M·H_2O (3 ml), y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó entonces con CH_2Cl_2 (50 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (204 mg, 75% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,24 (d, 2H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,24-0,20 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* (M+H)+, tiempo de retención = 2,92 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (204 mg, 0,654 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (393 mg, 1,96 mmoles), y trietilamina (182 µl, 1,31 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se procesó como en el Ejemplo 56. El bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (Biotage 25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 15-85% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (85 mg, 26% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 492, 494 (M+H)+, tiempo de retención = 3,75 min. (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,16 mmoles) en TFA puro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El TFA se eliminó entonces a vacío. El residuo oleoso obtenido se disolvió en pocas gotas de CH_2Cl_0, y se trató con HCl 2M en éter (2 ml). El sólido formado se filtró, y se lavó con más CH_2Cl_2 (3 X 3 ml). Este material se disolvió en MeOH (0,5 ml), y se añadió CH_3CN hasta que la mezcla se volvió turbia. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró, se lavó con más CH_3CN (2 X 2 ml), y se secó en primer lugar bajo una corriente de nitrógeno y después a alto vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (32 mg, 42% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (br s, 3H), 7,54 (s, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 2H), 0,24-0,21 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 392,1, 394 (M+H)+, tiempo de retención = 2,23 minutos (Método 2).

Ejemplo 59



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida

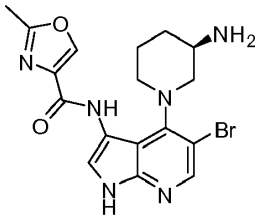
Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en piridina a 0ºC se trató gota a gota con cloruro de 2-etilbutanoílo (176 mg, 1,30 mmoles). Después de 7 horas, se añadió LiOH 2M (5 ml) a la mezcla, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió agua (25 ml), y el sólido formado se filtró, se lavó con agua (3 X 5 ml), y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (235 mg, 82% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,06 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 0,90 (t, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 328, 330 (M+H)+, tiempo de retención = 3,20 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (225 mg, 0,686 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (412 mg, 2,06 mmoles), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (239 µl, 1,37 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se purgó bajo N_2, y se agitó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 16

horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío, y el residuo líquido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 15-90% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(2-etilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (201 mg, 58% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 508, 510 (M+H)+, tiempo de retención = 4,15 minutos (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(2-etilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (170 mg, 0,334 mmoles) en TFA puro (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El TFA se eliminó entonces a vacío, y el residuo oleoso se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con HCl 2M en Et_2O. La suspensión resultante se concentró a vacío, y se evaporó en CH_3CN (3 X 5 ml). El residuo sólido obtenido se trituró con CH_3CN, se filtró, se lavó con más CH_3CN, y se secó a alto vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (125 mg, 78% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,35 (br s, 3H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 3H), 0,93-0,88 (m, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 408, 410 (M+H)+, tiempo de retención = 2,33 minutos (Método 2).

Ejemplo 60

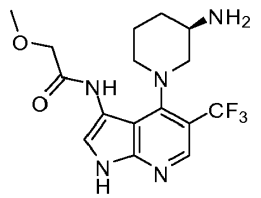


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (276 mg, 2,17 mmoles), trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles), y BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se añadió LiOH 2M·H_2O (3 ml), y después de 30 minutos se añadió agua (10 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con agua (2 X 5 ml), y se secó para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (165 mg, 56% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,15 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 338,9, 341,0(M+H)+, tiempo de retención = 3,21 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (160 mg, 0,472 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (378 mg, 1,89 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se agitó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (Biotage Flash 25 M+) en una unidad SP4, eluyendo con gradiente de 10-85% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(2-metiloxazol-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido. Este material se trató con TFA puro (3 ml), y después de 30 minutos, la mezcla se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en pocas gotas de CH_2Cl_2, y se trató con HCl 2M en éter (3 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con más Et_2O, y se secó a alto vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (23 mg, 12% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,85 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (br s, 3H), 8,02 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 419, 421 (M+H)+, tiempo de retención = 2,44 minutos (Método 2).

Ejemplo 61



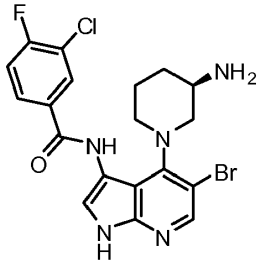
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: Se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (0,074 ml, 0,76 mmoles) a una disolución de 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 0,51 mmoles, Ejemplo 12, Etapas A-G) en piridina (5 ml) a 0ºC. La reacción

se agitó a 0ºC durante 10 minutos, y la piridina se eliminó a vacío. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml), se trató con LiOH 2N (3 ml), y se agitó durante 20 minutos. El THF se eliminó entonces a presión reducida, y la suspensión acuosa obtenida se extrajo con agua (20 ml) y con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío, para proporcionar N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (154 mg, 98% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Una mezcla de N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (154 mg, 0,501 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (301 mg, 1,50 mmoles) y DIEA (0,17 ml, 1,00 mmoles) en NMP (2 ml) se agitó a 156ºC durante 10 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml) seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18, 25M+, gradiente de 30-70% de CH_3CN/agua; 30 CV). El sólido aislado se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 ml), y se trató con HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (61 mg, 27% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m,1H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 372 (M+H)+.

Ejemplo 62



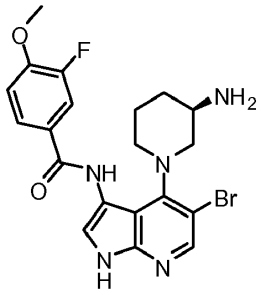
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida

Etapa A: Se agitó durante 2 horas una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (319 mg, 1,83 mmoles), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y el precipitado resultante se filtró. El sólido aislado se trituró con CH_2Cl_2:MeOH 10:1, y se filtró para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (240 mg, 71% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (240 mg, 0,621 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (373 mg, 1,86 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se agitó a 155ºC durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (110 mg, 31% de rendimiento).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (110 mg, 0,194 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró entonces a vacío. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido obtenido se filtró, se lavó con éter, y se secó, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (80 mg, 76% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 466, 486 (M+H)+.

Ejemplo 63



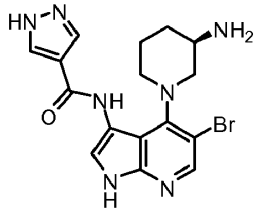
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (311 mg, 1,83 mmoles), BOP-Cl (0,465 g, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (300 mg, 90% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 381,9, 383,9 (M+H)+, tiempo de retención = 3,23 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (300 mg, 0,785 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (472 mg, 2,36 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se agitó a 155ºC durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 27% de rendimiento).

Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,27 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 ml), seguido de HCl 1M en éter según el procedimiento descrito en el Ejemplo 62, Etapa C, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (90 mg, 63% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 462, 464 (M+H)+.

Ejemplo 64



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

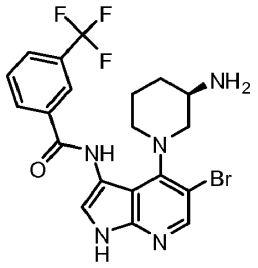
Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 1,30 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (636 mg, 2,74 mmoles), BOP-Cl (697 mg, 2,74 mmoles), y trietilamina (0,909 ml, 6,52 mmoles) en DCM (5 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (230 mg, 39% de rendimiento).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (230 mg, 0,518 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (311 mg, 1,55 mmoles) en n-BuOH (2,5 ml) se calentó hasta 155ºC durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 18% de rendimiento).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,192 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró entonces a vacío, y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se disolvió en TFA puro (5 ml), y se agitó a 65ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson) para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

il)-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 50% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 404, 406 (M+H)+.

Ejemplo 65



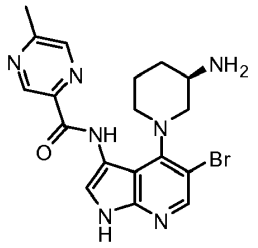
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (347 mg, 1,83 mmoles), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (250 mg, 71% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (250 mg, 0,622 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (374 mg, 1,87 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa B, para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (250 mg, 69% de rendimiento).

Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,258 mmoles) se trató con TFA (1 ml) seguido de HCl 1M como se describe en el Ejemplo 62, Etapa C, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,130 g, 91% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,88-7,86 (d, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 482, 484 (M+H)+.

Ejemplo 66



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida

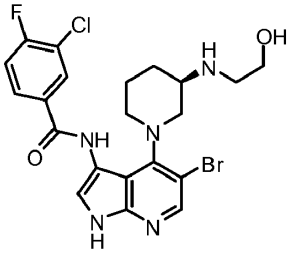
Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 1,30 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (378 mg, 2,74 mmoles), BOP-Cl (697 mg, 2,74 mmoles), y trietilamina (0,909 ml, 6,52 mmoles) en DCM (5 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida (280 mg, 61% de rendimiento).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida (280 mg, 0,800 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (480 mg, 2,40 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa B, para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo bruto sin purificación mediante HPLC.

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo bruto (75 mg, 0,14 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida (40 mg, 56% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H),

2,40 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 430, 432 (M+H)+.

Ejemplo 67

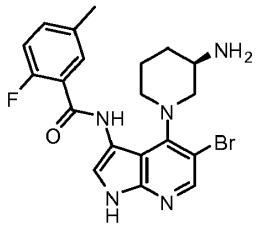


(R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-hidroxilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida

Etapa A: Se añadió 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0,037 ml, 0,19 mmoles) a una mezcla de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (70 mg, 0,13 mmoles, Ejemplo 62), DIEA (0,068 ml, 0,39 mmoles), y ortoformiato de trimetilo (280 mg, 2,6 mmoles) en MeOH (3 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió $NaBH_4$ (9,8 mg, 0,26 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en una disolución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2%:CH_2Cl_2, para proporcionar (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (32 mg, 39% de rendimiento).

Etapa B: Una disolución de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (30 mg, 0,048 mmoles) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con TBAF (0,048 ml, 0,048 mmoles), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró entonces a vacío, y se purificó mediante HPLC de fases inversas (Gilson). El residuo obtenido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido formado se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (0,015 g, 54% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,19 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,42-2,94 (m, 7H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 510, 512 (M+H)+.

Ejemplo 68



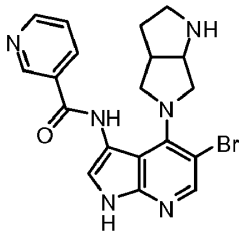
(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-5-metilbenzamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-fluoro-5-metilbenzoico (281 mg, 1,83 mmoles), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmoles), y trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmoles) en DCM (5 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa A, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-5-metilbenzamida (200 mg, 63% de rendimiento).

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-5-metilbenzamida (208 mg, 0,568 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (341 mg, 1,70 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se procesó como se describe en el Ejemplo 62, Etapa B, para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(2-fluoro-5-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 39% de rendimiento).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(2-fluoro-5-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,22 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con TFA seguido de HCl 1M como se describe en el Ejemplo 62, Etapa C, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-5-metilbenzamida (0,070 g, 61% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 446, 448 (M+H)+.

Ejemplo 69

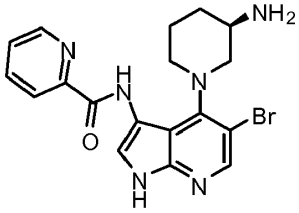


N-(5-bromo-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (180 mg, 0,537 mmoles, Ejemplo 1, Etapa I), hidrocloruro de hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (334 mg, 1,34 mmoles), y DIEA (0,234 ml, 1,34 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se agitó a 140ºC durante 5 horas en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson) para proporcionar 5-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 18% de rendimiento).

Etapa B: Una disolución de 5-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,070 g, 0,13 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 ml) seguido de HCl 1M en éter como se describe en el Ejemplo 62, Etapa C, para proporcionar hidrocloruro de N-(5-bromo-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 28% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,15 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,00-2,94 (m, 1H), 1,88-1,86 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 427, 429 (M+H)+.

Ejemplo 70

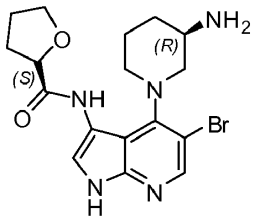


(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida

Etapa A: Se añadió hidrocloruro de cloruro de picolinoílo (501 mg, 2,82 mmoles) a una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (324 mg, 1,41 mmoles, Ejemplo 1, Etapa H) en piridina (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y la piridina se eliminó a vacío. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml), se trató con LiOH 2N (3 ml), y se agitó durante 20 minutos. El THF se eliminó entonces a vacío, y se añadió agua (20 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, y se secó para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (389 mg, 82% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,17 (br s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 8,09 (dt, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H).

Etapa B: Se agitaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (194 mg, 0,579 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,348 g, 1,74 mmoles) en n-BuOH (2 ml) a 149ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente, y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml), y se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (Biotage Flash 25M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con gradiente de 10-90% de CH_3CN/agua, para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(picolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Este material se disolvió en DCM (3 ml), se trató con TFA (0,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró entonces a vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 ml), y se trató con HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (0,022 g, 0,0419 mmoles, 7% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,90 (br s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 415,1, 417 (M+H)+.

Ejemplo 71A



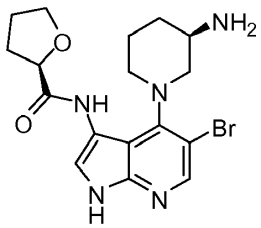
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles), ácido (S)-tetrahidrofurano-2-carboxílico (252 mg, 2,17 mmoles), trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles), y BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después se añadió LiOH 2M (5 ml) a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió agua (25 ml), y se agitó durante otros 30 minutos. El sólido formado se filtró, se lavó con agua (3 X 5 ml), y se secó para proporcionar (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida (202 mg, 70,8% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 327,9, 329,9 (M+H)+; Tiempo de retención = 2,80 minutos (Método 2).

Etapa B: Una mezcla de (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida (195 mg, 0,594 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (357 mg, 1,78 mmoles), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (207 µl, 1,19 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se purgó bajo N_2, y se agitó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 15-90% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-tetrahidrofurano-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,295 mmoles, 49,6% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 508,1, 510,1 (M+H)+; tiempo de retención = 3,85 minutos (Método 2).

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-((S)-tetrahidrofurano-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,295 mmoles) en TFA puro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (Biotage C-18, 12M+) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 1-50% de CH_3CN/agua (14 CV). El producto obtenido se disolvió en un mínimo de MeOH, se diluyó con CH_2Cl_2 (1 ml), y se trató con HCl 1M en éter (3 ml). La suspensión resultante se concentró a vacío, y se evaporó en CH_2Cl_2 (3 X 5 ml). El sólido obtenido se secó a alto vacío para proporcionar hidrocloruro de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofurano-2-carboxamida (117 mg, 0,243 mmoles, 82,4% de rendimiento) como un sólido. RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,72 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,29 (br s, 3H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,491,40 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 408, 410,1 (M+H)+; tiempo de retención = 2,18 minutos (Método 2).

Ejemplo 71B



(R)-N-(4-((R)-3-Aminopipendin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida

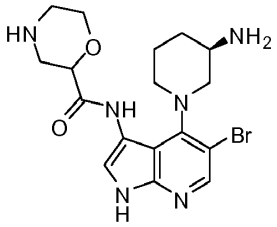
Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles), ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico (252 mg, 2,17 mmoles), trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles), y BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después se añadió LiOH 2M (5 ml) a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió agua (25 ml) a la mezcla, y se agitó durante otros 30 minutos. El sólido formado se filtró, se lavó con agua (3 X 5 ml), y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida (230 mg, 80,6% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida (225 mg, 0,686 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (412 mg, 2,06 mmoles), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (239 µl, 1,37 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se purgó bajo N_2, y se agitó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamente

durante 16 horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 15-90% de CH_3CN/agua (25 CV) para proporcionar (3R)-1-(5-bromo-3-(tetrahidrofurano-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (101 mg, 0,199 mmoles, 29,0% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Una disolución de (3R)-1-(5-bromo-3-(tetrahidrofurano-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (Biotage Flash 12 M+, C-18) en una unidad Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 1-50% de CH_3CN/agua (14 CV). Las fracciones puras que contienen el isómero R (comparando los tiempos de retención del isómero S, Ejemplo 71A) se reunieron, se concentraron a vacío, y se evaporaron en CH_3CN (3 X 5 ml). El residuo sólido obtenido se disolvió en un mínimo de metanol, se diluyó con CH_2Cl_2 (1 ml), y se trató con HCl 2M en éter (3 ml). La suspensión resultante se concentró a vacío, y se evaporó en CH_2Cl_2 (3 X 5 ml), y se secó a alto vacío durante 24 horas para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida (16 mg, 21% de rendimiento) como un sólido. RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,72 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (br s, 3H), 7,89 (s, 1H), 4,37 (t, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 5H), 1,48-1,40 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 408,1, 410,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,32 minutos (Método 2).

Ejemplo 72



N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)morfolin-2-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (350 mg, 1,52 mmoles), ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (739 mg, 3,20 mmoles), BOP-Cl (813 mg, 3,20 mmoles), y trietilamina (1,06 ml, 7,61 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH 3M (3 ml), y se agitó durante otros 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y el sólido formado se filtró. El producto sólido se lavó con DCM (10 ml), y se secó para dar 2-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 97,9% de rendimiento).

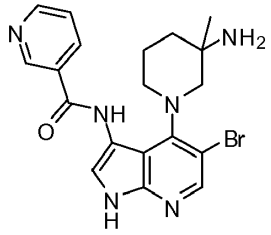
Etapa B: Una mezcla de 2-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1,49 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,49 g, 7,44 mmoles), y DIEA (1,30 ml, 7,44 mmoles) en n-BuOH (6 ml) se agitó a 120ºC durante 36 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50% de CH_3CN/agua) para dar los diastereoisómeros de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo separados con los siguientes rendimientos: diastereómero #1 (70 mg, 7,5%) diastereómero #2 (80 mg, 8,6%).

Etapa C: Una disolución del diastereómero #1 de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,11 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua). El producto aislado se disolvió en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)morfolin-2-carboxamida diastereómero #1 (50 mg, 84% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,18 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,47-3,31 (m, 5H), 3,20-3,13 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z*423,425 (M+H)+.

Etapa D: Una disolución del diastereómero #2 de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,13 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua). El producto asilado se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)morfolin-2-carboxamida diastereómero #2 (44 mg, 64% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,18 (s, 1H), 7,57 (s, 1H),

4,55-4,51 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,49-3,29 (m, 5H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 423,425 (M+H)+.

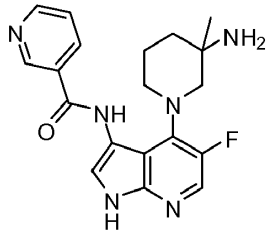
Ejemplo 73



(N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se agitaron a 143ºC (baño) durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmoles), 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (192 mg, 0,895 mmoles) y DIEA (0,052 ml, 0,298 mmoles) en n-BuOH (3 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M+, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua; 30 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (12,8 mg, 7,96% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,09 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 2,00 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 429 (M+H)+.

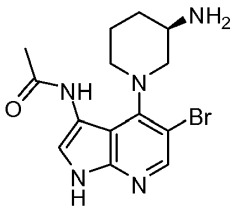
Ejemplo 74



N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Una mezcla de N-(4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (50 mg, 0,18 mmoles; Ejemplo 13, Etapa D), 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (78 mg, 0,37 mmoles, Ejemplo C) y DIEA (0,032 ml, 0,182 mmoles) en n-BuOH (1 ml) se agitó a 150ºC (baño) durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage SP4, columna C-18 25M, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua; 30 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, 56%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,22 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 369(M+H)+.

