República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0913580-4 B1

(22) Data do Depósito: 13/05/2009

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE PIRROLOPIRIDINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/05/2008 US 61/052,926.

(73) Titular(es): ARRAY BIOPHARMA INC..

(72) Inventor(es): YVAN LE HUEROU; JAMES F. BLAKE; INDRANI W. GUNWARDANA; PETER J. MOHR; ELI M. WALLACE; BIN WANG; MARK CHICARELLI; MICHAEL LYON.

(86) Pedido PCT: PCT US2009043691 de 13/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/140320 de 19/11/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/11/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS DE PIRROLOPIRIDINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS Os compostos de Fórmula (I) são úteis para a inibição de CHK1 e/ou CHK2. Os métodos para uso dos compostos da Fórmula I, estereoisômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, para diagnósticos in vitro, in situ, e in vivo, prevenção ou tratamento de tais distúrbios nas células de mamíferos, ou condições patológicas associadas estão aqui dispostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE PIRROLOPIRIDINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS"**.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos, a composições farmacêuticas que compreendem os compostos, a um processo para fabricação de compostos e ao uso dos compostos na terapia. Mais particularmente se refere a determinados pirrolo [2,3-b]piridinas substituídas úteis no tratamento e prevenção de doenças hiperproliferativas.

DESCRIÇÃO DO ESTADO DA TÉCNICA

[002] As proteína quinases são enzimas quinase que fosforilam outras proteínas. A fosforilação destas proteínas geralmente produz uma alteração funcional da proteína. A maioria das quinases atua em serina e treonina ou tirosina e algumas quinases agem em todas as três. Através destas alterações funcionais, as quinases podem regular muitas vias celulares. Os inibidores da proteína quinase são compostos que inibem estas proteína quinases e, portanto, podem ser usados para afetar as vias celulares.

[003] Ponto de checagem da quinase 1 ("CHK1") é uma serina/ treonina quinase. CHK1 regula a progressão do ciclo celular e é um fator principal em resposta aos danos de DNA dentro de uma célula. Os inibidores CHK1 foram mostrados para sensibilizar as células tumorais em uma variedade de agentes genotóxicos, como a quimioterapia e radiação. (Tse, Archie N., et al., "Targeting Checkpoint Kinase 1 in Cancer Therapeutics." Clin. Cancer Res. 13 (7) (2007) 1955-1960). Foi observado que muitos tumores são deficientes na via do ponto de checagem de danos ao DNA, resultando na dependência de pontos de

checagem S e G2 para reparar danos no DNA e sobreviver. (Janetka, James W., et al., "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic." Drug Discovery & Development Vol. 10, Nº 4 (2007) 473-486). Os pontos de checagem S e G2 são regulados por CHK1. A inibição de CHK1 demonstrou cancelar os pontos de checagem S e G2, prejudicando o reparo do DNA, resultando no aumento da mortalidade de células tumorais. No entanto, células não-cancerosas têm um ponto de checagem G1 de funcionamento, permitindo a reparação do DNA e sobrevivência.

[004] O ponto de checagem da quinase 2 ("CHK2") também é uma serina/treonina quinase. As funções de CHK2 são centrais para a indução de parada do ciclo celular e apoptose pelos danos ao DNA. (Ahn, Jinwoo, et al., "The Chk2 protein kinase." DNA Repair A 3 (2004) 1039-1047). O CHK2 é ativado em resposta aos insultos genotóxicos e propaga o sinal do posto de checagem ao longo de várias vias, o que acaba provocando a parada do ciclo celular nas fases G1, S e G2/M, ativação de reparo ao DNA e morte celular por apoptose. (Bartek, Jiri, et al., "CHK2 Kinase – A Busy Messenger." Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 2 (12) (2001) 877-886). As células de câncer precisam de um ou mais pontos de checagem da integridade do genoma, de modo que a inibição de CHK2 poderia tornar as células tumorais mais sensíveis às terapias anticâncer, tais como a radiação-γ ou fármacos que causam danos ao DNA. As células normais ainda ativam outros pontos de checagem e se recuperam, enquanto as células cancerosas de pontos de checagem estariam mais propensas a morrer. Foi demonstrado que um inibidor baseado em peptídeo de CHK2 revogou o ponto de checagem de G2 e células cancerosas p53 defeituosas sensíveis aos agentes nocivos de DNA. (Pommier, Yves, et al., "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale." Current Pharmaceutical Design. Vol. 11, No. 22 (2005) 2855-

2872).