Ejemplo 75



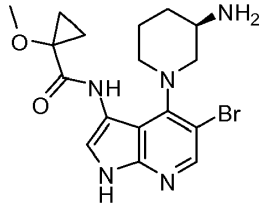
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (750 mg, 3,26 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), TEA (1,4 ml, 9,78 mmoles), y Ac_2O (0,7 ml, 6,85 mmoles) en THF (15 ml), y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se secó para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (595 mg, 67% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (400 mg, 1,47 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 5,15 mmoles) en n-butanol (4 ml), y se calentaron hasta 155ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La reacción se enfrió entonces, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 25M, 5-85% de CH_3CN/agua) para dar (R)-1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (543 mg, 77% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 0,15 mmoles) en TFA (2 ml), y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró entonces, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 12M, 0-45% de CH_3CN/agua con 0,1% TFA). El producto se disolvió entonces en MeOH al 10% en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2M en éter. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (15 mg, 23% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 351,9 (M+H)+, tiempo de retención = 1,87 minutos (Método 3).

Ejemplo 76



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida

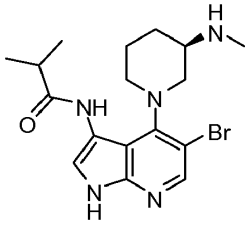
Etapa A: Se añadió NaH (738 mg, 18,44 mmoles; dispersión al 60% en aceite) a una disolución de 1-hidroxiciclopropanocarboxilato de metilo (1,83 g, 14,18 mmoles) en THF anhidro (15 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió lentamente yodometano (3,22 g, 1,42 ml, 22,69 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se paralizó con cloruro de amonio, y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo. Una disolución 6N acuosa de NaOH (4 ml) se añadió a una disolución de 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo (1,08 g, 8,3 mmoles) en THF anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se acidificó con HCl 6N acuoso, y se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, para dar ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico (892 mg, 54% de rendimiento) como un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,40 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,08-1,04 (m, 2H).

Etapa B: Se añadió lentamente trietilamina (550 mg, 0,757 ml, 5,43 mmoles) a una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-indol-3-amina (250 mg, 1,087 mmoles, Ejemplo 1, etapa H), ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (151 mg, 1,30 mmoles) y cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (415 mg, 1,63 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Biotage SP4 C-18 25M, 10-75% de CH_3CN/agua, 25CV) para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (216,5 mg, 60%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 327,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,96 minutos.

Etapa C: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (366 mg, 1,83 mmoles) a una suspensión de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclo-propanocarboxamida (200 mg, 0,61 mmoles) en n-BuOH (3 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160ºC durante 24 horas. La mezcla fría se diluyó con agua (40 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% de CH_3CN/agua, 25CV) para dar (R)-1-(5-bromo-3-(1-metoxiciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (103 mg, 33% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 510 (M+2H)+, tiempo de retención = 3,84 minutos.

Etapa D: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(1-metoxiciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (103 mg, 0,203 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 1-50% de CH_3CN/agua, 16CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (28 mg, 28% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,30-3,13 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31-1,13 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 408, 410 (M+H)+, tiempo de retención = 2,14 minutos.

Ejemplo 77



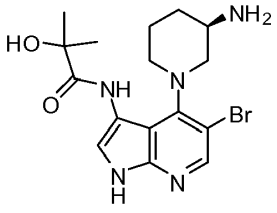
(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Se añadió trietilamina (0,757 ml, 5,43 mmoles) gota a gota a una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,087 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H) y cloruro de isobutilo (139 mg, 0,137 ml, 1,30 mmoles) en diclorometano seco (10 ml) enfriado en un baño de hielo, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró. El residuo se agitó en THF (10 ml), se trató con una disolución acuosa 2N de LiOH (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se evaporó a vacío, y el residuo se agitó en agua (20 ml). El sólido, que se separó, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con diclorometano (10 ml), y se secó para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (228,5 mg, 70% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 1,11 (d, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 299,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,80 minutos.

Etapa B: Se añadió (R)-metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (471 mg, 2,20 mmoles; Ejemplo E) a una suspensión de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (220 mg, 0,733 mmoles) en n-BuOH (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160ºC durante 24 horas. La mezcla fría se diluyó con agua (40 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-90% de CH_3CN/agua, 25CV) para dar (R)-1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (48 mg, 13% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 494,1, 497,1 (M+H)+, tiempo de retención = 4,18 minutos.

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,12 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% de CH3CN/agua, 16CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para dar hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (29 mg, 64% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (br s, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,57 (t, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,16 (d, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 396,1, 397,1 (M+2H)+, tiempo de retención = 2,13 minutos.

Ejemplo 78



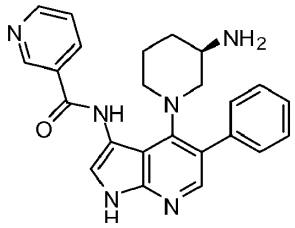
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Etapa A: Se añadió gota a gota acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (215 mg, 1,30 mmoles) en diclorometano seco (2 ml) a una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,087 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H) y trietilamina (550 mg, 0,757 ml, 5,43 mmoles) en diclorometano seco (10 ml) enfriado en un baño de hielo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó entonces en THF (10 ml), se trató con una disolución acuosa 2N de LiOH (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con agua (3 X 20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (289 mg, 84% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,03 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 1,37 (s, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 317,9 (M+H)+, tiempo de retención = 2,51 minutos.

Etapa B: Se añadieron (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (538 mg, 2,69 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (347 mg, 0,468 ml, 2,69 mmoles) a una suspensión de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (283 mg, 0,895 mmoles) en n-BuOH (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 150ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas. La mezcla fría se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron, y el filtrado se concentró hasta un aceite y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-75% de CH_3CN/agua, 25CV), para dar (R)-1-(5-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (242 mg, 55% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 496,2, 498,2 (M+H)+, tiempo de retención = 3,53 minutos.

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (242 mg, 0,488 mmoles) a temperatura ambiente en ácido trifluoroacético (3 ml) durante 1,5 horas. El TFA se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-55% de CH_3CN/agua, 16CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (200 mg, 87% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,71 (br s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,32 (br s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 3,69-3,48 (m, 3H), 3,34-3,23 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,39 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 396, 398 (M+H)+, tiempo de retención = 2,14 minutos.

Ejemplo 79

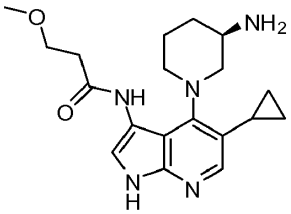


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se añadieron ácido fenilborónico (28,4 mg, 0,233 mmoles), PS-tetraquis paladio (88,2 mg, 0,00970 mmoles, 0,10 mmoles/1 g) y carbonato de sodio 2N (194 µl, 0,388 mmoles) a (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,194 mmoles; Ejemplo 1A, Etapa 1) en dioxano desgasificado (1 ml). La reacción se calentó hasta 150ºC durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se añadieron ácido fenilborónico (28,4 mg, 0,233 mmoles) y carbonato de sodio 2N (194 µl, 0,388 mmoles), y la reacción se calentó hasta 150ºC durante otras 2 horas bajo irradiación de microondas, y después se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con DCM, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-90% de CH_3CN/agua) para producir (R)-1-(3-(nicotinamido)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 60% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitó (R)-1-(3-(nicotinamido)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,12 mmoles) en TFA (2 ml) durante 30 minutos. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (unidad Biotage Horizon, columna C-18 12S, 0-45% de CH_3CN/agua con 0,1% TFA). El sólido resultante se disolvió en MeOH al 10% en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La concentración proporcionó hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida como un sólido (24 mg, 39% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,50-7,31 (m, 6H), 3,56 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25-1,00 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 413,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,25 minutos (Método 3).

Ejemplo 80



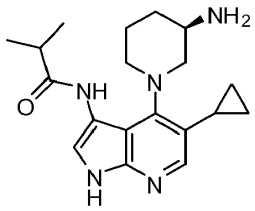
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida

Etapa A: Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (422 mg, 1,93 mmoles), trietilamina (674 µl, 4,83 mmoles), y N,N-dimetilpiridin-4-amina (98,4 mg, 0,806 mmoles) a una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (800 mg, 1,61 mmoles; Ejemplo 54, Etapa B) en CH_2Cl_2 (15 ml). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadieron más dicarbonato de di-terc-butilo (422 mg, 1,93 mmoles) y trietilamina (674 µl, 4,83 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió entonces en agua, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage Flash 40S+, 40% EtOAc/hexano) para proporcionar el (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (378 mg, 39% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m*/*z* 596,2, 598 (M+H)+.

Etapa B: Una mezcla de (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0,620 mmoles), ácido ciclopropilborónico (213 mg, 2,48 mmoles), triciclohexilfosfina (20,9 mg, 0,0744 mmoles), K_3PO_4 (461 mg, 2,17 mmoles), y diacetoxipaladio (13,9 mg, 0,0620 mmoles) en tolueno/agua (mezcla 10:1, 9 ml) se agitó a 80ºC durante 22 horas. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (60 ml), y se añadió agua (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20%-90% de CH_3CN/agua, 24CV) para proporcionar (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (77 mg, 22% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m*/*z* 558 (M+H)+.

Etapa C: Una disolución de (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,13 mmoles) en TFA puro se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH:CH_2Cl_2 (1:2, 1 ml), y se añadió HCl 2M en éter. La suspensión formada se concentró a vacío, y se enjuagó con CH_2Cl_2 (2 X 2 ml), y se trituró con CH_3CN (3 ml). El sólido resultante se secó a alto vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (15 mg, 33% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,06 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,28 (br s, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m*/*z* 358,1 (M+H)+.

Ejemplo 81



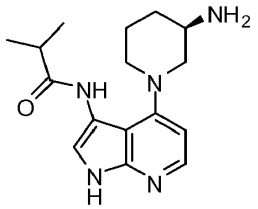
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,300 g, 0,624 mmoles; Ejemplo 15, Etapa B) en DCM (8 ml). Después se añadieron Boc_2O (0,150 g, 0,687 mmoles) y trietilamina (0,261 ml, 1,87 mmoles), seguido de la adición de DMAP (0,0381 g, 0,312 mmoles). La reacción se agitó durante otros 30 minutos, después se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH 500:8), para dar (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,33 g, 91% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,340 g, 0,586 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,201 g, 2,34 mmoles), K_3PO_4 (0,435 g, 2,05 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (0,0131 g, 0,0586 mmoles), y $P(Cy)_3$ (0,0197 g, 0,0703 mmoles) en tolueno:agua 10:1 (volumen total 4,4 ml), y se desgasificaron bajo argón y después se calentaron hasta 80ºC durante 18 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. La fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/H_2O) para dar (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 47% de rendimiento) y una pequeña cantidad de (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,01 g, 3% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 0,277 mmoles) en DCM (5 ml). Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El producto resultante se disolvió en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,085 g, 74% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 7,88 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H) 3,53-3,49 (m, 1H) 3,42-3,37 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,70-3,63 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,12-1,09 (m, 6H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 342 (M+H)+.

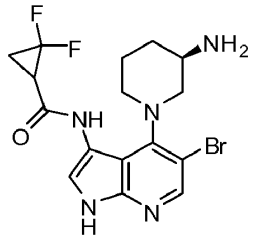
Ejemplo 82



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Se colocó (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,010 g, 0,020 mmoles; Ejemplo 81, Etapa B) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% de ACN en agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,002 g, 27% de rendimiento). LCMS (APCI+) *m/z* 302 (M+H)+.

Ejemplo 83



N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida

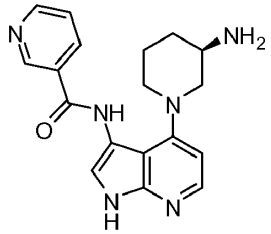
Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (212 mg, 1,74 mmoles), y trietilamina (606 µl, 4,35 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente se trató con BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió LiOH 2M.H_2O (3 ml) a la mezcla, y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (10 ml), y el sólido formado se filtró, se lavó con más agua (3 X 5 ml), y se secó, para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclo-propanocarboxamida (158 mg, 54% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 334, 336 (M+H)+.

Etapa B: Un tubo cerrado herméticamente se cargó con N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida (150 mg, 0,449 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (270 mg, 1,35 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (235 µl, 1,35 mmoles) y n-BuOH (3 ml). Después se burbujeó N_2 a

través de la mezcla durante 5 minutos. El tubo se cerró herméticamente bajo N_2, y se agitó a 120ºC durante 5 horas y después a 130ºC durante 48 horas. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% de CH_3CN/agua, 23 CV) para producir (3R)-1-(5-bromo-3-(2,2-difluorociclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (81 mg, 35% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 514,1, 516,1 (M+H)+.

Etapa C: Una disolución de (3R)-1-(5-bromo-3-(2,2-difluorociclopropano-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,16 mmoles) en TFA puro (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-40% de CH_3CN/agua, 14 CV). El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió gota a gota a disolución 2N de HCl en éter. El sólido resultante se filtró, y se secó para producir hidrocloruro de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida (15 mg, 20% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,91 (d, 1H), 9,87 (br s, 1H), 8,25 (br s, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 414, 416 (M+H)+.

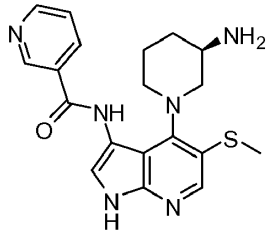
Ejemplo 84



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 0,243 mmoles; Ejemplo 1A, Etapa A) en dioxano (20 ml), y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió lentamente MeLi (455 µl, 0,728 mmoles), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente n-butil-litio (146 µl, 0,364 mmoles), y la reacción se agitó durante 10 minutos a -78ºC. Después se añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las capas se separaron, se secaron, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 25M+, 0-80% de CH_3CN/agua + 10 mM de acetato de amonio y 1% de IPA). El producto se disolvió en TFA (2 ml), se agitó durante 30 minutos, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 12M+, 0-30% de CH_3CN/agua + 0,1% de TFA). El producto se volvió a disolver en MeOH al 10% en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (18,5 mg, 17% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,62 (dt, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,36 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 337,1 (M+H)+, tiempo de retención = 0,43 minutos (Método 3).

Ejemplo 85

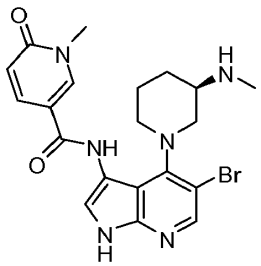


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,291 mmoles; Ejemplo 1A, Etapa A) en THF (20 ml), y se enfrió hasta -78ºC. Después se añadió lentamente MeLi (546 µl, 0,873 mmoles), y la reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadió n-butil-litio (128 µl, 0,320 mmoles), y la reacción se agitó durante otros 10 minutos, seguido de la adición de 1,2-dimetildisulfano (31,5 mg, 0,335 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se paralizó con agua. La reacción se extrajo varias veces con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-85% de CH_3CN/agua) para proporcionar (R)-1-(5-(metiltio)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo 50% puro, que se usó sin purificación adicional.

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-(metiltio)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,16 mmoles) en TFA (2 ml), y se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró entonces, y se disolvió en MeOH al 10% en DCM, y después se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante LC prep. de fase inversa. El producto se disolvió entonces en MeOH al 10% en DCM, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (18,7 mg, 17% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,61 (dt, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 383,1 (M+H)+, tiempo de retención = 1,99 minutos (Método 3).

Ejemplo 86

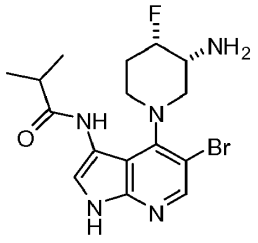


(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa A: Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,26 g, 0,72 mmoles; Ejemplo 23, Etapa A), (R)-metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,46 g, 2,15 mmoles) y DIEA (0,38 ml, 2,15 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se agitó a 143ºC (baño) durante 24 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en THF (2 ml). Se añadió Boc_2O (0,39 g, 1,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-90% de CH_3CN/agua, 30 CV) para proporcionar (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,072 g, 15%) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 659 (M+H)+.

Etapa B: Se añadió TFA (0,020 ml, 0,26 mmoles) a (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,034 g, 0,052 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (25 mg, 91%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 459(M+H)+.

Ejemplo 87

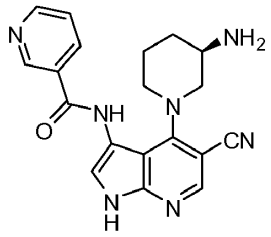


N-(4-(cis-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,11 g, 0,37 mmoles; Ejemplo 15, Etapa A), cis-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,19 g, 0,75 mmoles; Ejemplo F) y DIEA (0,26 ml, 1,49 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se agitó a 155ºC (baño) durante 22 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% de CH_3CN/agua, 30 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió TMS-I (0,16 ml, 1,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron agua (10 ml) y éter (30 ml). La capa acuosa se separó, se basificó con 30% de carbonato de potasio hasta un pH de alrededor de 9, y se extrajo con DCM (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron

(sulfato de sodio), y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió HCl 2N en éter (2 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de N-(4-(cis-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (36 mg, 21%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m 1H), 1,11 (t, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 398(M+H)+.

Ejemplo 88

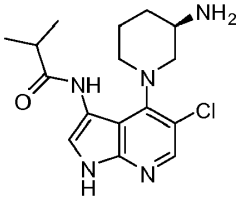


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (883 mg, 1,71 mmoles; Ejemplo 1A, Etapa A) en DCM (8 ml). Después se añadieron Boc_2O (411 mg, 1,88 mmoles) y trietilamina (716 µl, 5,14 mmoles), seguido de la adición de DMAP (105 mg, 0,857 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-3% MeOH en DCM) para dar (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (903 mg, 85% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,244 mmoles), $Zn(CN)_2$ (19 mg, 0,158 mmoles), polvo de Zn (4 mg, 0,0585 mmoles), Pd_2dba_3 (4,5 mg, 0,00487 mmoles) y dppf (5,4 mg, 0,00975 mmoles) en DMA (5 ml), y se calentaron a 90ºC durante 24 horas. La reacción se vertió entonces en agua (20 ml), y se extrajo con éter. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de agua:ACN). El producto se volvió a disolver en MeOH al 10% en DCM, y se añadió lentamente a una disolución agitada de HCl 2M en éter (25 ml). La reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (24,8 mg, 22% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,21 (s, 1H), 8,89 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,43 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 362,1 (M+H)+, tiempo de retención = 1,78 minutos (Método 3).

Ejemplo 89



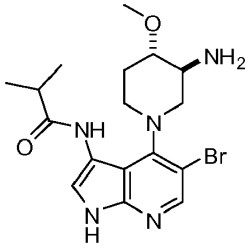
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,300 g, 0,624 mmoles; Ejemplo 15, Etapa B) en THF (10 ml), y se enfrió hasta -78ºC. Después se añadió MeLi (1,17 ml, 1,87 mmoles), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió THF (10 ml) en exceso para ayudar en la solubilidad. Después se añadió n-BuLi (0,525 ml, 1,31 mmoles), y se agitó durante otros 10 minutos, seguido de la adición de una disolución de hexacloroetano (0,296 g, 1,25 mmoles) en THF (3 ml). La reacción se agitó entonces durante otros 10 minutos a 0ºC, se vertió en agua, y se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (50-75% de ACN en agua), para proporcionar el producto (R)-1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,100 g, 36,7% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,100 g, 0,229 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en

éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,050 g, 53,3% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,11 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,78-1,77 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,12-0,18 (m, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 336 (M+H)+.