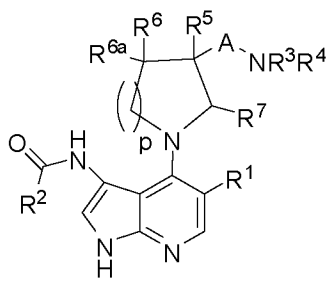
[005] Os inibidores CHK1 e/ou CHK2 são conhecidos, ver, por exemplo, Publicação Internacional WO 2009/004329, Publicação Internacional WO 2008/075007, Publicação Internacional WO 2007/090493, Publicação Internacional WO 2007/090494, Publicação Internacional WO 2006/106326, Publicação Internacional WO 2006/120573, Publicação Internacional WO 2005/103036 e Publicação Internacional WO 03/028724.

[006] Os inibidores de quinase são conhecidos, ver, por exemplo, Publicação Internacional WO 2008/106692, Publicação Internacional WO 2008/012635, Publicação Internacional WO 2006/046023, Publicação Internacional WO 2006/127587, Publicação Internacional WO 2007/070514, Publicação Internacional WO 2007/084667, Publicação Internacional WO 2007/125315 e Publicação Internacional WO 2007/125321.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] Em um aspecto, a presente invenção refere-se a compostos que são inibidores de CHK1 e/ou CHK2. Assim, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de doenças e condições que podem ser tratados por inibição das proteína quinases CHK1 e/ou CHK2.

[008] Mais especificamente, um aspecto da presente invenção fornece compostos de Fórmula I:



I

[009] e estereoisômeros, tautômeros e seus farmaceuticamente

aceitáveis, em que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R6a, R7, A e P são como definidos aqui.

[0010] Outro aspecto da presente invenção fornece métodos de prevenir ou tratar uma doença ou distúrbio modulado por CHK1 e/ou CHK2, compreendendo a administração a um mamífero que necessite de tal tratamento de uma quantidade eficiente de um composto desta invenção ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de tais doenças e distúrbios incluem, entre outros, distúrbios hiperproliferativos (como câncer), neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca e doença neurotraumática.

[0011] Outro aspecto da presente invenção fornece métodos de prevenir ou tratar câncer, compreendendo a administração a um mamífero que necessite de tal tratamento de uma quantidade eficiente de um composto desta invenção ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável, isolado ou em combinação com um ou mais compostos com propriedades anticâncer.

[0012] Outro aspecto da presente invenção fornece um método de tratamento de uma doença hiperproliferativa em um mamífero, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto desta invenção ao mamífero.

[0013] Outro aspecto da presente invenção fornece os compostos da presente invenção para uso em terapia.

[0014] Outro aspecto da presente invenção fornece os compostos da presente invenção para o uso no tratamento de doenças hiperproliferativas.

[0015] Outro aspecto da presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas. Em outra modalidade, a doença hiperproliferativa é câncer.

[0016] Outro aspecto da presente invenção fornece o uso de um

composto da invenção na produção de um medicamento, para uso como um inibidor de CHK1 e/ou CHK2 no tratamento de um paciente submetido à terapia de câncer.

[0017] Outro aspecto da presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção no tratamento de doenças hiperproliferativas. Em outro aspecto, a doença hiperproliferativa é câncer.

[0018] Outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção para o uso no tratamento de doenças hiperproliferativas.

[0019] Outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção para o uso no tratamento de câncer.

[0020] Outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto desta invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável e um transportador farmaceuticamente aceitável ou excipiente.