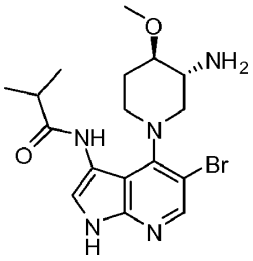
Ejemplo 90



N-(4-(Trans-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,18 g, 0,58 mmoles; Ejemplo 15, Etapa A), trans-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,40 g, 1,75 mmoles; Ejemplo G) y DIEA (0,31 ml, 1,75 mmoles) en alcohol terc-amílico (3 ml) se agitó a 146ºC (baño) durante 22 horas. El disolvente se eliminó. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% de CH_3CN/agua, 30 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de N-(4-((trans-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,065 g, 23%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 411(M+H)+.

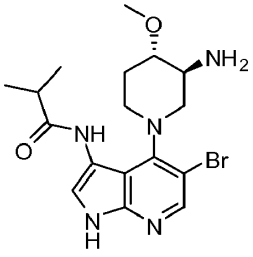
Ejemplo 90A



N-(4-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Separación quiral del Ejemplo 90: OD-H quiral (20 mm X 250 mm); 70% de hexano, 30% de etanol:metanol 1:1; caudal 15 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,23 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). LCMS (APCI+) m/z 410(M+H)+. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC quiral (OD-H quiral (4,6 mm X 250 mm); 70% de hexano, 30% de etanol:metanol 1:1; caudal 0,8 ml/min.), 96,2% ee.

Ejemplo 90B

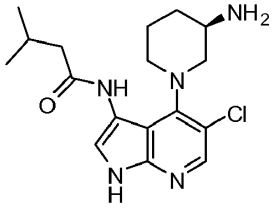


N-(4-((3S,4S)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Separación quiral del Ejemplo 90: OD-H quiral (20 mm X 250 mm); 70% de hexano, 30% de etanol:metanol 1:1; caudal 15 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 410(M+H)+. El exceso

enantiomérico se determinó mediante HPLC quiral (OD-H quiral (4,6 mm X 250 mm); 70% de hexano, 30% de etanol:metanol 1:1; caudal 0,8 ml/min.), 100% ee.

Ejemplo 91



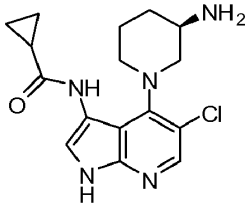
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida

Etapa A: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (1,6 g, 8,62 mmoles; Ejemplo 8, Etapa D), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (5,18 g, 25,9 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,51 ml, 25,9 mmoles), y NMP (15,5 ml). Después se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos, y se agitó a 120ºC bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas para proporcionar el (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo bruto. LCMS (APCI+) *m/z* 366,1 (M+H)+.

Etapa B: Se añadió trietilamina (522 µl, 3,83 mmoles) a una alícuota de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,547 mmoles) en NMP (3 ml) a 0ºC bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se trató entonces gota a gota con cloruro de 3-metilbutanoílo (231 mg, 1,91 mmoles), y se agitó a 0ºC. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (4 ml), y se añadió LiOH 2M.H_2O (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó entonces con más CH_2Cl_2 (50 ml), y se lavó con agua (3 X 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% de CH_3CN/agua, 40 CV) para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (130 mg, 53% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-cloro-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (128 mg, 0,284 mmoles) en TFA puro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo oleoso se evaporó en CH_3CN (4 X 10 ml) para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (95 mg, 79% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,22 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 3,47-3,31 (m, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,25 (d, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 0,98 (dd, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 350 (M+H)+.

Ejemplo 92



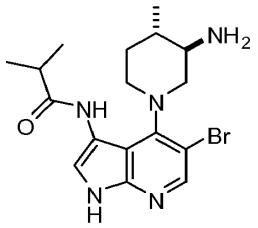
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadió trietilamina (1018 µl, 7,462 mmoles) a una alícuota de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (390 mg, 1,066 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A) en NMP (3 ml) a 0ºC bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se trató gota a gota con cloruro de ciclopropanocarbonilo (580,4 µl, 6,396 mmoles), y se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 (4 ml). Se añadió LiOH 2M.H_2O (9 ml), y la mezcla se dejó agitar durante 24 horas. La mezcla se diluyó entonces con MeOH al 2%/EtOAc (100 ml), y se lavó con agua (4 X 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% de CH_3CN/agua, 38 CV) para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido.

Etapa B: Una disolución de (R)-1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (462 mg, 1,06 mmoles) en TFA puro (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo oleoso obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml), y se trató con HCl 2M en éter (4 ml). El precipitado resultante se evaporó en CH_3CN (4 X 10 ml) para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (271 mg, 63% de rendimiento)

como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,25 (br s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H0, 0,82 (d, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 334 (M+H)+.

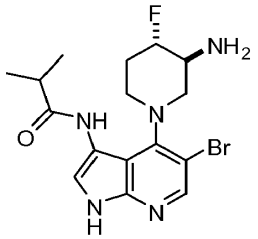
Ejemplo 93



N-(4-(Trans-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,20 g, 0,67 mmoles; Ejemplo 15, Etapa A), trans-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,43 g, 2,00 mmoles; Ejemplo I) y DIEA (0,35 ml, 2,00 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se agitó a 146ºC (baño) durante 24 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% de CH_3CN/agua, 30 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, gradiente de 0-80% de CH_3CN/agua, 20 CV). El producto aislado se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de N-(4-(trans-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,011 g, 4%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,19 (m, 3H), 2,63 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (t, 6H), 1,00 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 394(M+H)+.

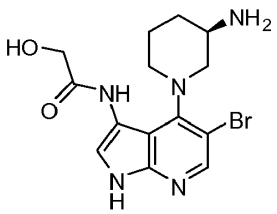
Ejemplo 94



N-(4-(Trans-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,10 g, 0,33 mmoles; Ejemplo 15, Etapa A), trans-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,22 g, 1,00 mmoles, Ejemplo J) y DIEA (0,17 ml, 1,00 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se agitó a 146ºC (baño) durante 40 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% de CH_3CN/agua, 20 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de N-(4-(trans-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,017 g, 11%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,83 (m 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,10 (m, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 398(M+H)+.

Ejemplo 95



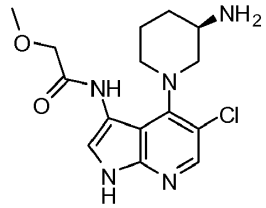
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,600 g, 2,61 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-acetoxiacético (0,647 g, 5,48 mmoles), BOP-Cl (1,39 g, 5,48 mmoles), y trietilamina (1,82 ml, 13,0 mmoles) en DCM (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/agua) para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, 53% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-acetamida (0,200 g, 0,694 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,417 g, 2,08 mmoles), y DIEA (0,363 ml, 2,08 mmoles) en n-BuOH (2 ml), y se calentaron hasta 140ºC durante 18 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-75 CH_3CN/agua) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,220 g, 68% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,220 g, 0,470 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50 CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,045 g, 22% de rendimiento) como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 368, 370 (M+H)+.

Ejemplo 96

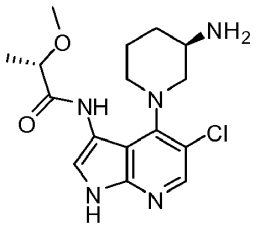


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: Una disolución en NMP (2 ml) de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,547 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A), cloruro de 2-metoxiacetilo (0,302 ml, 3,28 mmoles), y trietilamina (0,533 ml, 3,83 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/agua), para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,185 g, 77% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,185 g, 0,422 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50 CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,170 g, 98% de rendimiento) como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,10 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 338 (M+H)+.

Ejemplo 97

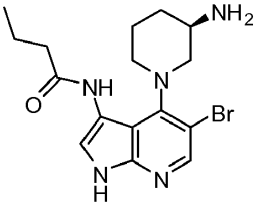


(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Una disolución en NMP (2 ml) de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,547 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A), ácido (S)-2-metoxipropanoico (0,310 ml, 3,28 mmoles), BOP-Cl (0,835 g, 3,28 mmoles), y trietilamina (0,533 ml, 3,83 mmoles) se agitó durante 18 horas. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/agua), para proporcionar el producto (R)-1-(5-cloro-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,190 g, 77% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,190 g, 0,420 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,100 g, 56% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,09 (s, 1H), 7,46 (9s, 1H), 4,05-3,99 (q, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 352 (M+H)+.

Ejemplo 98



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida

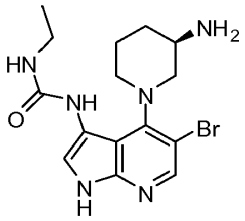
Etapa A: Se añadieron (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (7,84 g, 39,12 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (5,06 g, 6,82 ml, 39,12 mmoles) a una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (3,00 g, 13,04 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H) en NMP (32 ml). La mezcla resultante se calentó a 120ºC en un baño de aceite bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción bruta se usó en la etapa siguiente. LCMS (APCI+) m/z 410 (M+H)+, tiempo de retención = 3,32 minutos.

Etapa B: Se añadió gota a gota cloruro de butirilo (234 mg, 2,19 mmoles) en diclorometano anhidro (0,5 ml) a una disolución de (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,366 mmoles) y trietilamina (259 mg, 0,357 ml, 2,56 mmoles) en NMP (0,900 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con THF (10 ml), se trató con una disolución acuosa 2N de LiOH (3 ml), y se agitó durante 1 hora. El THF se evaporó. El residuo se agitó con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% de CH_3CN/agua, 25CV) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-butiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (176 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 482,1, 382, 380 (M+H)+, tiempo de retención = 3,80 minutos.

Etapa C: Se agitó (R)-1-(5-bromo-3-butiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (176 mg, 0,366 mmoles) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% de CH_3CN/agua, 16CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para

proporcionar (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida (110 mg, 66% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,52-3,23 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,38 (t, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 1H), 0,97 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 380, 383,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,38 minutos.

Ejemplo 99

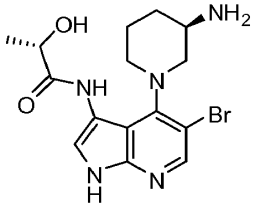


(R)-1-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-etilurea

Etapa A: Se colocó (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,366 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A) en NMP:piridina 1:1 (2 ml volumen total). Después se añadió isocianatoetano (0,146 ml, 1,83 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 5:95 de ACN en agua) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-etilureido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,130 g, 74% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(3-etilureido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,130 g, 0,270 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% de ACN en agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-1-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-etilurea (0,100 g, 81,5% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,27 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 381, 383 (M+H)+.

Ejemplo 100

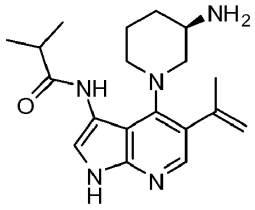


(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida

Etapa A: Se colocaron (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A), ácido (S)-2-acetoxipropanoico (0,386 g, 2,92 mmoles), BOP-Cl (0,745 g, 2,92 mmoles), y trietilamina (0,679 ml, 4,87 mmoles) en DCM (6 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió LiOH acuoso 3M (6 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/agua), para dar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,120 g, 51% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,120 g, 0,249 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50 de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida HCl (0,070 g, 62% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,37-4,32 (q, 1H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,35-1,33 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 382, 384 (M+H)+.

Ejemplo 101

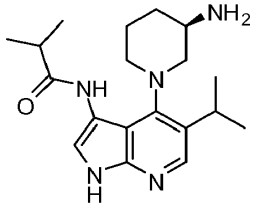


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 1,03 mmoles), PS-tetraquis paladio (470 mg, 0,0517 mmoles, 0,10 mmoles/1 g) y carbonato de sodio 2N (775 µl, 1,55 mmoles) a (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,517 mmoles; Ejemplo 81, Etapa A) en dioxano desgasificado (1 ml). La reacción se calentó hasta 120ºC durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 1,03 mmoles) y carbonato de sodio 2N (775 µl, 1,55 mmoles), y la reacción se calentó hasta 120ºC durante otras 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió, y se filtró. El filtrado se diluyó con DCM, y se lavó con agua. Las capas se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-100% de CH_3CN/agua), para producir (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (141 mg, 50% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se colocó (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,0369 mmoles) en TFA (2 ml), y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró, y se redisolvió en MeOH al 10% en DCM. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La reacción se concentró entonces, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (13,8 mg, 90% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,96 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (br s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,14 (dd, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 342,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,13 minutos (Método 3).

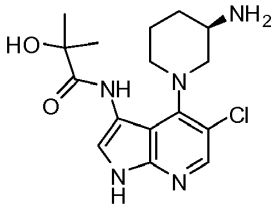
Ejemplo 102



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Se colocaron a una presión de alrededor de 1 a 2 atm. de hidrógeno (balón) durante 24 horas (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0,231 mmoles; Ejemplo 101, Etapa A), Pd/C (123 mg, 0,115 mmoles), y etanol (5 ml). Después se añadieron 0,5 equivalentes extras de Pd/C (61,5 mg, 0,058 mmoles), y la reacción se agitó durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, C-18, 0-95% de CH_3CN/agua con 0,1% TFA). El producto se disolvió entonces en MeOH al 10% en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota a una disolución de HCl 2M en éter. La reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (29,1 mg, 30% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,15 (t, 6H), 1,11 (dd, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 344,2 (M+H)+, tiempo de retención = 2,26 minutos (Método 3).

Ejemplo 103

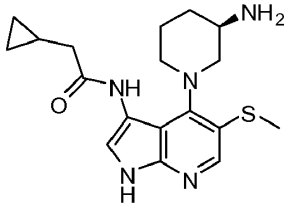


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Etapa A: Una disolución de acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (540 mg, 0,469 ml, 3,28 mmoles) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 547 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A) y trietilamina (387 mg, 0,533 ml, 3,83 mmoles) en NMP (15 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió THF (10 ml). La mezcla se trató con una disolución acuosa de LiOH 2N (10 ml), y se agitó toda la noche. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-75% de CH_3CN/agua, 25CV) para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (221 mg, 89% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m*/*z* 452, 454 (M+H)+, tiempo de retención = 3,44 minutos.

Etapa B: Se agitó (R)-1-(5-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (221 mg, 0,489 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55% de CH_3CN/agua, 25CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (103 mg, 50% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,53-3,22 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m*/*z* 352,1, 354,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,02 minutos.

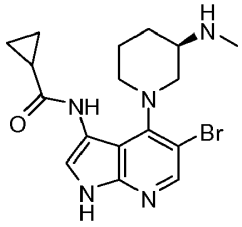
Ejemplo 104



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida

Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (225 mg, 0,457 mmoles; Ejemplo 58, Etapa B) en THF (25 ml), y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió lentamente MeLi (1142 µl, 1,83 mmoles). La reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente n-Butil-litio (366 µl, 0,914 mmoles). La reacción se agitó durante 10 minutos, y después se añadió 1,2-dimetildisulfano (129 mg, 1,37 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se paralizó con agua. La mezcla de reacción se extrajo varias veces con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, C-18, 0-95% de CH_3CN/agua con 0,1% de TFA). El producto se disolvió entonces en MeOH al 10% en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota a una disolución de HCl 2M en éter. La reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (45 mg, 23% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 7,96 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (d, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54-1,39 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,01 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m*/*z* 360,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,19 minutos (Método 3).

Ejemplo 105



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

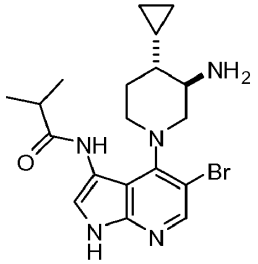
Etapa A: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (1,00 g, 4,35 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), (R)-metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,86 g, 8,69 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,27 ml, 13,0 mmoles), y NMP (10,8 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La reacción se agitó a 125ºC (baño de aceite) bajo atmósfera de nitrógeno positiva durante 20

horas, para proporcionar el (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo bruto.

Etapa B: Una disolución de (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (305 mg, 0,7188 mmoles) en NMP (3 ml) se enfrió hasta 0ºC, y se añadió piridina (1,5 ml). Después la mezcla se trató gota a gota con cloruro de ciclopropanocarbonilo (195,7 µl, 2,156 mmoles), y se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Después se añadió LiOH 2M.H_2O (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con agua (3 X 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% de CH_3CN/agua, 35 CV) para proporcionar hidrocloruro de (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (127 mg, 36% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 492 (M+H)+.

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (125 mg, 0,254 mmoles) en TFA puro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró a vacío. El residuo oleoso se disolvió en CH_2Cl_2, y se evaporó en CH_3CN (5 ml), para dar hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 76% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,21-9,01 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,48-3,22 (m, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,57 (t, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 0,83 (d, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 392,1, 394,1 (M+H)+.

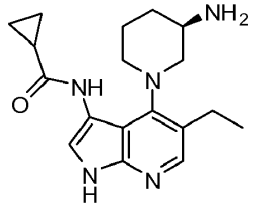
Ejemplo 106



N-(4-(Trans-3-amino-4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Una mezcla de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,20 g, 0,67 mmoles; Ejemplo 15, Etapa A), trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,48 g, 2,00 mmoles; Ejemplo K) y DIEA (0,35 ml, 2,00 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se agitó a 146ºC (baño) durante 20 horas. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80% de CH_3CN/agua, 25 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de N-(4-(trans-3-amino-4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,17 g, 52%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,07 (t, 6H), 0,77 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,14 (m, 1H), 0,11 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 420(M+H)+.

Ejemplo 107



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (150 mg, 0,687 mmoles), DMAP (21 mg, 0,172 mmoles) y trietilamina (174 mg, 0,239 ml, 1,72 mmoles) a una disolución de (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (274 mg, 0,573 mmoles; Ejemplo 29, Etapa B) en diclorometano anhidro (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua (3 X 10 ml) y con salmuera (3 X 10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se

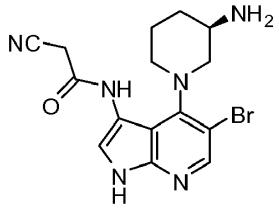
purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-95% de CH dicarbonato de di-terc-butilo (150 mg, 0,687 mmoles), DMAP (21 mg, 0,172 mmoles) y trietilamina (174 mg, 0,239 ml, 1,72 mmoles) CN/agua, 25CV) para proporcionar (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (237 mg, 71% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCIl) δ 10,03 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 3,93-3,73 (m, 1H), 3,67-3,45 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,60 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,22-1,05 (m, 2H), 1,03-0,85 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 580 (M+2H)+, tiempo de retención = 4,53 minutos.

Etapa B: Una disolución de (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,346 mmoles), trifluoro(vinil)borato de potasio (60 mg, 0,449 mmoles), aducto de $PdCl_2$(dppf) diclorometano (31 mg, 0,038 mmoles) y trietilamina (39 mg, 0,053 ml, 0,38 mmoles) en etanol (6 ml) se calentó a 100ºC bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80% de CH_3CN/agua, 25CV) para proporcionar (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 35% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 526 (M+H)+, tiempo de retención = 4,53 minutos.

Etapa C: Se añadió Pd al 10%/C (65 mg, 0,061 mmoles) a una disolución de (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,12 mmoles) en etanol (6 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% de CH_3CN/agua, 25CV) para proporcionar (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (29,4 mg, 46% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 528 (M+H)+, tiempo de retención = 4,37 minutos.

Etapa D: Se agitó (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 0,056 mmoles) a temperatura ambiente en ácido trifluoroacético (1,5 ml) durante 1,5 horas. El ácido se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C-18 (12M+) en un Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 2-50% de CH_3CN/agua (16CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío, para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (22 mg, 98% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,27 (br s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,32-3,10 (m, 3H), 2,78 (q, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 0,90-0,75 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 328,1, 329,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,28 minutos.