[0021] Outro aspecto da presente invenção fornece intermediários para preparação de compostos de Fórmula I. Alguns compostos de Fórmula I podem ser usados como intermediários para outros compostos de Fórmula I.

[0022] Outro aspecto da presente invenção inclui métodos de preparação, métodos de separação, e métodos de purificação dos compostos da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0023] Será feita referência agora em detalhes a algumas modalidades da invenção, cujos exemplos são ilustrados nas estruturas e fórmulas em anexo. Embora a invenção seja descrita em conjunto com as modalidades enumeradas, será entendido que não se destina a limitar a invenção às essas modalidades. Pelo contrário, a invenção é

destinada a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes, que podem ser incluídos dentro do escopo da invenção conforme definido pelas reivindicações. Uma pessoa especialista na técnica reconhecerá muitos métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos aqui, que poderiam ser utilizados na prática da presente invenção. A presente invenção não é limitada aos métodos e materiais descritos. No caso de um ou mais materiais similares ou literatura incorporada que difere ou contradiz esta aplicação, incluindo, entre outros os termos definidos, o uso de termos, técnicas descritas ou algo semelhante, este pedido prevalece.

DEFINIÇÕES

[0024] O termo "alquila" inclui radicais de cadeia linear ou ramificada de átomos de carbono. Algumas frações de alquila foram abreviadas, por exemplo, metila ("Me") etila ("ET"), propila ("Pr") e butila ("Bu") e outras abreviações ainda são usadas para designar isômeros específicos de compostos, por exemplo, 1-propila ou n-propila (“n-Pr"), 2-propila ou isopropila ("i-Pr”), 1-butila ou n-butila (“n-Bu"), 2-metil-1-propila ou isobutila ("i-Bu"), 1-metilpropila ou s-butila (“s-Bu"), 1-1-dimetiletila ou t-butila (“t-Bu") e assim por diante. As abreviações são por vezes utilizadas em conjunto com abreviaturas elementares e estruturas químicas, por exemplo, o metanol (“MeOH”) ou etanol (“EtOH”).

[0025] As abreviaturas adicionais que podem ser utilizadas em todo o pedido incluem, por exemplo, benzila ("Bi"), fenila ("Ph") e acetato ("Ac").

[0026] Os termos "heterociclo" e "heterocíclico" incluem anéis de 4 a 7 membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em alguns casos, esses termos podem ser especificamente mais limitados, tais como, "de 5 a 6 membros heterocíclicos" incluindo apenas anéis de cinco a seis

membros. Grupos heterocíclicos exemplares incluem, entre outros, oxiranila, aziridinila, tiaranila, oxetanila, azetidinila, tiatanila, 1,2-ditietanila, 1,3-ditietanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, pirrolidinila, ditiolanila, pirazolidinila, imidazolidinila, 1,3-dioxolanila, tetra-hidropiranila, piperidinila, tetra-hidrotiopiranila, 1,4-dioxanila, 1,4-oxatianila, morfolinila, 1,4-ditianila, piperazinila, 1,4-azatianila, tioxanila, oxepanila, tiepanila, azepanila, 1,4-dioxepanila, 1,4-oxatiepanila, 1,4-oxaazepanila, 1,4-ditiepanila, 1,4-tieazepanila e 1,4-diazepanila.

[0027] Grupos heterocíclicos parcialmente insaturados incluem, entre outros, tetra-hidropiridinila, di-hidropiridinila, di-hidropiranila, di-hidrofuranila, 1-pirrolinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, 2H-piranila, 4H-piranila e pirazolinila.

[0028] O termo "heteroarila" inclui anéis de 5 a 6 membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em alguns casos, esses termos podem ser especificamente mais limitados, tais como, heteroarila de 5 a 6 membros, em que a heteroarila contém um ou dois heteroátomos de nitrogênio. Os grupos heteroarila exemplares incluem, entre outros, pirrolila, furanila, tiofenila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, isotiazolila, tiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,3,4-triazolila, 1-oxa-2,3-diazolila, 1-oxa-2,4-diazolila, 1-oxa-2,5-diazolila, 1-oxa-3,4-diazolila, 1-tia-2,3-diazolila, 1-tia-2,4-diazolila, 1-tia-2,5-diazolila, 1-tia-3,4-diazolila, tetrazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, furazanila e triazinila.