Ejemplo 108



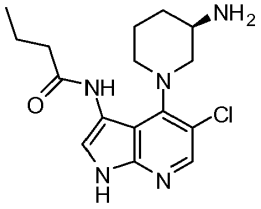
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-cianoacetamida

Etapa A: Se añadieron ácido 2-cianoacético (0,332 g, 3,90 mmoles), BOP-Cl (0,993 g, 3,90 mmoles), y trietilamina (1,02 ml, 7,31 mmoles) a una disolución en NMP (2 ml) de (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A). La reacción se agitó entonces durante 18 horas, después se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua) para dar (R)-1-(5-bromo-3-(2-cianoacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,06 g, 26% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(2-cianoacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,050 g, 0,10 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para

proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-cianoacetamida (0,035 g, 74% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 377, 379 (M+H)+.

Ejemplo 109

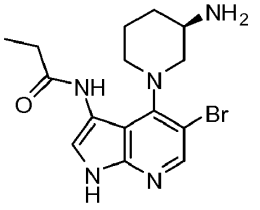


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida

Etapa A: Se añadió gota a gota cloruro de butirilo (350 mg, 3,28 mmoles) en diclorometano anhidro (0,5 ml) a una disolución de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,547 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A) y trietilamina (387 mg, 0,533 ml, 3,83 mmoles) en NMP (1,0 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con THF (10 ml), se trató con una disolución acuosa 2N de LiOH (3 ml), y se agitó durante 1 hora. El THF se evaporó, y el residuo se agitó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% de CH_3CN/agua, 25CV) para producir (R)-1-(3-butiramido-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (221 mg, 93% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 336,1, 436,1 (M+H)+, tiempo de retención = 3,75 minutos.

Etapa B: Se agitó (R)-1-(3-butiramido-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (221 mg, 0,507 mmoles) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% de CH_3CN/agua, 16CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para proporcionar (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida (153 mg, 74% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,83 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,35 (br s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,59-1,39 (m, 1H), 0,96 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 336,1, 338,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,38 minutos.

Ejemplo 110



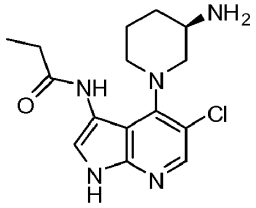
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

Etapa A: Se añadieron DCM (2 ml), piridina (o,5 ml) y cloruro de propionilo (0,180 g, 1,95 mmoles) a (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A) en NMP (3 ml). La reacción se agitó entonces durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC de fase inversa (5-95% de ACN en agua) dio el producto (R)-1-(5-bromo-3-propionamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,120 g, 52,8% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-propionamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,322 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida (0,110 g, 77,9% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H),

2,42-2,37 (q, 2H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,10-1,06 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 366, 368 (M+H)+.

Ejemplo 111

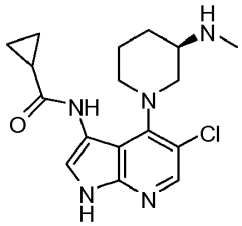


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

Etapa A: Se añadieron DCM (2 ml) y piridina (1 ml) a (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,3 g, 0,820 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A) en NMP (2 ml), y después se añadió cloruro de propionilo (0,228 g, 2,46 mmoles). La reacción se agitó entonces durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró. La purificación del producto bruto mediante HPLC de fase inversa (5-95% de ACN en agua) proporcionó el producto (R)-1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,220 g, 63,6% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,22 g, 0,521 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante HPLC de fase inversa (0-50% de ACN en agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida (0,190 g, 92,3% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,14 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,42-2,37 (q, 2H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,10-1,06 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 322 (M+H)+.

Ejemplo 112



(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

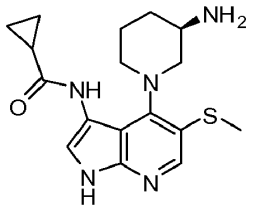
Etapa A: Se colocaron 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,60 g, 3,2 mmoles; Ejemplo 8, Etapa D), (R)-metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,1 g, 9,7 mmoles) y DIEA (1,7 ml, 9,7 mmoles, d 0,742) en NMP (6 ml), y se calentaron hasta 120ºC durante 20 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y la disolución en NMP bruta de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa B: Se añadieron piridina (1 ml) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,413 g, 3,95 mmoles) a (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,300 g, 0,790 mmoles) en NMP (2 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la fracción orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua) para dar (R)-1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,170 g, 48% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,335 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

il)ciclopropanocarboxamida (0,120 g, 85% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,12 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 348 (M+H)+.

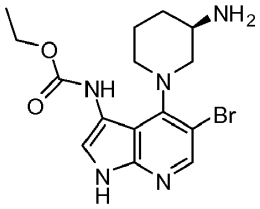
Ejemplo 113



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (820 mg, 1,71 mmoles; Ejemplo 15, Etapa B) en THF (35 ml), y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió lentamente MeLi (4285 µl, 6,86 mmoles), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente n-butil-litio (1714 µl, 4,29 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 minuto. Después se añadió 1,2-dimetildisulfano (646 mg, 6,86 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se paralizó con agua. La fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa C-18 (LC prep Gilson, eluyendo con un gradiente de 5-95 de agua:ACN con 0,1% TFA durante 20 minutos). El sólido resultante se disolvió en TFA (2 ml), y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró entonces, y el residuo se disolvió en MeOH al 10% en DCM, y se añadió una disolución agitada de HCl 2M en éter. La concentración dio hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (177 mg, 24,7% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,10 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,86-1,53 (m, 4H), 0,92-0,77 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 346,1 (M+H)+, tiempo de retención = 1,97 minutos (Método 3).

Ejemplo 114

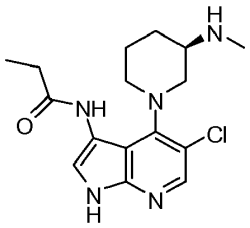


(R)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamato de etilo

Etapa A: Se colocaron (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A) y trietilamina (0,204 ml, 1,46 mmoles) en DCM (5 ml), seguido de la adición de dicarbonato de dietilo (0,237 g, 1,46 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua) para dar (R)-1-(5-bromo-3-(etoxicarbonilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,130 g, 55% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(etoxicarbonilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,120 g, 0,249 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamato de etilo (0,090 g, 79% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,11-4,06 (q, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,19-1,16 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 382, 384 (M+H)+.

Ejemplo 115

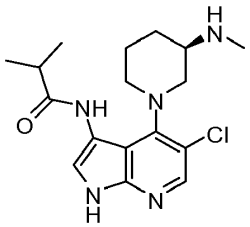


(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

Etapa A: Se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,300 g, 0,790 mmoles; Ejemplo 112, Etapa A) en NMP (2 ml), piridina (1 ml) y cloruro de propionilo (0,365 g, 3,95 mmoles). Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la fracción orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-95% de CH_3CN/agua) para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,160 g, 46% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,180 g, 0,413 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida (0,150 g, 89% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,42-2,37 (q, 2H), 1,15-2,13 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,10-1,06 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 336 (M+H)+.

Ejemplo 116

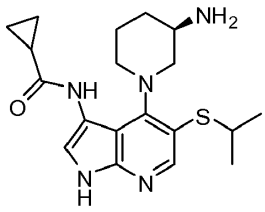


(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Se añadieron piridina (1 ml) y cloruro de isobutirilo (0,421 g, 3,95 mmoles) a (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,300 g, 0,790 mmoles; Ejemplo 112, Etapa A) en NMP (2 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 5-95% de CH_3CN/agua) para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,180 g, 51 % de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,180 g, 0,400 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,150 g, 89% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 350 (M+H)+.

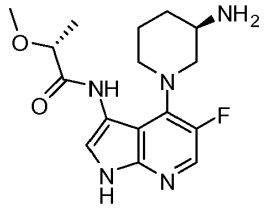
Ejemplo 117



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(isopropiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Se colocaron (R)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,314 mmoles; Ejemplo 29, Etapa B), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (18,1 mg, 0,0314 mmoles), Pd_2dba_3 (14,4 mg, 0,0157 mmoles), propano-2-tiol (71,6 mg, 0,941 mmoles), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (109 µl, 0,627 mmoles) en dioxano (1 ml), y se calentaron hasta 150ºC bajo irradiación de microondas durante 2 horas. Después se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción. Las capas se separaron, y la orgánica se lavó con NaOH 1M. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua). El producto se disolvió entonces en TFA (2 ml), y se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró, y el residuo resultante se disolvió en MeOH al 10% en DCM, y después se añadió gota a gota a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(isopropiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (72 mg, 51% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,08 (dd, 6H), 0,94-0,80 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 374,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,38 minutos (Método 3).

Ejemplo 118

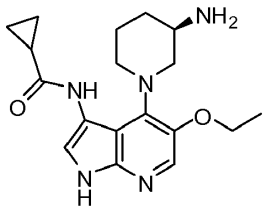


(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Se añadió TEA (0,82 ml, 5,91 mmoles) a una mezcla de 4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 1,18 mmoles; Ejemplo 13, Etapa C), ácido (R)-2-metoxipropanoico (0,25 g, 2,37 mmoles) y BOP-Cl (0,60 g, 2,37 mmoles) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución 2N de LiOH (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:2) para dar (R)-N-(4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,21 g, 70%) como un sólido.

Etapa B: Una mezcla de (R)-N-(4,5-difluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,21 g, 0,82 mmoles), (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,33 g, 1,65 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,47 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se agitó a 140ºC (baño) durante 12 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio), y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, gradiente de 10-80% de CH_3CN/agua, 25 CV). El producto aislado se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió HCl 2N en éter (3 ml). El sólido formado se recogió para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,31 g, 93%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,33 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 336(M+H)+.

Ejemplo 119



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadió gota a gota sec-butil-litio (27 ml, 38 mmoles; 1,4M en ciclohexano) a 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 17 mmoles; Ejemplo 1, Etapa D) en THF (200 ml) a -78ºC, y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió rápidamente (1S)-(+)-(10-canfosulfonil)oxaziridina (9,4 g, 41 mmoles) en THF (40 ml), y la reacción se agitó a -78ºC durante 30 minutos. Se añadió una disolución de cloruro de amonio saturado (50 ml), y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de una hora, la fase acuosa se extrajo con AcOEt, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró hasta un sólido, que se trituró en éter. El sólido (la mayoría del subproducto alcanfor) se separó por filtración, y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40M+, agua/ACN 40/60 → 0/100, 12 CV) para producir 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (2,6 g, 49 % de rendimiento) como una pasta.

Etapa B: Se añadieron carbonato de potasio (3,49 g, 25,3 mmoles) y bromoetano (1,10 g, 10,1 mmoles) a 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (2,6 g, 8,43 mmoles) en DMF (5 ml). La reacción se calentó hasta 60ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas, y después se filtró. Tras concentrar, el filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, agua/ACN, 90/10 → 10/90, 20CV) para producir 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (360 mg, 12% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se añadió ácido nítrico fumante frío (de aproximadamente 0 a aproximadamente 5ºC) (10 ml) a 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (340 mg, 0,944 mmoles). La reacción se agitó a 0ºC durante 15 minutos, y después se añadió hielo. El sólido resultante se filtró, y se secó para producir 5-etoxi-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (165 mg, 78% de rendimiento) como un sólido.

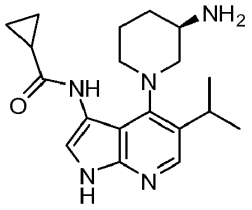
Etapa D: Se añadió cloruro de estaño (674 mg, 3,55 mmoles) a 5-etoxi-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (160 mg, 0,711 mmoles) en HCl 6N (5 ml) a alrededor de 0 a alrededor de 5ºC, y después la reacción se agitó a 0 a alrededor de 5ºC durante 2 horas. La disolución se neutralizó mediante adición de NaOH 6N, y después se extrajo con $CHCl_3$/IPA (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para dejar 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 86% de rendimiento) como un sólido.

Etapa E: Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (63,1 µl, 0,676 mmoles) a 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 0,615 mmoles) en piridina (5 ml) a 0ºC. La reacción se agitó a alrededor de 0 a alrededor de 5ºC durante 2 horas, y después se concentró hasta sequedad. Se añadió agua (10 ml), y se extrajo con $CHCl_3$/IPA (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para producir N-(5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 55% de rendimiento) como un sólido.

Etapa F: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (205 mg, 1,0 mmoles) a N-(5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,34 mmoles) en n-butanol (2 ml). La reacción se agitó a 160ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar y concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, agua/ACN 90/10 → 10/90, 30CV) para producir (R)-1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (39 mg) como un sólido.

Etapa G: Se añadió TFA (3 ml) a (R)-1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (39 mg, 0,088 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras concentrar, el residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml), y se añadió a una disolución 2N de HCl en éter. El sólido resultante se recogió y se secó para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (28 mg, 93% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,80 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,68-3,12 (m, 4H), 2,06-1,45 (m, 5H), 1,36 (t, 3H), 1,02 (t, 1H), 0,80-0,70 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 344,1(M+H)+.

Ejemplo 120

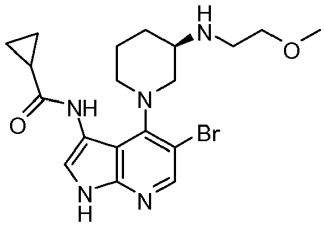


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (436 mg, 2,59 mmoles), PS-tetraquis (trifenilfosfina)paladio (786 mg, 0,0864 mmoles, 0,10 mmoles/1 g) y carbonato de sodio 2N (1296 µl, 2,59 mmoles) a (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,864 mmoles; Ejemplo 107, Etapa A) en dioxano desgasificado (1 ml). La reacción se calentó hasta 120ºC durante una hora bajo irradiación de microondas. La reacción se calentó entonces hasta 150ºC durante 30 minutos. La reacción se filtró, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, C-18, 5-95% de CH_3CN/agua) para producir (R)-1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (236 mg, 62% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron (R)-1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (236 mg, 0,53 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato (290 mg, 0,524 mmoles) y Pd al 10%/C (558 mg, 0,524 mmoles) en etanol (10 ml). La reacción se hidrogenó entonces a alrededor de 1 a alrededor de 2 atm. (balón) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró a través de un tapón de celita, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, C-18, 5-95% de CH_3CN/agua). El producto se disolvió entonces en TFA, y se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró, y el residuo resultante se disolvió en MeOH al 10% en DCM, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, C-18, 0-60% de CH_3CN/agua). El producto se disolvió entonces en MeOH al 10% en DCM, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2M en éter. La reacción se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (21 mg, 10% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,16 (d, 6H), 0,93-0,82 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 342,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,37 minutos (Método 3).

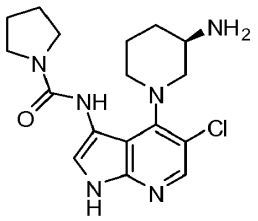
Ejemplo 121



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(2-metoxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Se colocaron hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,100 g, 0,222 mmoles; Ejemplo 29, Etapa C), 1-bromo-2-metoxietano (0,0246 ml, 0,266 mmoles), y DIEA (0,154 ml, 0,887 mmoles, d 0,742) en DMF (2 ml), y se calentaron hasta 80ºC durante 18 horas. La reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-50% de CH_3CN/agua). El producto se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-metoxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,03 g, 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 436, 438 (M+H)+.

Ejemplo 122



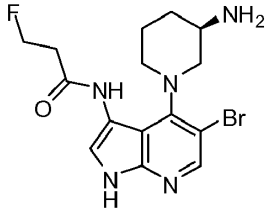
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida

Etapa A: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1619 mg, 8,08 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,69 mmoles; Ejemplo 8, Etapa D) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1408 µl, 8,08 mmoles) en NMP (6,75 ml). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos, y la reacción se agitó a 120ºC bajo N_2 durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc al 20%/Et_2O (200 ml), y se lavó con agua (5 X 50 ml). La capa orgánica se secó entonces sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo bruto. LCMS (APCI+) *m*/*z* 366 (M+H)+.

Etapa B: Se añadió Di(1H-imidazol-1-il)metanona (2185 mg, 13,5 mmoles) una disolución agitada de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo bruto (986 mg, 2,70 mmoles) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml), y se lavó con agua (4 X 20 ml) y con salmuera (1 X 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% de CH_3CN/agua). El producto se extrajo de la fase acuosa en EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar (R)-1-(5-cloro-3-(pirrolidin-1-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (920 mg, 74% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m*/*z* 463,1 (M+H)+.

Etapa C: Una disolución de (R)-1-(5-cloro-3-(pirrolidin-1-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (130 mg, 0,281 mmoles) en TFA puro (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después el TFA se eliminó a vacío. El residuo oleoso resultante se disolvió en CH_3OH (5 ml), y se evaporó en CH_3CN (2 X 5 ml) para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida (112 mg, 91% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 1,68 (br s, 1H), 8,25 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,34-3,22 (m, 3H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,67-1,41 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m*/*z* 363 (M+H)+.

Ejemplo 123



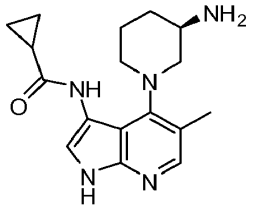
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoropropanamida

Etapa A: Se colocaron (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,280 g, 0,682 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A), ácido 3-fluoropropanoico (0,314 g, 3,41 mmoles), BOP-Cl (0,869 g, 3,41 mmoles), y trietilamina (0,761 ml, 5,46 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitaron durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (5 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-(3-fluoropropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,050 g, 15% de rendimiento).

Etapa B: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(3-fluoropropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,103 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar

el producto hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoropropanamida (0,018 g, 38% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,66-4,65 m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,85-2,84 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 384, 386 (M+H)+.

Ejemplo 124



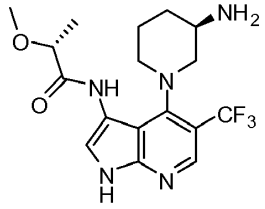
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadió trietilamina (551 µl, 3,96 mmoles) a una suspensión de sal del hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (357 mg, 0,791 mmoles; Ejemplo 29, Etapa C) en CH_2Cl_2 (15 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (363 mg, 1,66 mmoles), seguido de N,N-dimetilpiridin-4-amina (9,67 mg, 0,0791 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), y se lavó con agua (3 X 20 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage, 40S+, EtOAc al 20%/hexano) para proporcionar (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg, 38% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 578,1. 580,1 (M+H)+.

Etapa B: Una disolución de (R)-5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg, 0,303 mmoles) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente se trató con carbonato de potasio (107 mg, 0,771 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (31,5 mg, 0,0272 mmoles), y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (34,2 mg, 0,272 mmoles). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (1 X 5 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 40-95% de CH_3CN/agua, 24 CV) para proporcionar (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 55% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 514,1 (M+H)+.

Etapa C: Se añadió TFA (3 ml) a (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo sólido (70 mg, 0,14 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El TFA se eliminó entonces a vacío, y el residuo oleoso resultante se disolvió en MeOH (1 gota) y CH_2Cl_2 (2 ml). Esta disolución se trató con HCl 2M en éter (3 ml). El precipitado formado se concentró a vacío, y el residuo se evaporó en CH_3CN (3 X 5 ml), y se secó a alto vacío durante 24 horas para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (48 mg, 91% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,27 (br s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,38 (br s, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,44-3,29 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 0,88-0,79 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z*314 (M+H)+.