[0029] O termo "C2-C6 alcanoilalquila" como aqui utilizado, representa um grupo alcanoíla anexada através de um grupo alquila (ou seja, (alcanoíla)-(alquil)-composto), onde os grupos alquila e alcanoíla tem de 2 a 6 átomos de carbono combinados. Exemplos de grupos C2-C6 alcanoilalquila incluem etanoilmetila, etanoiletila, etanoilpropila, propanoilmetila, etanoilbutila, propanoiletila, propanoilpropila,

butanoilmetila, butanoiletila e pentanoilmetila.

[0030] Os termos "tratar" ou "tratamento" se referem a medidas terapêuticas, profiláticas, paliativas ou preventivas. Para efeitos da presente invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, entre outros, o alívio dos sintomas, diminuição da extensão da doença, estado da doença estabilizado (ou seja, não piora), atraso ou retardamento da progressão da doença, melhora ou alívio do estado da doença e remissão (parcial ou total), seja detectável ou indetectável. "Tratamento" pode significar também prolongar a sobrevida em relação à sobrevida esperada se não receberem tratamento. Aqueles que precisam de tratamento incluem aqueles com a condição ou doença, bem como os mais propensos a ter a condição ou doença ou aqueles em que a condição ou doença deve ser evitada.

[0031] As expressões "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto da presente invenção que, quando administrado a um mamífero que necessite de tal tratamento, suficiente para (i) tratar ou prevenir a doença específica, condição ou distúrbio, (ii) atenuar, aliviar ou eliminar um ou mais sintomas da doença em particular, condição ou distúrbio, ou (iii) prevenir ou retardar o aparecimento de um ou mais sintomas da doença particular, condição ou distúrbio aqui descrito. A quantidade de um composto que corresponderá a uma quantidade variará dependendo de fatores tais como o composto, ou seja, condição da doença e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do mamífero que necessite de tratamento, mas pode, contudo, ser determinada rotineiramente por uma pessoa especialista na técnica.

[0032] Os termos "câncer" e "cancerosos" referem-se ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que normalmente é caracterizada pelo crescimento celular anormal irregular. Um "tumor" compreende uma ou mais células cancerosas. Exemplos de câncer

incluem, entre outros, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma, leucemia e tumores malignos ou linfoide. Mais exemplos específicos da doença incluem carcinoma de células escamosas (por exemplo, câncer de células epiteliais escamosas), câncer pulmonar (incluindo câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não-pequenas (CPNPC), adenocarcinoma de pulmão e carcinoma epidermoide de pulmão), câncer do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou do estômago, incluindo câncer gastrointestinal, câncer pancreático, glioblastoma, câncer de colo do útero, câncer de ovário, câncer de fígado, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, câncer do reto, câncer colorretal, carcinoma endometrial ou uterino, carcinoma de glândulas salivares, câncer renal ou do rim, câncer de próstata, câncer vulvar, câncer de tiroide, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pênis, câncer de pele, incluindo o melanoma, assim como de câncer de cabeça e pescoço.

[0033] A expressão "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição química é compatível e/ou toxicológica com os outros ingredientes compreendendo uma formulação e/ou o mamífero a ser tratado.

[0034] A expressão "sal farmaceuticamente aceitável", como utilizado aqui, refere-se a sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto da invenção.

[0035] Os compostos desta invenção também incluem outros sais de tais compostos que não são necessariamente os sais Farmaceuticamente aceitáveis, e que podem ser úteis como intermediários para a preparação e/ou purificação de compostos desta invenção e/ou para a separação de enantiômeros de compostos da presente invenção.