Ejemplo 125



(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

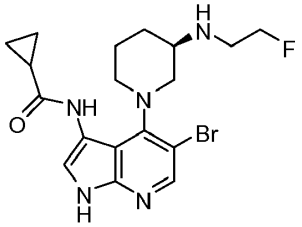
Etapa A: Se añadió lentamente trietilamina (430 mg, 0,592 ml, 4,25 mmoles) a una mezcla de 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,849 mmoles; Ejemplo 12, Etapa G), ácido (R)-2-metoxipropanoico (106 mg, 1,02 mmoles) y cloruro de bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (238 mg, 0,934 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se agitó en THF (5 ml), y se trató con agua (20 ml). El sólido, que se separó, se recogió

mediante filtración y se lavó con agua, y después se secó a vacío para producir (R)-N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (263 mg, 96% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,49 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 3,93 (q, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

Etapa B: Se añadieron (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (456 mg, 2,28 mmoles) y N,N-diispropiletilamina (294 mg, 0,396 ml, 2,28 mmoles) a una suspensión de (R)-N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (244 mg, 0,759 mmoles) en n-BuOH (3 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente bajo una atmósfera de nitrógeno a 160ºC durante 24 horas. La mezcla fría se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró, y el filtrado se concentró hasta un aceite, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% de CH_3CN/agua, 25CV), para proporcionar (R)-1-(3-((R)-2-metoxipropanamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (151 mg, 41%) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 386,1, 486,1 (M+H)+, tiempo de retención = 3,85 minutos.

Etapa C: Se agitó (R)-1-(3-((R)-2-metoxipropanamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (152 mg, 0,292 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-60% de CH_3CN/agua, 25CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (76 mg, 53% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,03-4,0 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,42 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 386, 387 (M+H)+, tiempo de retención = 2,30 minutos.

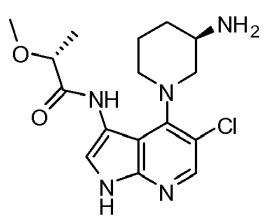
Ejemplo 126



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(2-fluoroetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Se colocaron hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,112 g, 0,248 mmoles; Ejemplo 29, Etapa C), 1-bromo-2-fluoroetano (0,0222 ml, 0,298 mmoles) y DIEA (0,173 ml, 0,993 mmoles, d 0,742) en DMF (2 ml), y se calentaron hasta 80ºC durante 36 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 5-50% de agua:ACN). El producto se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-fluoroetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,018 g, 15% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,42-3,16 (m, 5H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,57-1,55 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 424, 426 (M+H)+.

Ejemplo 127

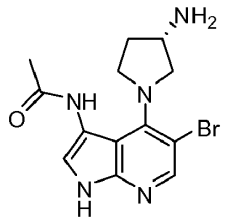


(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Se añadieron NMP (4 ml), DIEA (2,47 g, 19,1 mmoles), ácido (R)-2-metoxipropanoico (1,42 g, 13,7 mmoles), y BOP-Cl (3,48 g, 13,7 mmoles) a una disolución de (R)-1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo bruto (1,00 g, 2,73 mmoles; Ejemplo 91, Etapa A) en NMP (3,3 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos. Después se añadió LiOH 3M (25 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18

horas. Se añadieron agua y DCM a la mezcla de reacción, y las capas se separaron. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 5-95% de agua:ACN) para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (655 mg, 56% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,99 (q, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,34 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 352,0 (M+H)+, tiempo de retención = 2,28 minutos (Método 3).

Ejemplo 128



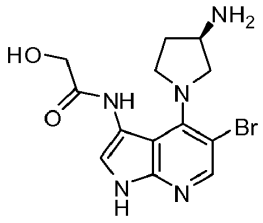
(S)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (750 mg, 3,26 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), TEA (1363 µl, 9,78 mmoles), y Ac_2O (646 µl, 6,85 mmoles) en THF (15 ml) a temperatura ambiente, y se agitaron durante 30 minutos. La reacción se filtró entonces, y el producto sólido se secó para proporcionar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (595 mg, 2,19 mmoles, 67% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (0,190 g, 0,698 mmoles), DIEA (0,365 ml, 2,10 mmoles), y (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,390 g, 2,10 mmoles) en n-BuOH (2 ml), y se calentaron hasta 135ºC durante 8 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH 500:18) para dar (S)-1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,240 g, 78% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (S)-1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,250 g, 0,570 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% de agua:ACN). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (S)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (0,21 g, 90% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 338, 340 (M+H)+.

Ejemplo 129



(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida

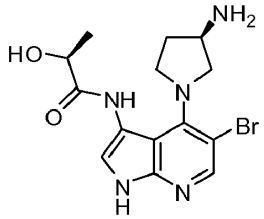
Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,600 g, 2,61 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), ácido 2-acetoxiacético (0,647 g, 5,48 mmoles), BOP-Cl (1,39 g, 5,48 mmoles), y trietilamina (1,82 ml, 13,0 mmoles) en DCM (10 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua), para dar N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, 53% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,200 g, 0,694 mmoles), (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,388 g, 2,08 mmoles), y DIEA (0,121 ml, 0,694 mmoles, d 0,742) en n-BuOH, y se calentaron hasta 135ºC durante 8 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage

SP4, C-18 25M+, 5-75% de CH_3CN/agua) para proporcionar el producto (R)-1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,150 g, 48% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,330 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió a una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,120 g, 85% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 354, 356 (M+H)+.

Ejemplo 130



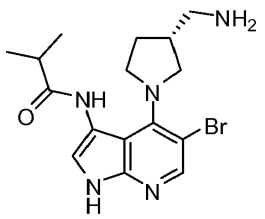
(S)-N-(4-((R)-3-Aminolpirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,350 g, 1,52 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), ácido (S)-2-acetoxipropanoico (0,422 g, 3,20 mmoles), BOP-Cl (0,813 g, 3,20 mmoles), y trietilamina (1,06 ml, 7,61 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitaron durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora, y después se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-60% de CH_3CN/agua), para dar (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida (0,040 g, 9% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida (0,040 g, 0,13 mmoles), (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,074 g, 0,40 mmoles) y DIEA (0,069 ml, 0,40 mmoles, d 0,742) en n-BuOH (1 ml), y se calentaron hasta 135ºC durante 8 horas. La reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-60% de CH_3CN/agua) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,040 g, 65% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,040 g, 0,085 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar hidrocloruro de (S)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida (0,022 g, 58% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,16 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,32-4,30 (q, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,34-1,32 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 368, 370 (M+H)+.

Ejemplo 131



(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

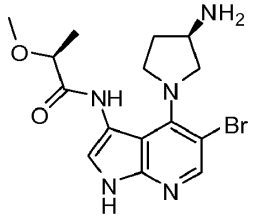
Etapa A: Una disolución de cloruro de isobutilo (500 mg, 0,492 ml, 4,695 mmoles) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (900 mg, 3,912 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H) y trietilamina (1,78 g, 2,73 ml, 19,56 mmoles) en diclorometano anhidro (30 ml) enfriado en un

baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en THF (30 ml), se trató con una disolución acuosa 2N de LiOH (8 ml), y se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se agitó en agua (30 ml). El sólido, que se separó, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con diclorometano (10 ml), y se secó a vacío para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (778,5 mg, 66% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 1,11 (d, 6H). LCMS (APCI+)*m/z* 299,9 (M+)+, tiempo de retención = 2,80 minutos.

Etapa B: Se añadió (S)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (505 mg, 2,52 mmoles) a una suspensión de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (252 mg, 0,84 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (326 mg, 0,439 ml, 2,52 mmoles) en n-BuOH (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno a 160ºC durante 18 horas. La mezcla fría se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró, y el filtrado se concentró hasta un aceite, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-85% de CH_3CN/agua, 25CV) para proporcionar (R)-(1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (245 mg, 61% de rendimiento) como un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 480,1, 482,1 (M+H)+, tiempo de retención = 3,66 minutos.

Etapa C: Se agitó (R)-(1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (245 mg, 0,510 mmoles) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55% de CH_3CN/agua, 25CV). El producto aislado se recogió en un volumen mínimo de metanol, y se añadió a una disolución agitada de HCl 2N-Et_2O. La sal formada se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó a vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (128 mg, 55% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,74 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,63 (d, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,16 (d, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* 380, 382,1 (M+H)+, tiempo de retención = 2,11 minutos.

Ejemplo 132A



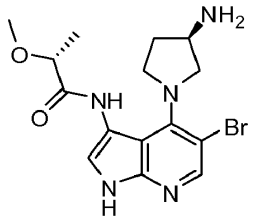
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,5 g, 2,17 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), (S)-2-metoxipropanamida (0,471 g, 4,56 mmoles), BOP-Cl (1,16 g, 4,56 mmoles), y trietilamina (1,51 ml, 10,9 mmoles) en DCM (10 ml), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente, después se vertieron en agua, y se extrajeron con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% de CH_3CN/agua) para dar (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 87% de rendimiento).

Etapa B: Se colocaron (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 1,9 mmoles), (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 5,7 mmoles), y DIEA (0,99 ml, 5,7 mmoles) en n-BuOH (4 ml), y se calentaron a 135ºC durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH 500:15) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,55 g, 60% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,41 g, 0,85 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (S)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,35 g, 90% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,03-3,96 (m, 3H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 382, 384 (M+H)+.

Ejemplo 132B



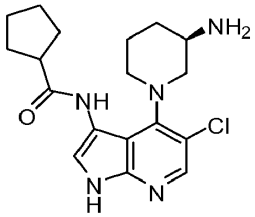
(R)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Se colocaron 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,5 g, 2,17 mmoles; Ejemplo 1, Etapa H), ácido (R)-2-metoxipropanoico (0,475 g, 4,56 mmoles), BOP-Cl (1,16 g, 4,56 mmoles), y trietilamina (1,51 ml, 10,9 mmoles) en DCM (5 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió LiOH acuoso 3M (3 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, después se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH 500:15) para dar (R)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida.

Etapa B: Se colocaron (R)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 1,9 mmoles), (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 5,7 mmoles), y DIEA (0,99 ml, 5,7 mmoles, d 0,742) en n-BuOH (4 ml), y se calentaron a 135ºC durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH 500:15) para proporcionar (R)-1-(5-bromo-3-((R)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,56 g, 61% de rendimiento).

Etapa C: Se colocó (R)-1-(5-bromo-3-((R)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,311 mmoles) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó entonces mediante cromatografía inversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% de CH_3CN/agua). El producto resultante se disolvió a continuación en un mínimo de DCM (con MeOH para ayudar en la solubilidad), y se añadió una disolución agitada de HCl 1M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar hidrocloruro de (R)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,110 g, 78% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,16 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 382, 384 (M+H)+.

Ejemplo 133



(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida

Etapa A: Se suspendieron 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,00 g, 4,6 mmoles) y platino-0,5% de Fe (0,452 g, 0,06 mmoles) en THF (12,4 ml) con IPA (6,2 ml). La mezcla se hidrogenó a 20 psi durante 20 horas, y después el catalizador se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad, y se aisló 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (923 mg, 107% de rendimiento) como un sólido.

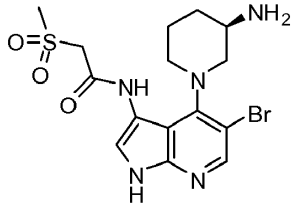
Etapa B: Se añadieron gota a gota N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (279 mg, 2,16 mmoles) seguido de cloruro de ciclopentanocarbonilo (143 mg, 1,08 mmoles) a 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,08 mmoles) en THF (10 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora, y después se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró en agua, y después se filtró. El sólido se lavó con ACN, y se secó a vacío para proporcionar N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (186 mg, 61% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (192 mg, 0,96 mmoles) a N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (90 mg, 0,32 mmoles) en s-BuOH (2 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 130ºC durante 30 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar, la reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en AcOEt (10 ml), y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% y con salmuera.

La fase acuosa se diluyó con hexanos (10 ml) y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice. El gel de sílice se enjuagó con AcOEt/hexanos (1/1, 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El sólido resultante se cristalizó en AcOEt para producir (R)-1-(5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (85 mg, 58% de rendimiento) como un sólido.

Etapa D: Se agitó (R)-1-(5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,17 mmoles) en HCl 4N en IPA (5 ml) a aproximadamente 30-40ºC durante 24 horas. La reacción se concentró hasta sequedad para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (72 mg, 115% de rendimiento) como un sólido.

Ejemplo 134



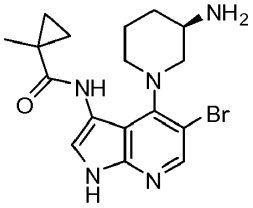
(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida

Etapa A: Se añadieron ácido 2-(metilsulfonil)acético (601 mg, 4,35 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmoles) y trietilamina (1100 mg, 10,9 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmoles) en DCM (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (50 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM y con agua. Después de secar, se obtuvo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida (503 mg, 66,1% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron N-(5-Bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida (300 mg, 0,857 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (515 mg, 2,57 mmoles) en s-BuOH (5 ml) hasta 135ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas. Después de enfriar, el residuo se concentró, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 80/20 → 0/100, 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-(2-(metilsulfonil)acetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (306 mg, 67,3% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(2-(metilsulfonil)acetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (300 mg, 0,566 mmoles) en TFA (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (4 ml), y después se añadió a una disolución agitada de HCl 2N en éter. El precipitado resultante se filtró, y se secó para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida (98 mg, 40,3% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,95 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,18-8,26 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 4,47 (dd, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 432,3 (M+2H)+.

Ejemplo 135



(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida

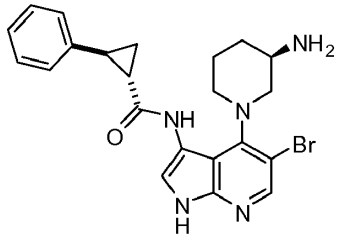
Etapa A: Se añadieron ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (435 mg, 4,35 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (553 mg, 2,17 mmoles) y trietilamina (1100 mg, 10,9 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmoles) en DCM (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (50 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM y con agua. Después de secar, se obtuvo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida (464 mg, 68,4% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron hasta 135ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclo-propanocarboxamida (464 mg, 1,49 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (298 mg, 1,49 mmoles) en s-BuOH (5 ml). Después de enfriar, el residuo se concentró, y se purificó

mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 80/20 → 0/100, 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-(1-metilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (382 mg, 52,2% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(1-metilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (380 mg, 0,772 mmoles) en TFA (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (4 ml), y después se añadió a una disolución agitada 2N de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida (150 mg, 49,5% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,78 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,27 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,63 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 392,3 (M).

Ejemplo 136



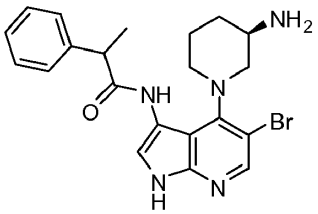
trans-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadieron ácido trans-2-fenilciclopropanocarboxílico (705 mg, 4,35 mmoles), cloruro de bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmoles) y trietilamina (1100 mg, 10,9 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmoles) en DCM (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (50 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM y con agua. Después de secar, se obtuvo trans-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (503 mg, 61,8% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron hasta 135ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas trans-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenil-ciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,34 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1338 mg, 6,68 mmoles) en s-BuOH (5 ml). Después de enfriar, el residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 80/20 → 0/100, 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-(trans-2-fenilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (359 mg, 48,5% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(trans-2-fenilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (350 mg, 0,631 mmoles) en TFA (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (4 ml), y después se añadió a una disolución agitada 2N de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir hidrocloruro de trans-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (230 mg, 80,2% de rendimiento) como un sólido (mezcla de diastereoisómeros). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,84 (d, 1H), 9,71 (d, 1H), 8,25 (br s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,35 (m, 0,5H), 2,16 (m, 0,5H), 2,0-1,85 (m, 1H), 1,70-1,26 (m, 5H). LCMS (APCI+) *m/z* 454,4 (M).

Ejemplo 137



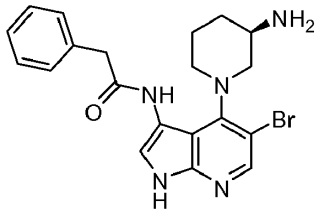
N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida

Etapa A: Se añadieron ácido 2-fenilpropanoico (653 mg, 4,35 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmoles) y trietilamina (1100 mg, 10,9 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmoles) en DCM (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (50 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM y con agua. Después de secar, se obtuvo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida (384 mg, 48,8% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron hasta 135ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenil-propanamida (170 mg, 0,469 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (282 mg, 1,41 mmoles) en s-BuOH (5 ml). Después de enfriar, el residuo se concentró, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 80/20 → 0/100, 30 CV) para producir (3R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilpropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (142 mg, 55,8% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (3R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilpropanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (140 mg, 0,258 mmoles) en TFA (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (4 ml), y después se añadió a una disolución agitada de HCl 2N en éter. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir hidrocloruro de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida (100 mg, 87,6% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,82 (d, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,30 (br s, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44-7,25 (m, 5H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,45-2,75 (m, 6H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,70-1,35 (m, 3 H), 1,45 (dd, 3 H). LCMS (APCI+) *m/z* 442,4 (M).

Ejemplo 138



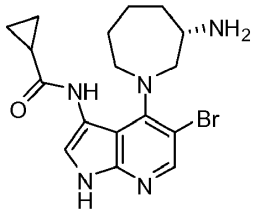
(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida

Etapa A: Se añadieron ácido 2-fenilacético (592 mg, 4,35 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmoles) y trietilamina (1100 mg, 10,9 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmoles) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (50 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM y con agua. Después de secar, se obtuvo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (606 mg, 80,1 % de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se calentaron hasta 135ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (300 mg, 0,86 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (518 mg, 2,58 mmoles) en s-BuOH (5 ml). Después de enfriar, el residuo se concentró, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 80/20 → 0/100, 30 CV) para producir (R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (320 mg, 70% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (310 mg, 0,587 mmoles) en TFA (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (4 ml), y después se añadió a una disolución agitada 2N de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró, y se secó para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (280 mg, 111% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,82 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,46-3,18 (m, 4H), 3,00 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58-1,38 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 428,4 (M).

Ejemplo 139



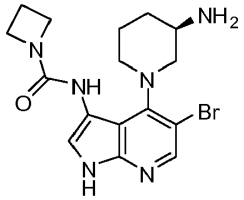
(S)-N-(4-(3-aminoazepan-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadió (S)-azepan-3-ilcarbamato de terc-butilo (431 mg, 2,01 mmoles; comercialmente disponible de Moon, Sung-Hwan, *et al*. "An Efficient Conversion de Chiral α-Amino Acids to Enantiomerically Pure 3-Amino Cyclic Amines." Synthetic Communications. Vol. 28, nº 21 (1998): p. 3919-3926) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,671 mmoles) en n-BuOH (3 ml), y la reacción se calentó durante

18 horas hasta 160ºC en un tubo cerrado herméticamente. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía (SP4, 25M, agua/ACN 100/0 → 0/100, 40CV) para producir (S)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azepan-3-ilcarbamato de terc-butilo (30 mg, 9% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitó (S)-1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azepan-3-ilcarbamato de terc-butilo (30 mg, 0,061 mmoles) en TFA (5 ml) durante 1 hora. Tras concentrar, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y después se añadió gota a gota a una disolución 2N de HCl en éter. El sólido resultante se recogió y se secó para producir hidrocloruro de (S)-N-(4-(3-aminoazepan-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (16 mg, 67% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,09 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,48 (br s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,09-1,55 (m, 8H), 0,90-0,75 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* 392,0 (M).

Ejemplo 140

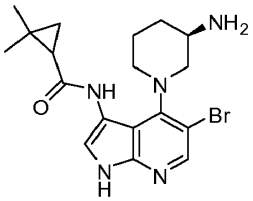


(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)azetidin-1-carboxamida

Etapa A: Se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (3,2 g, 19 mmoles) a (R)-1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (2,0 g, 4,9 mmoles; Ejemplo 98, Etapa A) en THF (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción disolución se usó como tal. Se añadió azetidina (113 mg, 1,98 mmoles) a (R)-1-(5-bromo-3-(1H-imidazol-1-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,397 mmoles) en THF (20 ml), y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se concentró hasta sequedad, y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 90/10 → 0/100, 30 CV) para producir (R)-1-(3-(azetidin-1-carboxamido)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 46,0% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se disolvió (R)-1-(3-(azetidin-1-carboxamido)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (74 mg, 0,15 mmoles) en TFA (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió gota a gota a una disolución 2N de HCl en éter. El sólido resultante se filtró y se secó para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)azetidin-1-carboxamida (43 mg, 73% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,84 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,66 (dd, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 5H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,52 (br s, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 394,4 (M+H).

Ejemplo 141



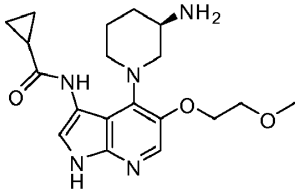
N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida

Etapa A: Se añadieron ácido 2,2-dimetilciclopropanocarboxílico (0,992 g, 8,69 mmoles), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (2,21 g, 8,69 mmoles) y trietilamina (2,20 g, 21,7 mmoles) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (1 g, 4,35 mmoles) en DCM (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió Na_2CO_3 acuoso 2N. La mezcla se filtró, y el sólido se enjuagó con agua y se secó para producir N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (672 mg, 47,4% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Se agitaron a 130ºC durante 18 horas N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,53 mmoles) y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (921 mg, 4,60 mmoles) en s-BuOH (10 ml). La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 90/10 → 0/100, 30 CV) para producir (1R)-3-(5-bromo-3-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (360 mg, 46,5% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Se disolvió (1R)-3-(5-bromo-3-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (341 mg, 0,675 mmoles) en TFA (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar, el residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió gota a gota a una disolución 2N de HCl en éter. El sólido resultante se filtró y se secó para producir hidrocloruro de N-(4-((3R)-3-aminociclohexil)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (237 mg, 86,7% de rendimiento) como un sólido (mezcla 1/1 de diastereoisómeros). RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,78 (s, 0,5H), 11,73 (s, 0,5H), 9,48 (s, 0,5H), 9,41 (s, 0,5H), 8,36-8,26 (m, 3H), 8,18 (s, 0,5H), 8,17 (s, 0,5H), 7,48 (s, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 3,55-3,0 (m, 6H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,84-1,40 (m, 4H), 1,14-1,08 (m, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,90 (s, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 406,4 (M+H).

Ejemplo 142



(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: 1-Bromo-2-metoxietano (0,586 g, 4,21 mmoles) y carbonato de potasio (1,16 g, 8,43 mmoles) a 4-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (1,3 g, 4,21 mmoles; Ejemplo 119, Etapa A) en DMF (13 ml). La reacción se calentó hasta 65ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas, se enfrió y después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía inversa (SP4, 25M, agua/ACN 90/10 → 0/100, 30CV) para producir 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (440 mg, 49,7% de rendimiento) como un aceite.

Etapa B: Se añadió 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (440 mg, 2,09 mmoles) a HNO_3 fumante (4 ml) a 0-5ºC, y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió hielo, y el sólido resultante se filtró y se secó para producir 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (360 mg, 67% de rendimiento) como un sólido.

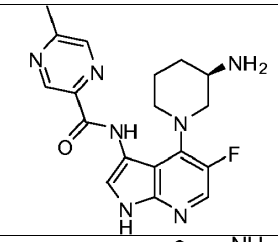
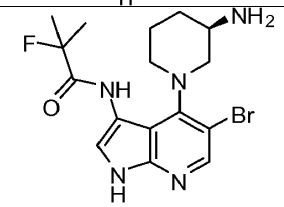
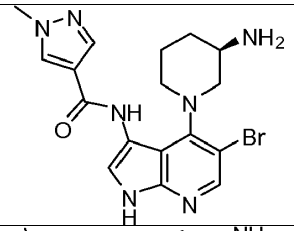
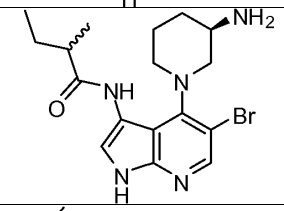
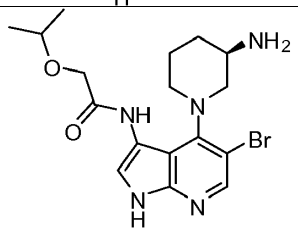
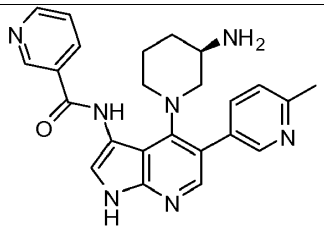
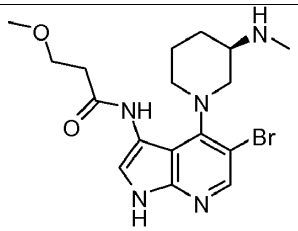
Etapa C: Se añadió $SnCl_2$ (1337 mg, 7,05 mmoles) a 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (360 mg, 1,41 mmoles) en HCl 6N (10 ml) a 0-5ºC, y la reacción se agitó a 0-5ºC durante 1 hora. La disolución se neutralizó mediante adición de NaOH 6N, y después se extrajo con $CHCl_3$/IPA 3/1. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para dejar 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 95% de rendimiento) como un aceite.

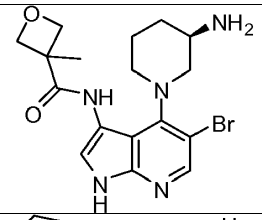
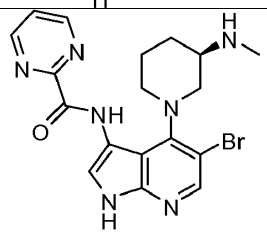
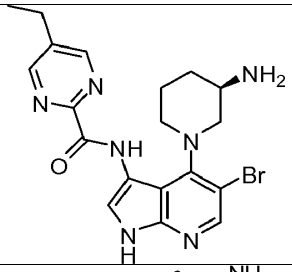
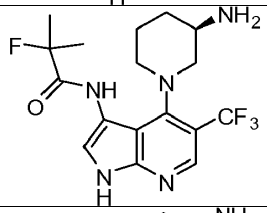
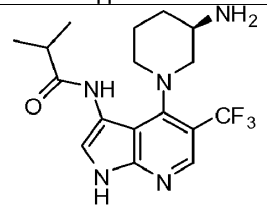
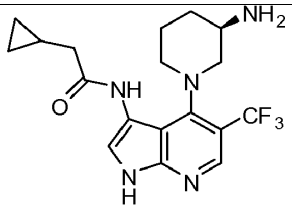
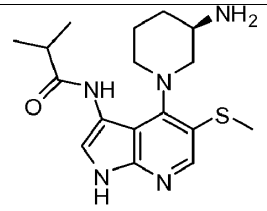
Etapa D: Se añadió (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (307 mg, 1,53 mmoles) a N-(4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,511 mmoles) en s-BuOH (3 ml), y la reacción se agitó a 150ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar y concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SP4, 25M, agua/ACN 90/10 → 0/100, 30 CV) para producir (R)-1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (113 mg, 46,7% de rendimiento) como un sólido.

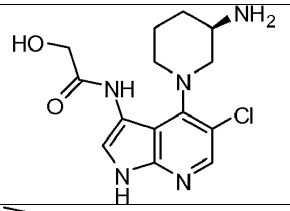
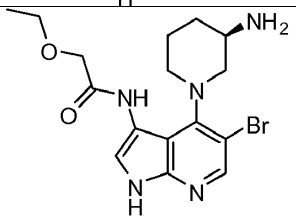
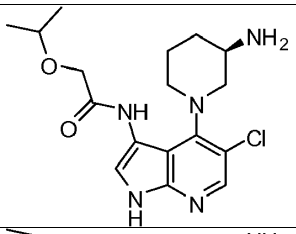
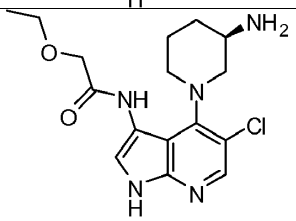
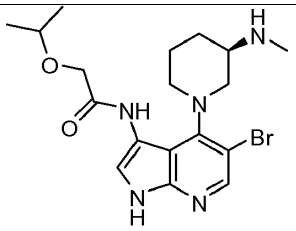
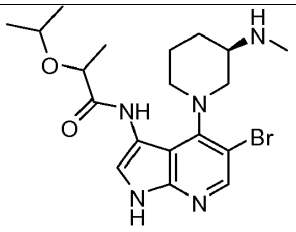
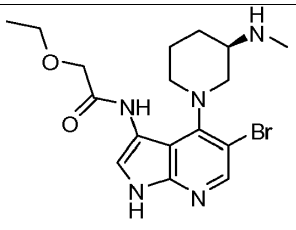
Etapa E: Se disolvió (R)-1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,110 g, 0,232 mmoles) en HCl 5N (2,32 ml, 11,6 mmoles) en IPA, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró hasta sequedad, se suspendió en acetonitrilo (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir hidrocloruro de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,094 g, 90,7% de rendimiento) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (s, 1H),4,13 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,93 (m 2H). LCMS (APCI+) *m/z* 374,2 (M+H).

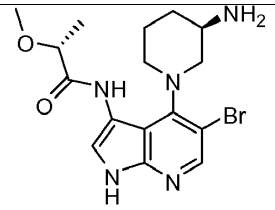
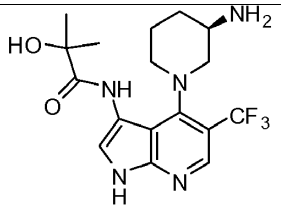
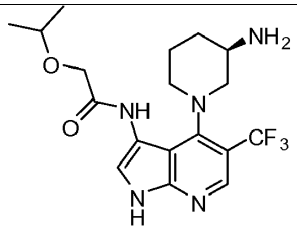
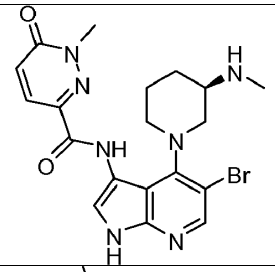
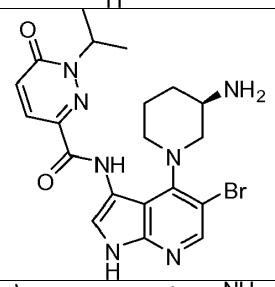
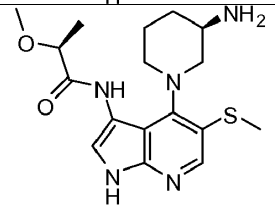
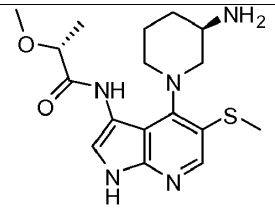
Los Ejemplos 143-184 mostrados en la Tabla 1 también se pueden obtener según los métodos descritos anteriormente.

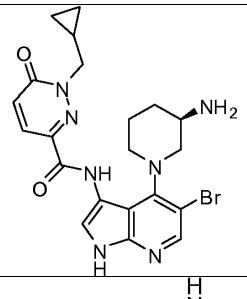
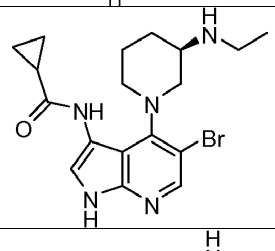
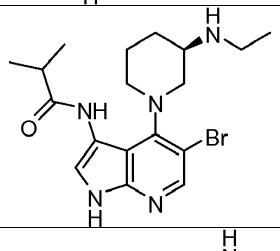
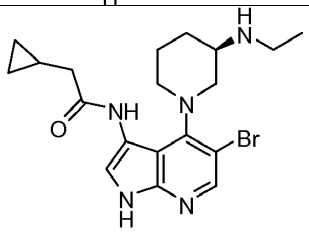
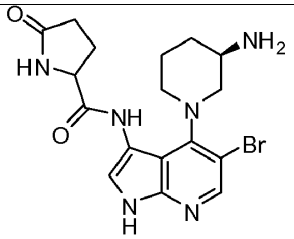
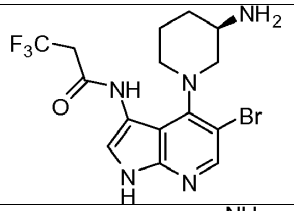
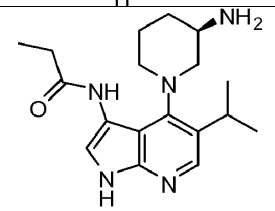
Tabla 1

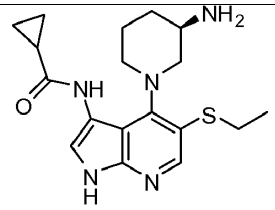
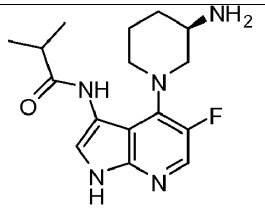
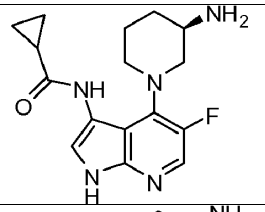
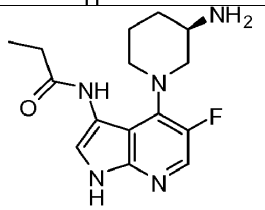
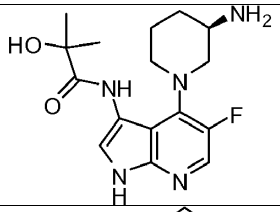
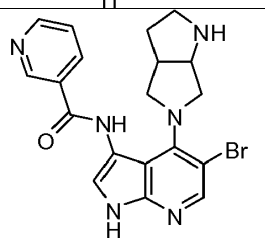
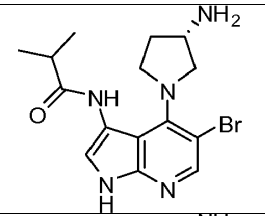
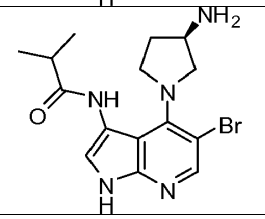
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
143		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 370 (M+H)+
144		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,85 (br s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,31 (br s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,67 (d, 3H), 1,61(d, 3H), 1,56-1,40 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 400 (M+2H)+, Tiempo de retención = 2,26 minutos
145		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 418, 420 (M+H)+
146		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,29-8,11 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,86-1,24 (m, 5H), 1,08 (m, 3H), 0,85 (m, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 394, 396 (M+H)+
147		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,28 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (dd, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 410, 412 (M+H)+
148		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,15 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (t, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,08 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 428,2 (M+H)+, Tiempo de retención = 1,94 minutos (Método 3)
149		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 9,13-9,05 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,57 (t, 4H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 410, 412 (M+H)+

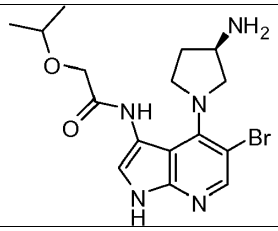
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
150		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metiloxetano-3-carboxamida	LCMS (APCI+) *m/z* 408, 410 (M+H)+
151		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,66 (br s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,56-3,43 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 430,1, 432,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,11 minutos
152		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-etilpirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,63 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 444,1 (M)+, Tiempo de retención = 2,30 minutos
153		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,45-3,31 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,70 (3, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,60-1,45 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 388,1, 389,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,25 minutos
154		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,24 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (br s, 2H), 7,61 (d, 1H), 6,20-5,76 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,16 (dd, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 370,1, 371,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,02 minutos
155		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,06 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (br s, 2H), 7,36 (d, 1H), 3,05-3,00 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 1H), 0,34-0,25 (m, 2H), 0,05-0,01(m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 382,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,13 minutos
156		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,10 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,10 (m, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 348,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 1,99 minutos (Método 3)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
157		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,14 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,81-,377 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H) 1,56-1,52 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 324 (M+H)+
158		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,80 (d, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,25 (t, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 396, 398 (M+H)+
159		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,23 (dd, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 366,1 (M+H)+
160		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,35 (br s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,25 (t, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 352,1(M+H)+
161		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,93-8,83 (m, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,63-3,40 (m, 3H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,61 (t, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,23 (dd, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 424,1, 426,1 (M+H)+
162		N-(5-Bromo-4-((R)-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,80 (s, 1H), 9,36-9,31 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 4,73-4,57 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,387-3,19 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,37 (dd, 3H), 1,20 (dd, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 440,2 (M+H)+
163		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,33 (br s, 1H),9,16-9,06 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 410,1, 412,1 (M+H)+

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
164		(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,00 (q, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,35 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 398,0 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,26 minutos (Método 3)
165		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (br s, 2H), 8,11 (d, 1H), 3,81-3,49 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,16-3,0 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 7H); LCMS (APCI+) *m/z* 386,1, 387,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,14 minutos
166		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,19 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,44-3,26 (m, 2H), 3,13-2,96 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 1,21 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 400,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,32 minutos
167		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,27 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* 460(M+H)+
168		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,32 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 474(M+H)+
169A		(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,12 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,34 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 398,0 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,08 minutos (Método 3)
169B		(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,13 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,01 (q, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,37 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 364,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,26 minutos (Método 3)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
170		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 0,14 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 486(M+H)+
171		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,14 (t, 3H), 0,91-0,82 (m, 4H); LCMS (APCI+) *m/z* 406,1, 408 (M+H)+
172		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,25 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 9H); LCMS (APCI+) *m/z* 408,1, 410,1 (M+H)+
173		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 11,82 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,57-0,50 (m, 2H), 0,25-0,21 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z*420,1, 422 (M+H)+
174		N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H) 1,70-1,48 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z*421 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,38 minutos
175		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,31 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,65-3,00 (m, 5H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,90-1,29 (m, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 420 (M)+, Tiempo de retención = 2,47 minutos
176		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,42 (q, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,16 (dd, 6H), 1,09 (t, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 330,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,25 minutos (Método 3)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
177		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(etiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 0,93-0,80 (m, 4H); LCMS (APCI+) *m/z* 360,0 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,21 minutos (Método 3)
178		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 320,1, 321,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,11 minutos
179		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,83-1,54 (m, 4H), 0,92-0,80 (m, 4H); LCMS (APCI+) *m/z* 318 (M+H)+, Tiempo de retención = 1,99 minutos
180		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 306, 307,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 1,95 minutos
181		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,33-3,17 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 6H); LCMS (APCI+)*m/z* 366,1 (M+H)+, Tiempo de retención = 2,06 minutos
182		N-(5-Bromo-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 9,15 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H0, 8,24 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H) 1,96-1,86 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 427, 429 (M+H)+
183A		(S)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,15 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,08-1,06 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 366, 368 (M+H)+
183B		(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,16 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,83-2,33 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,08-1,06 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 366, 368 (M+H)+

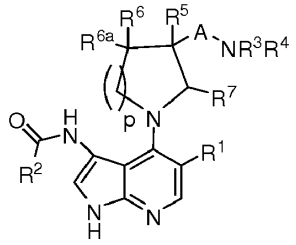
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN / LCMS
184		(R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,81-3,62 (m, 4H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,11-1,10 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z*396, 398 (M+H)+

Aunque la invención se ha descrito junto con las formas de realización indicadas, debe apreciarse que no se pretende que limiten la invención a dichas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden encontrarse comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. De esta manera, la descripción anteriormente proporcionada se considera únicamente ilustrativa de los principios de la invención.