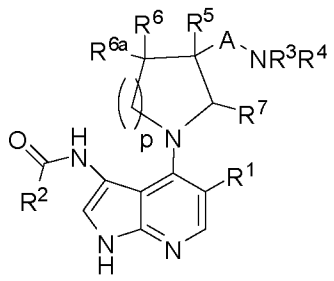
[0036] O termo "mamífero" designa um animal de sangue quente

que tem ou está em risco de desenvolver uma doença aqui descrita e inclui, entre outros, cobaias, cães, gatos, ratos, hamsters e primatas, incluindo seres humanos.

INIBIDORES CHK1/2

[0037] A presente invenção fornece alguns pirrolo[2,3-b]piridinas substitutos e formulações farmacêuticas que inibem CHK1 e/ou CHK2. Estes compostos são potencialmente úteis no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por CHK1 e/ou CHK2.

[0038] Uma modalidade da presente invenção fornece compostos de Fórmula I:



I

[0039] e estereoisômeros, tautômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

[0040] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[0041] R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, heterocíclico de 4 a 6 membros, fenila e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, heterocíclico, fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d;

[0042] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou

parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarilaa de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h;

[0043] R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídos por OH, F, $-O(C_1$-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila, ou

[0044] R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0045] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[0046] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0047] R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquila e ciclopropila, ou

[0048] A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0049] R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3;

[0050] R^7 é hidrogênio, ou

[0051] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0052] R^a é hidrogênio, ou

[0053] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros;

[0054] R^b é hidrogênio ou ausente;

[0055] R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila, ou

[0056] R^c e R^d junto com o átomo ao qual está anexado formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0057] R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila;

[0058] R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila;

[0059] R^i é C_1-C_3 alquila; e

[0060] p é 0, 1, 2 ou 3.

[0061] Os compostos de Fórmula I incluem os compostos em que:

[0062] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[0063] R^1 é selecionado a partir de halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, heterocíclico de 4 a 6 membros, fenila, e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, heterocíclico, fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d;

[0064] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarilaa de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e aril são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h;

[0065] R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídos por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila, ou

[0066] R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0067] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[0068] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio, e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0069] R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3, C_1-C_3 alquila e ciclopropila, ou

[0070] A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0071] R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3;

[0072] R^7 é hidrogênio, ou

[0073] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0074] R^a é hidrogênio, ou

[0075] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros;

[0076] R^b é hidrogênio ou ausente;

[0077] R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila, ou

[0078] R^c e R^d junto com o átomo ao qual está anexado formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0079] R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila;

[0080] R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila;

[0081] R^i é C_1-C_3 alquila; e

[0082] p é 0, 1, 2 ou 3.

[0083] Os compostos de Fórmula I incluem os compostos em que:

[0084] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[0085] R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, fenila, e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, C_1-C_3 alquila e -O(C_1-C_3 alquila);

[0086] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), uma C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterociclo de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterociclo e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), e fenila;

[0087] R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila;

[0088] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[0089] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio, e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0090] R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, -OCH_3, C_1-C_3 alquila, e ciclopropila, ou

[0091] A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0092] R^{6a} é hidrogênio;

[0093] R^7 é hidrogênio, ou

[0094] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[0095] R^a é hidrogênio, ou

[0096] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos

quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros;

[0097] R^b é hidrogênio ou ausente;

[0098] R^i é C_1-C_3 alquila; e

[0099] p é 0, 1, 2 ou 3.

[00100] Os compostos de Fórmula I incluem compostos em que:

[00101] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[00102] R^1 é selecionado a partir de halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, fenila, e uma heteroarilaa de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio e C_1-C_3 alquila;

[00103] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), uma C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterociclo de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterociclo e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila) e fenila;

[00104] R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídos por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00105] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[00106] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os

átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00107] R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquila e ciclopropila, ou

[00108] A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00109] R^{6a} é hidrogênio;

[00110] R^7 é hidrogênio, ou

[00111] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00112] R^a é hidrogênio, ou

[00113] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros;

[00114] R^b é hidrogênio ou ausente;

[00115] R^i é C_1-C_3 alquila; e

[00116] p é 0, 1, 2 ou 3.