Los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye” e “incluyendo” usados en la presente memoria y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o etapas indicados, aunque no excluyen la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de la Fórmula I:



I

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

A se selecciona de entre un enlace directo o CR^aR^b;

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), cicloalquilo de C_3-C_6, un heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que los alquilos, alquenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, CN, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^cR^d;

R^2 se selecciona de entre alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -NH(alquilo de C_1-C_6), un cicloalquilo de C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, y un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en el que los alquilos, cicloalquilo, fenilo, heterocíclicos, heteroarilos y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CN, halógeno, oxo (excepto no en fenilo, arilo o heteroarilo), CF_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo de C_1-C_6, -O(alquilo de C_1-C_6), -S(alquilo de C_1-C_6), NR^eR^f, y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CN, halógeno, CF_3, alquilo de C_1-C_3, -O(alquilo de C_1-C_3), y NR^gR^h;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, F, -O(alquilo de C_1-C_3) o cicloalquilo de C_3-C_6, o

R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3, o

A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, $-OCH_3$, alquilo de C_1-C_3 y ciclopropilo, o

A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^{6a} se selecciona de entre hidrógeno, F, OH, y CH_3;

R^7 es hidrógeno, o

A es CR^aR^b, y R^3 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^a es hidrógeno, o

R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R^b es hidrógeno o se encuentra ausente;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo de C_1-C_3, o

R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros;

R^e y R^f se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^g y R^h se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R^i es alquilo de C_1-C_3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 1 o 2.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^1 se selecciona de entre hidrógeno, Br, Cl, F, CN, CF_3, metilo, etilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo y 6-metilpiridin-3-ilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$fenilo, $-CH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1-(metoxi)ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-metiloxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, y quinoxalin-2-ilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es un enlace directo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es CR^aR^b.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F y ciclopropilmetilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

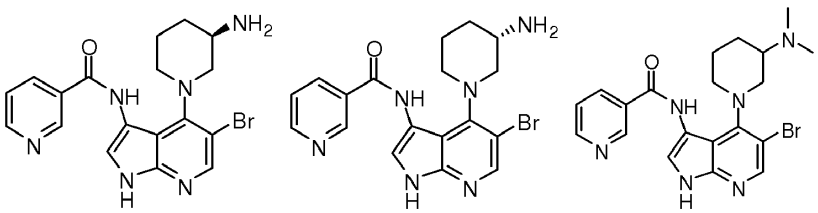
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 y R^b están ausentes, y R^3 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros.

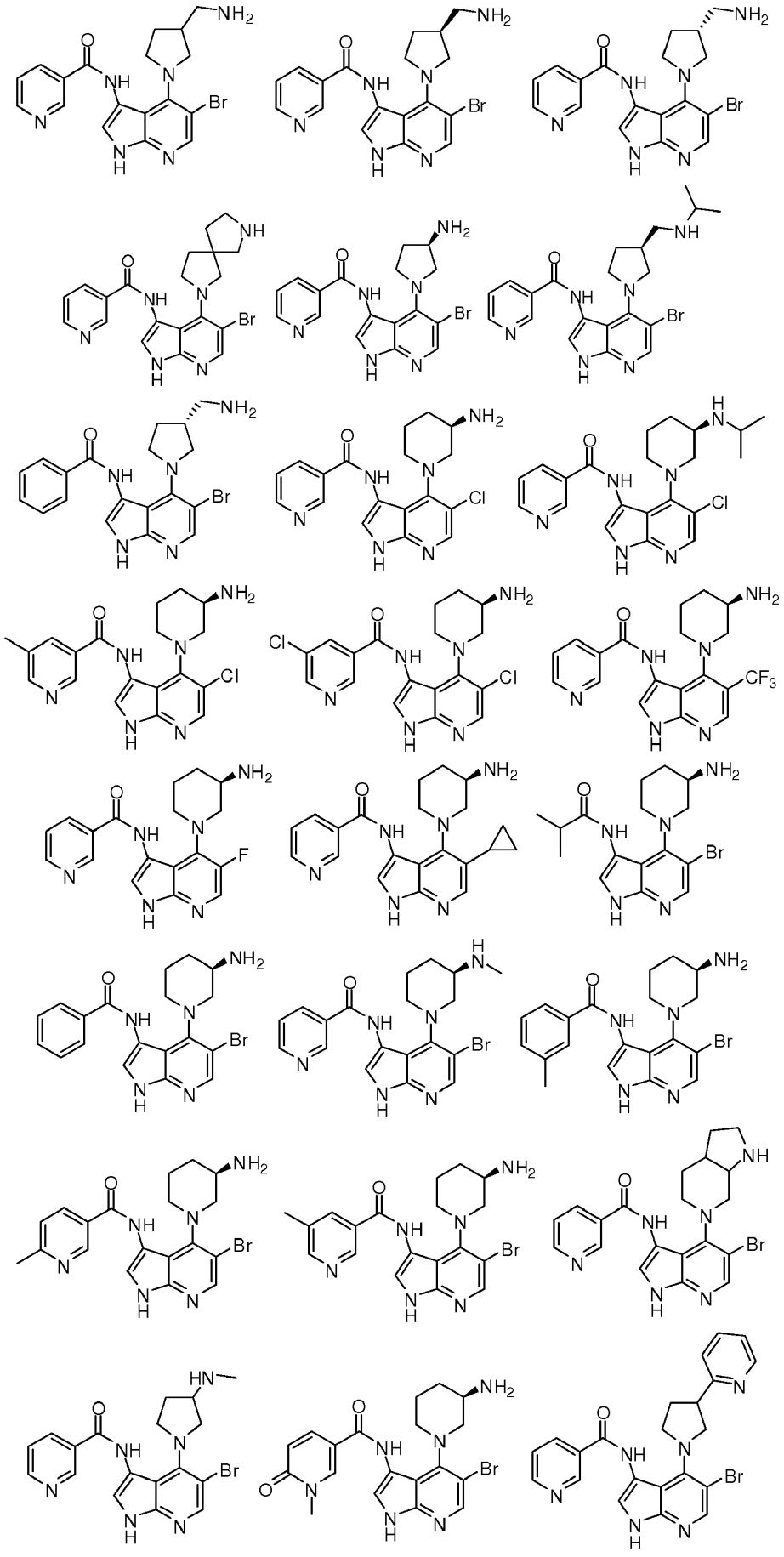
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^5 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3.

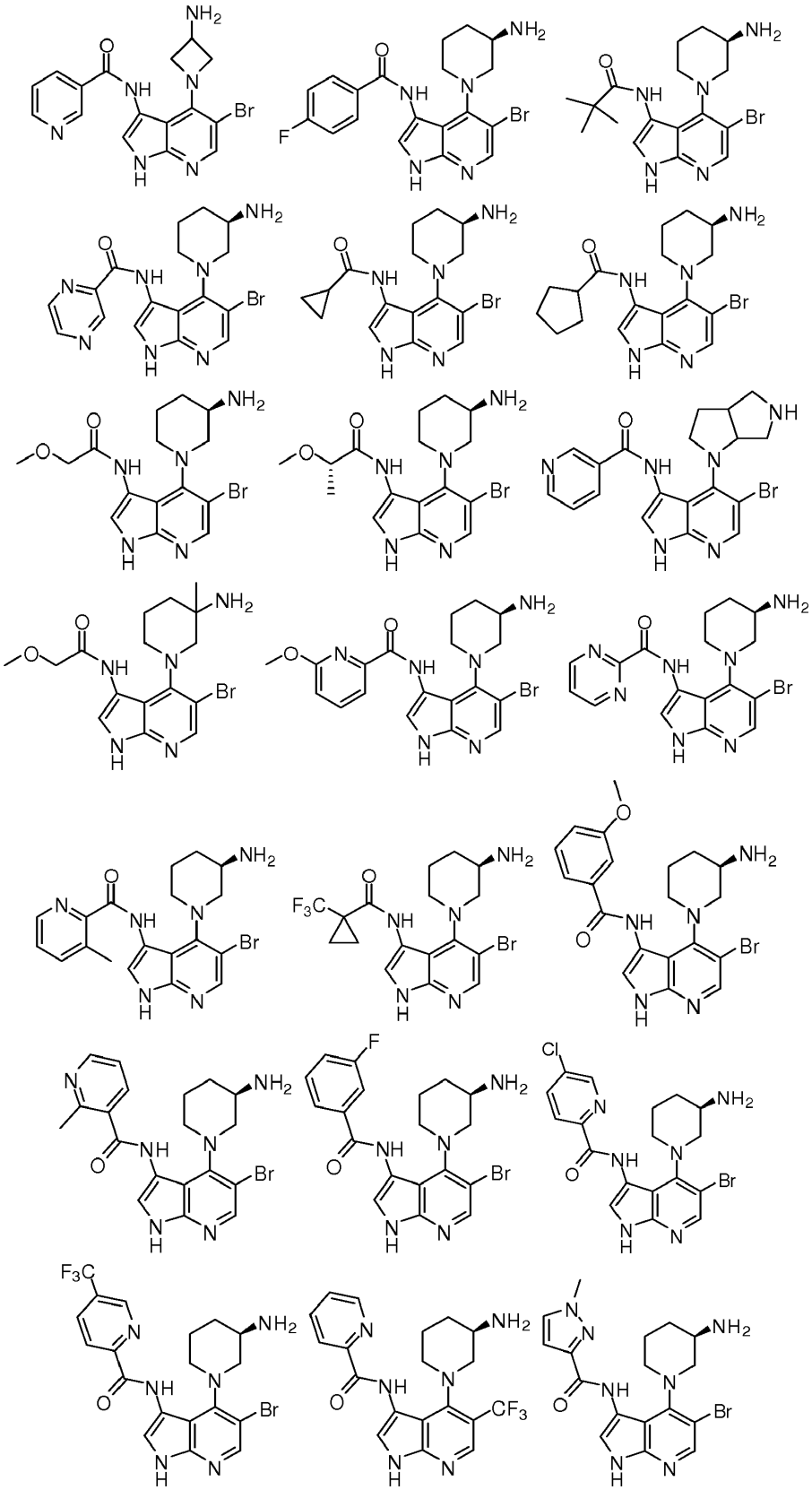
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es CR^aR^b, R^a y R^b son hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros, o A es un enlace directo, R^{6a} es hidrógeno, y R^3 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros.

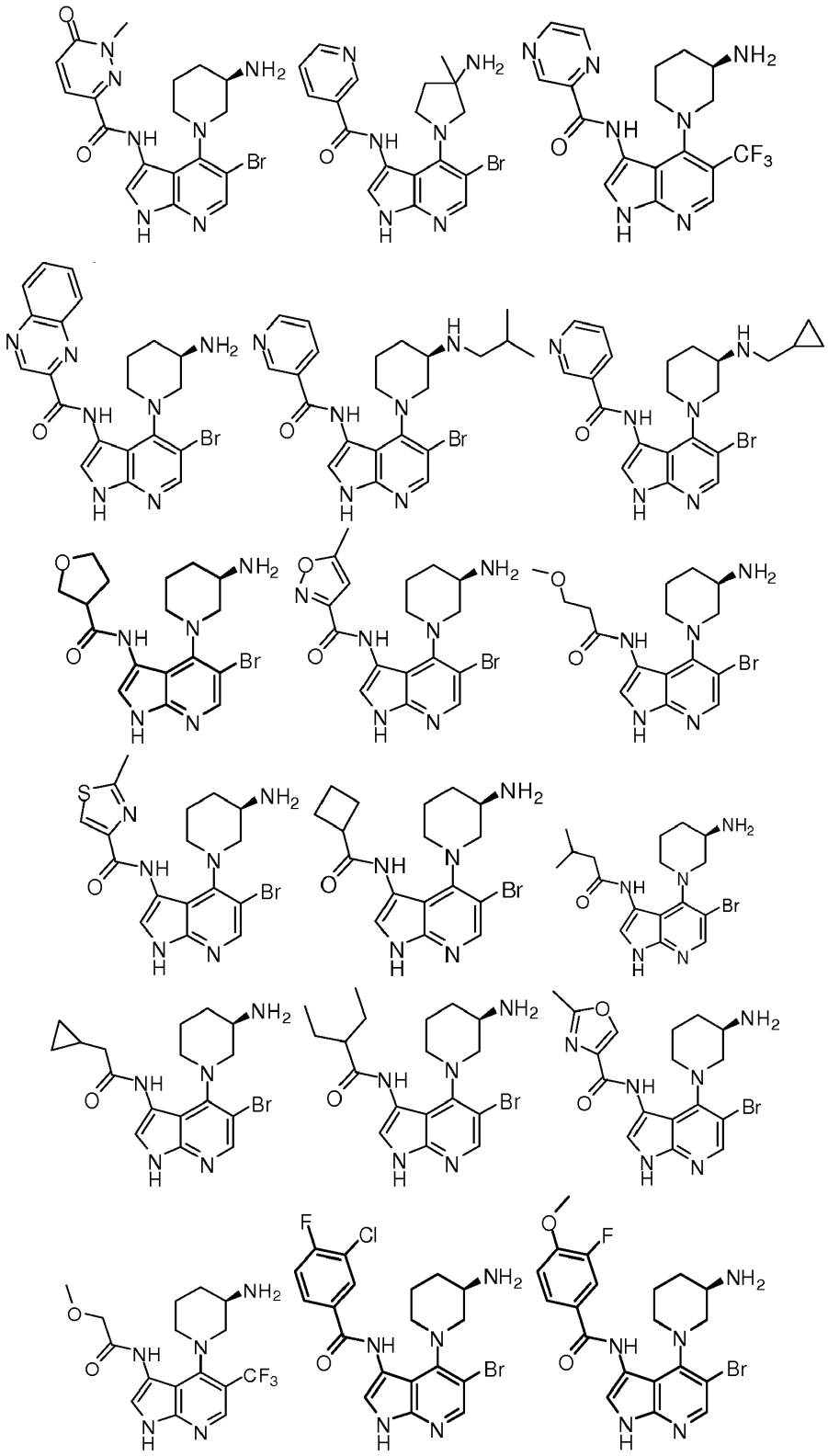
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^6 se selecciona de entre hidrógeno, F, $-OCH_3$, metilo y ciclopropilo.

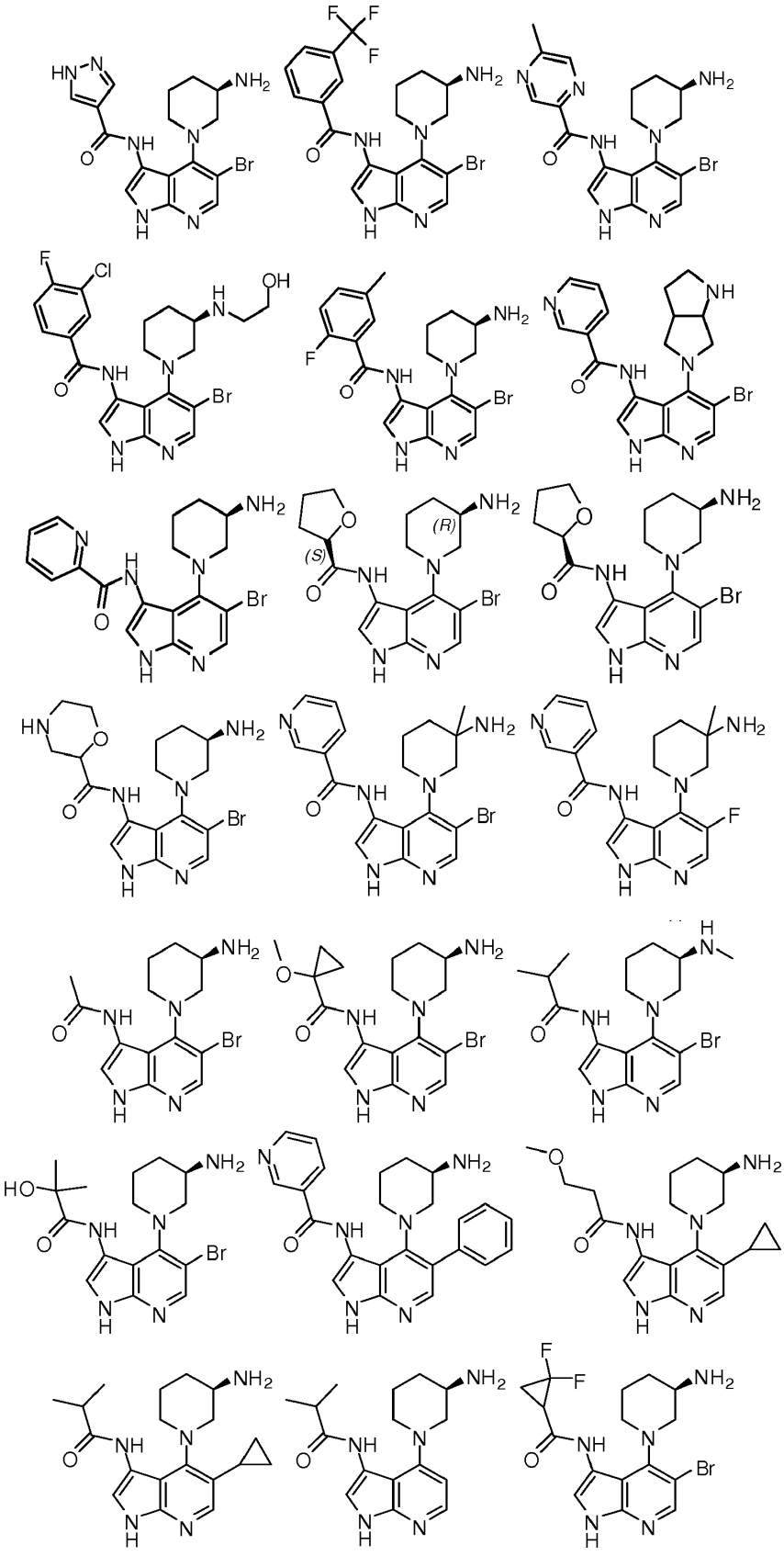
13. Compuesto de Fórmula I como se define en la reivindicación 1 y que presenta la estructura:

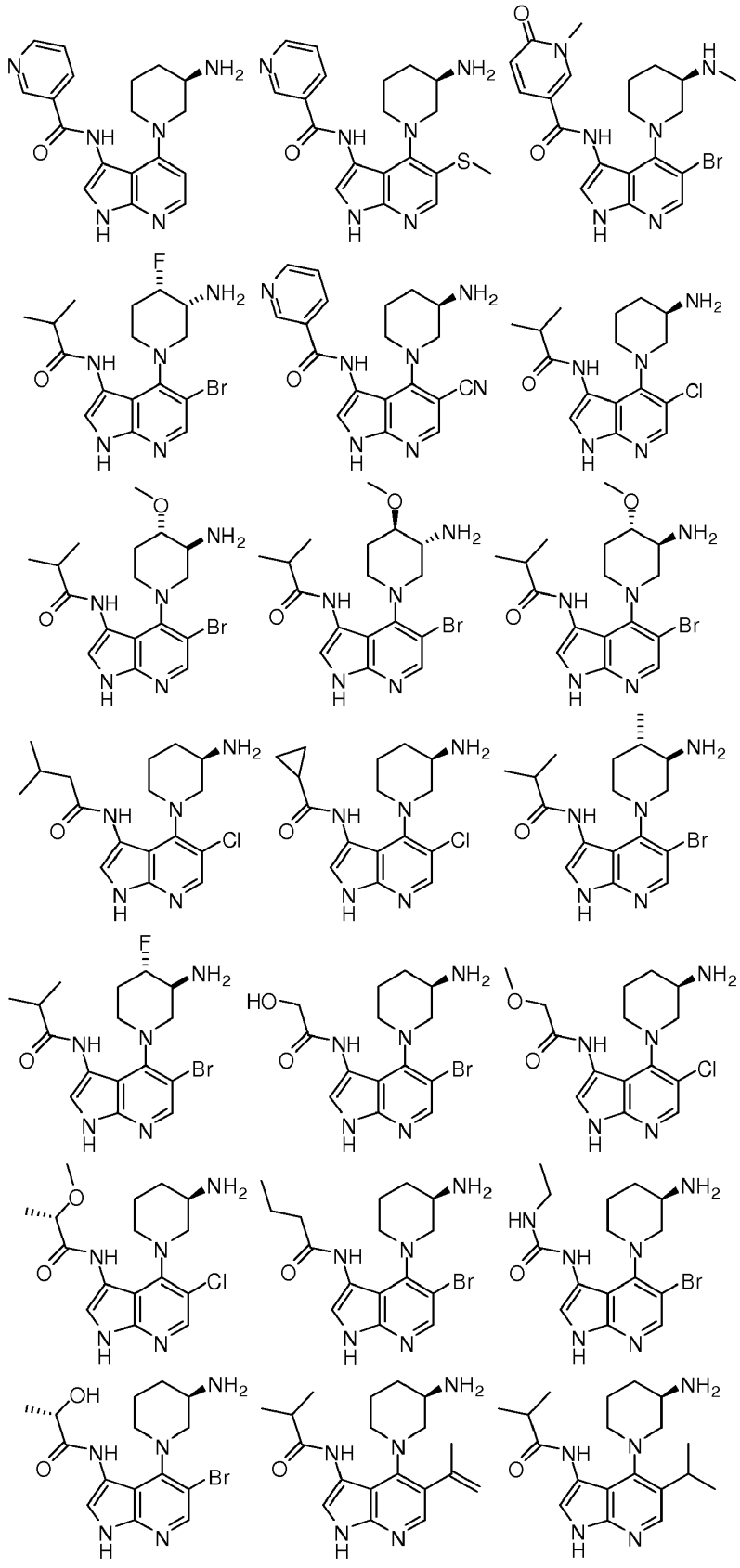


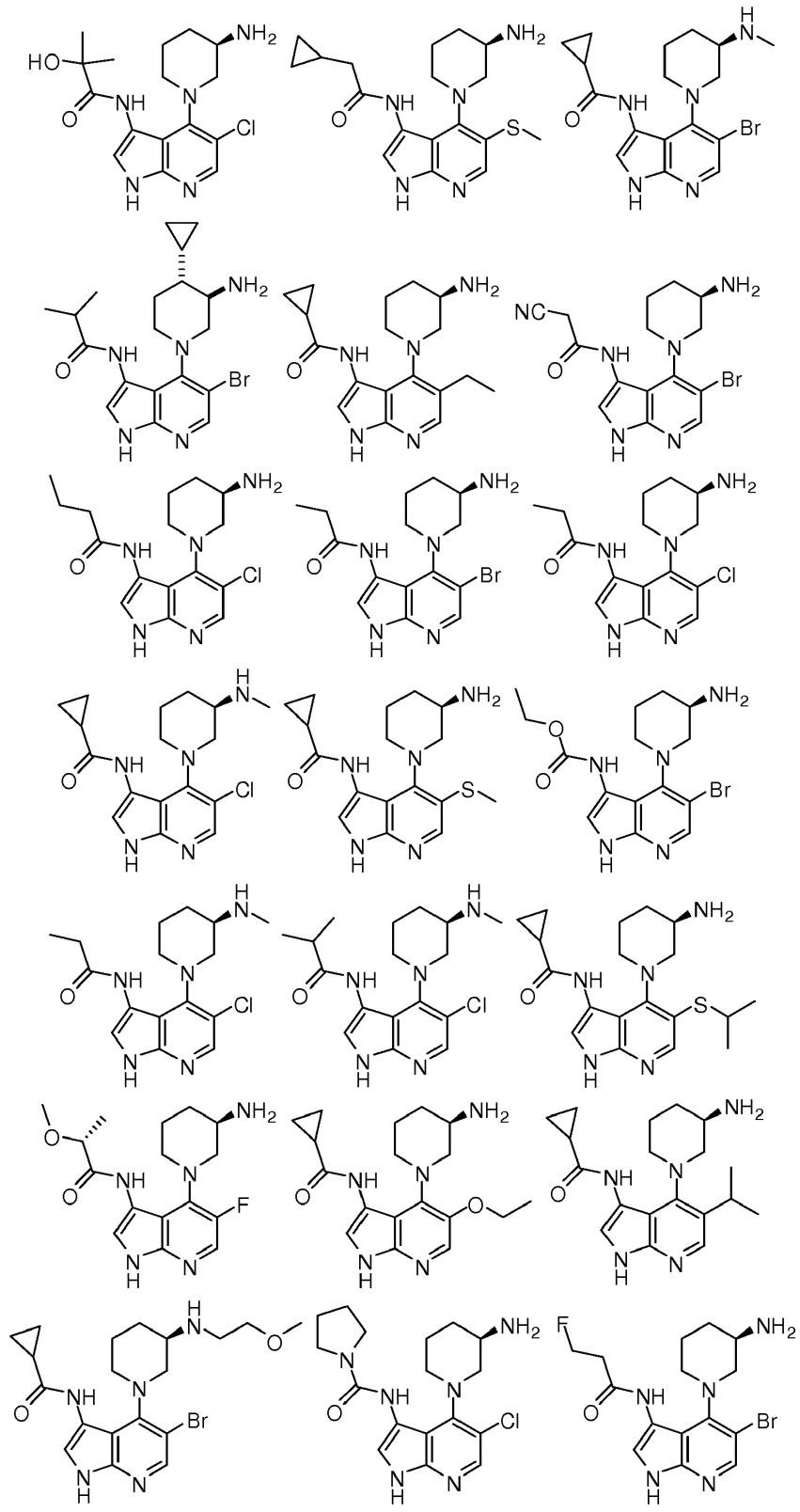


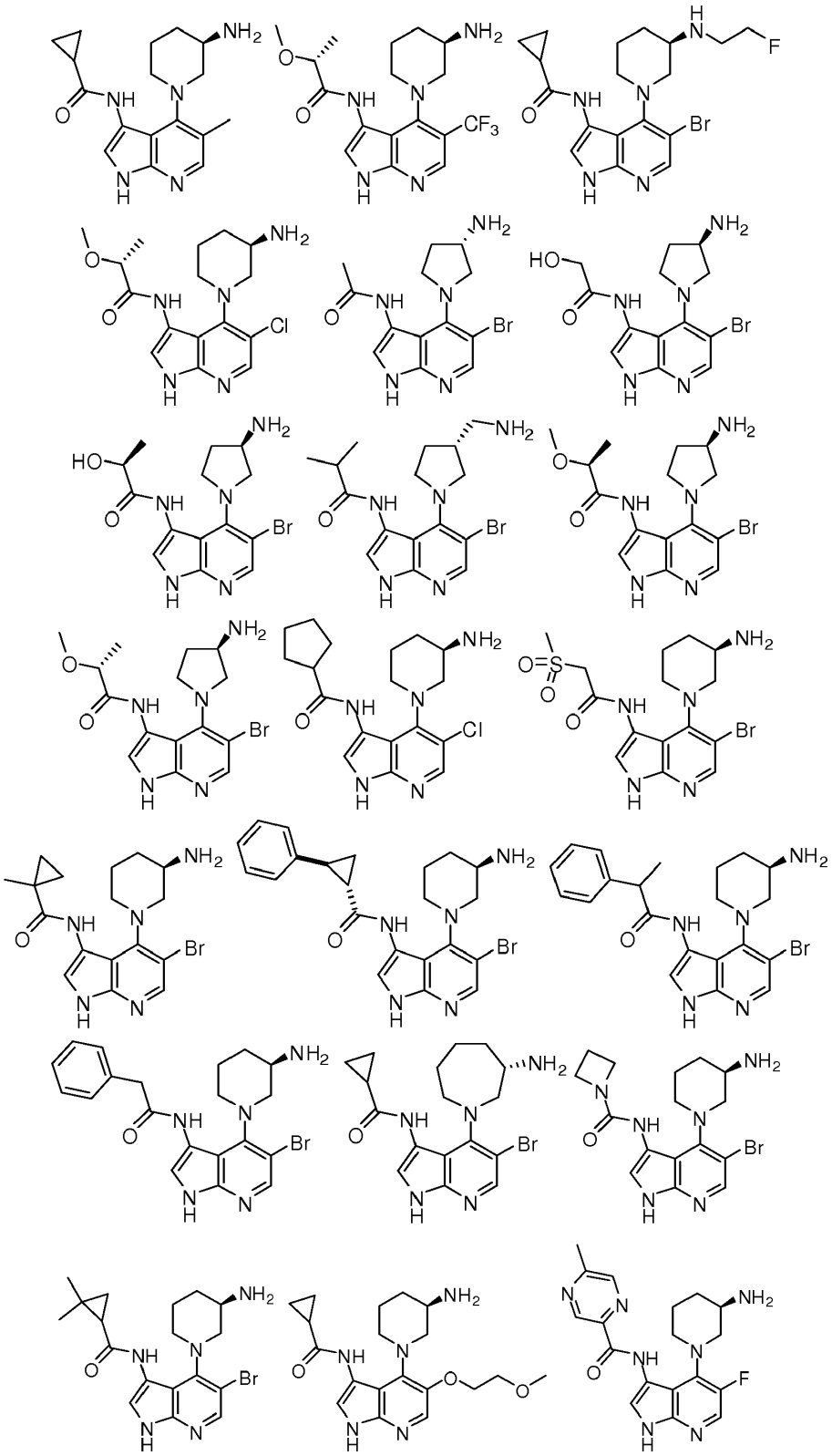


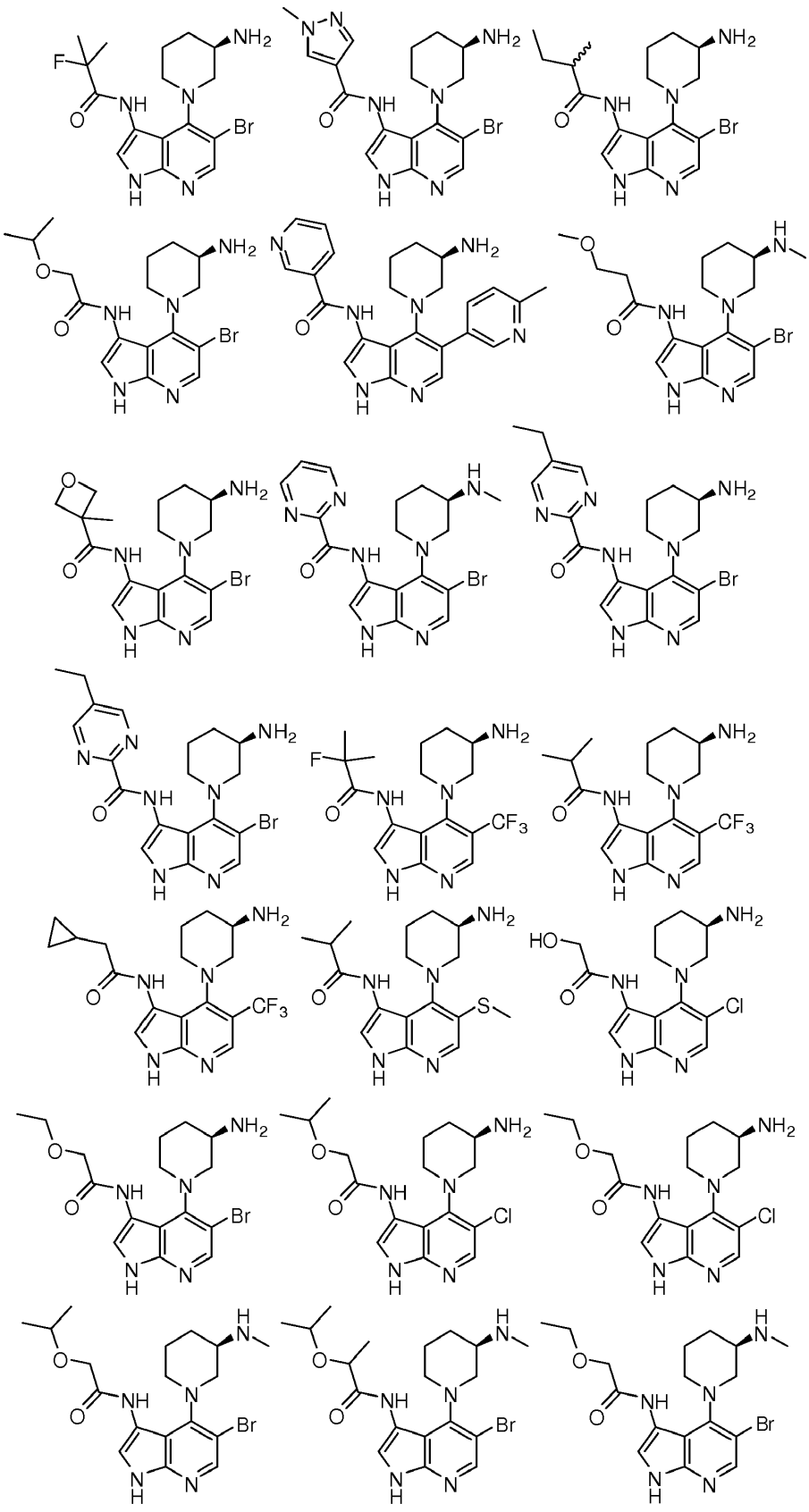


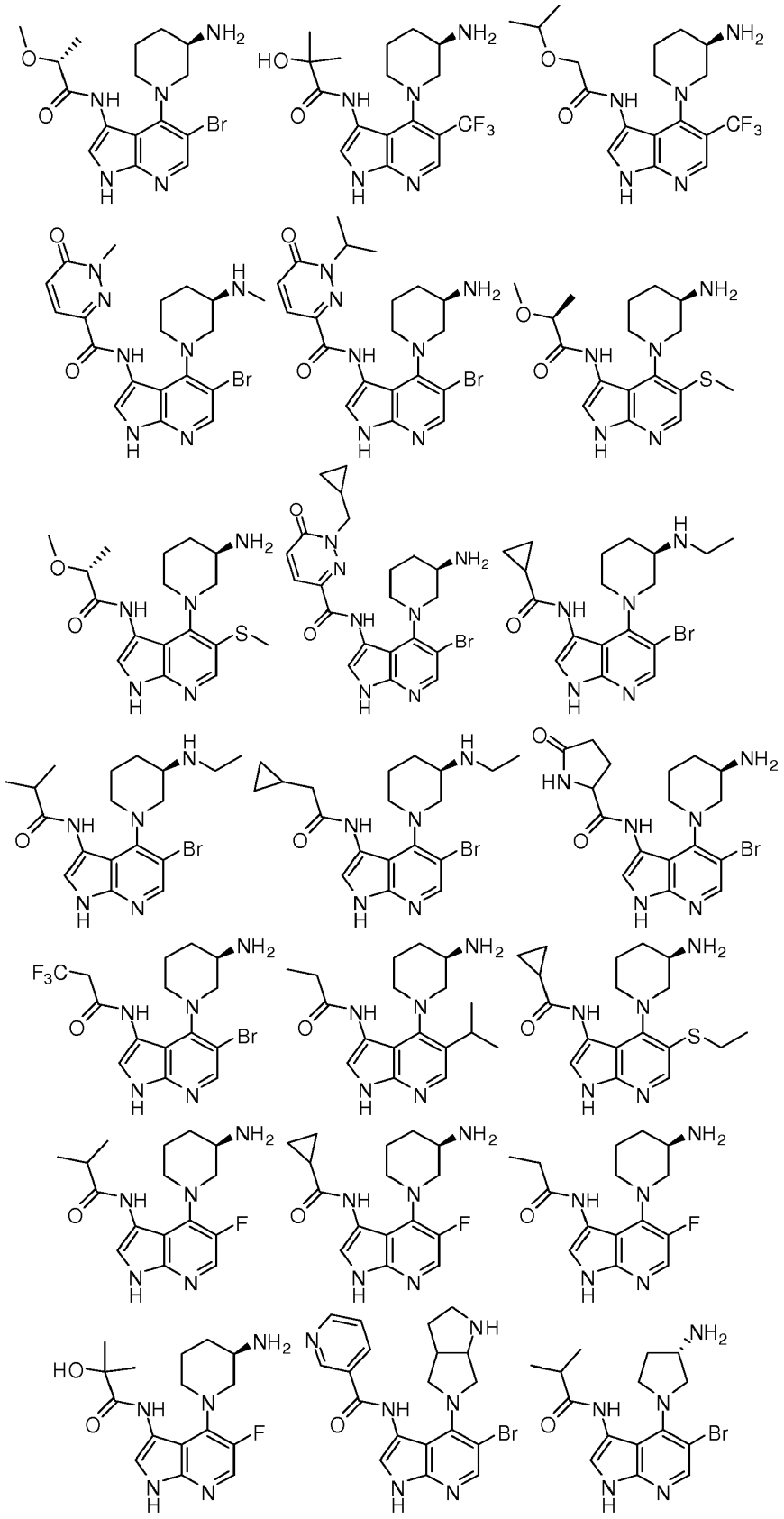


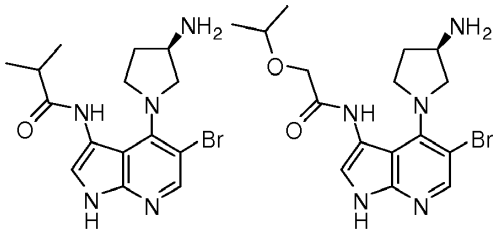






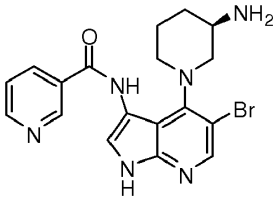






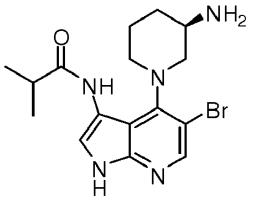
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



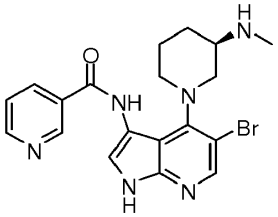
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



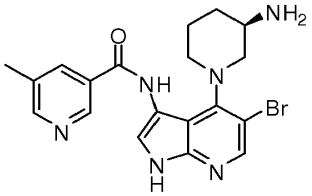
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



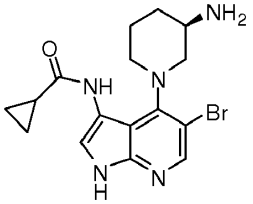
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



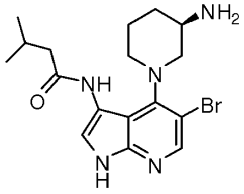
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



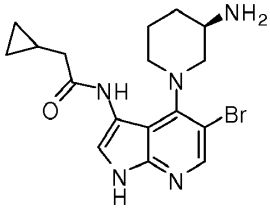
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su utilización en terapia.