[00117] Os compostos de Fórmula I incluem compostos em que:

[00118] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[00119] R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquila, -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, um heterocíclico de 5 ou 6 membros, fenila e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, cicloalquila, heterocíclico, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d;

[00120] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterociclo de

5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarilaa bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquil) e NR^eR^f;

[00121] R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila, ou

[00122] R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00123] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[00124] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00125] R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3 e C_1-C_3 alquila ou

[00126] A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00127] R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e -OCH_3;

[00128] R^7 é hidrogênio, ou

[00129] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00130] R^a é hidrogênio ou

[00131] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros;

[00132] R^b é hidrogênio ou ausente;

[00133] R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila, ou

[00134] R^c e R^d junto com o átomo ao qual está anexado formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00135] R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; e

[00136] p é 0, 1, 2 ou 3.

[00137] Os compostos de Fórmula I incluem compostos em que:

[00138] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[00139] R^1 é selecionado a partir de halogênio, C_3-C_6 cicloalquila e C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos de halogênio;

[00140] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterocíclico de 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico e heteroarila são opcionalmente substituídos por halogênio, oxo (com exceção de fenila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila,
-O(C_1-C_6 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00141] R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00142] R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila;

[00143] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[00144] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00145] R^6 é hidrogênio ou

[00146] A é uma ligação direta e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00147] R^{6a} é hidrogênio;

[00148] R^7 é selecionado a partir de hidrogênio, ou

[00149] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00150] R^a e R^b são hidrogênio, ou

[00151] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; e

[00152] p é 0, 1, 2 ou 3.

[00153] Os compostos de Fórmula I incluem compostos em que:

[00154] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[00155] R^1 é selecionado a partir de halogênio, C_3-C_6 cicloalquila e C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos de halogênio;

[00156] R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterocíclico de 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico e heteroarila são opcionalmente substituídos por halogênio, oxo (com exceção de fenila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00157] R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídapor OH ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00158] R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila;

[00159] R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[00160] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00161] R^6 é hidrogênio, ou

[00162] A é uma ligação direta e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00163] R^{6a} é hidrogênio;

[00164] R^7 é selecionado a partir de hidrogênio, ou

[00165] A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00166] R^a e R^b são hidrogênio, ou

[00167] R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; e

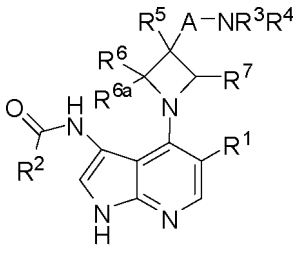
[00168] p é 1 ou 2.

[00169] Em algumas modalidades, p é 0, 1, 2 ou 3.

[00170] Em algumas modalidades, p é 0, 1, ou 2.

[00171] Em algumas modalidades, p é 1 ou 2.

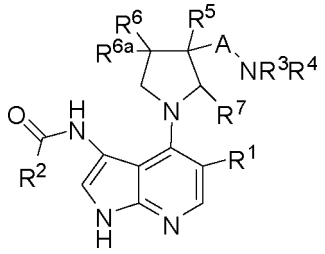
[00172] Em algumas modalidades, p é 0, conforme mostrado na Fórmula **IIa**:



IIa

[00173] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 e A são conforme aqui definidos.

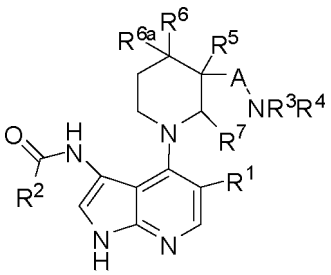
[00174] Em algumas modalidades, p é 1, conforme mostrado na Fórmula **IIb**:



IIb

[00175] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 e A são conforme aqui definidos.

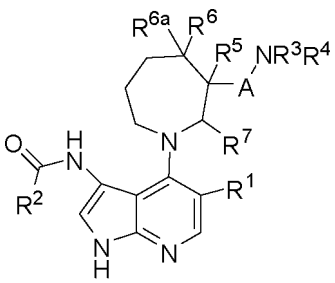
[00176] Em algumas modalidades, p é 2, conforme mostrado na Fórmula **IIc**:



IIc

[00177] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 e A são conforme aqui definidos.

[00178] Em algumas modalidades, p é 3, conforme mostrado na Fórmula **IId**:



IId

[00179] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 e A são conforme aqui definidos.

[00180] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, heterocíclico de 4 a 6 membros, fenila, e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, heterocíclico, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d.

[00181] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, heterocíclico de 4 a 6 membros, fenila e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, heterocíclico, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituídapor um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d.

[00182] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, fenila e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, C_1-C_3 alquila e -O(C_1-C_3 alquila).

[00183] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de halogênio, CN, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquenila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, fenila, e uma heteroarila de 5 a 6

membros, em que alquila, alquenila, cicloalquila, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, C_1-C_3 alquila e -O(C_1-C_3 alquil).

[00184] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquila, -S(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila, heterocíclico de 5 ou 6 membros, fenila e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, cicloalquila, heterocíclico, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d.

[00185] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de halogênio, C_3-C_6 cicloalquila e C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos de halogênio. Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de halogênio, C_3-C_6 cicloalquila e C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos F.

[00186] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, Br, Cl, F, CN, CF_3, metila, etila, isopropila, prop-1-en-2-ila, -OCH_2CH_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -SCH_3, -SCH_2CH_3, –$SCH(CH_3)_2$, ciclopropila, fenila e 6-metilpiridin-3-ila.

[00187] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, CN, CF_3, metila, etila, isopropila, prop-1-en-2-ila, -OCH_2CH_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -SCH_3, -SCH_2CH_3, –$SCH(CH_3)_2$, ciclopropila, fenila e 6-metilpiridin-3-ila.

[00188] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, ciclopropila e CF_3.

[00189] Em algumas modalidades, R1 é hidrogênio.

[00190] Em algumas modalidades, R^1 é halogênio. Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl e F.

[00191] Em algumas modalidades, R^1 é CN.

[00192] Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^1 é metila, etila ou isopropila.

[00193] Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquenila, em que alquenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquenila. Em algumas modalidades, R^1 é prop-1-en-2-ila.

[00194] Em algumas modalidades, R^1 é -O(C_1-C_6 alquila), em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquil) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é -O(C_1-C_6 alquila) opcionalmente substituída por -O(C_1-C_3 alquila). Em algumas modalidades, R^1 é $-OCH_2CH_3$ e $-OCH_2CH_2OCH_3$.

[00195] Em algumas modalidades, R^1 é -S(C_1-C_6 alquila), em que alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é -S(C_1-C_6 alquila).

Em algumas modalidades, R^1 é $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$ ou $-SCH(CH_3)_2$.

[00196] Em algumas modalidades, R^1 é C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^1 é ciclopropila.

[00197] Em algumas modalidades, R^1 é C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^1 é ciclopropila.

[00198] Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos de halogênio. Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por três grupos F. Em algumas modalidades, R^1 é CF_3.

[00199] Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos de halogênio. Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por três grupos F. Em algumas modalidades, R^1 é CF_3.

[00200] Em algumas modalidades, R^1 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas

modalidades, R^1 é fenila.

[00201] Em algumas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. Em algumas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituídos por C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituídos por C_1-C_3 alquila, em que a heteroarila contém um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituídos por C_1-C_3 alquila, em que heteroarila contém um ou dois heteroátomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituídos por C_1-C_3 alquila, em que heteroarila é piridinila. Em algumas modalidades, R^1 é 6-metilpiridin-3-ila.

[00202] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que

fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h.

[00203] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada , fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarilaa bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclicos, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila.

[00204] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila) e fenila.

[00205] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6

membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que: (1) alquila, cicloalquila e heterocíclico são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h; e (2) fenila, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila, em que fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h.

[00206] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-NH(C_1$-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que: (1) alquila, cicloalquila e heterocíclico são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila; e (2) fenila, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou

mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila.

[00207] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-NH(C_1$-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarilaa de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que: (1) alquila, cicloalquila e heterocíclico são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila) e fenila; e (2) fenila e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila) e fenila.

[00208] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico de 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclico de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila) e NR^eR^f.

[00209] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-

C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico com 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico e heteroarila são opcionalmente substituídos por halogênio, oxo (com exceção de fenila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterocíclico com 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarilaa de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, heterocíclico são opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, –O(C_1-C_6 alquila), ou C_3-C_6 cicloalquila, e em que fenila e heteroarila são opcionalmente substituídos por halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila, –O(C_1-C_3 alquila), ou C_3-C_6 cicloalquila.

[00210] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, isobutila, ciclopropilmetila, -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, -$C(CH_3)_2F$, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$, -$CH_2OCH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, -$CH_2SO_2CH_3$, –$CH(CH_3)$fenila, –CH_2(fenila), -OCH_2CH_3, -$NH(CH_2CH_3)$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-(trifluormetil)ciclopropila, 1-(metóxi)ciclopropila, 2,2-difluorciclopropila, 1-metilciclopropila, 2-fenilciclopropila, 2,2-dimetilciclopropila, fenila, 3-metilfenila, 4-fluorfenila, 3-metoxifenila, 3-fluorfenila, 3-cloro-4-fluorfenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-trifluormetilfenila, 2-flúor-5-metilfenila, 3-metiloxetan-3-

ila, azetidin-1-ila, tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, morfolin-2-ila, pirrolidin-1-ila, 5-oxopirrolidin-2-ila, pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 1-metil-1H-pirazol-4-ila, 2-metiloxazol-4-ila, 5-metilisoxazol-3-ila, 2-metiltiazol-4-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, 6-metóxi-piridin-2-ila, 3-metilpiridin-2-ila, 5-cloro-piridin-2-ila, 5-trifluormetilpiridin-2-ila, 2-metilpiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-cloropiridin-3-ila, 6-metilpiridin-3-ila, pirimidin-2-ila, 5-etilpirimidin-2-ila, pirazin-2-ila, 5-metilpirazin-2-ila, e quinoxalin-2-ila.

[00211] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de isopropila, terc-butila, isobutila, ciclopropilmetila, $–CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$,$–CH(ciclopropil)CF_3$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, fenila, 3-metilfenila, 4-fluorfenila, 3-metoxifenila, 3-fluorfenila, 3-cloro-4-fluorfenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-trifluormetilfenila, 2-flúor-5-metilfenila, tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, morfolin-2-ila, pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 2-metiloxazol-4-ila, 5-metilisoxazol-3-ila, 2-metiltiazol-4-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, 6-metóxi-piridin-2-ila, 3-metilpiridin-2-ila, 5-cloro-piridin-2-ila, 5-metilpiridin-2-ila, 2-metilpiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-cloropiridin-3-ila, 6-metilpiridin-3-ila, pirimidin-2-ila, pirazin-2-ila, 5-metilpirazin-2-ila e quinoxalin-2-ila.

[00212] Na presente invenção, R^2 pode ser C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por oxo. Já que R^2 substituinte é imediatamente adjacente ao grupo carbonila da amida na posição 3 de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina da Fórmula I, quando R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por oxo, em seguida, o primeiro carbono (imediatamente adjacente ao grupo carbonila da amida) não pode ser

substituída por um grupo oxo.

[00213] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_2-C_6 alcanoilalquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, alcanoíla, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de alquila, fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila, em que fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h.

[00214] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_2-C_6 alcanoilalquila, C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclico de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, alcanoíla, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de alquila, fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6

alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila.

[00215] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_2-C_6 alcanoilalquila, C_3-C_6 cicloalquila saturado, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado , uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, alcanoíla, cicloalquila, fenila, heterocíclico, e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de alquila, fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), e fenila.

[00216] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_2-C_6 alcanoilalquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que: (1) –O(alquila), -NH(alquila), cicloalquila e heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h; e (2) alquila, fenila, heteroarila e arila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio,

CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h.

[00217] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-NH(C_1$-C_6 alquila), C_2-C_6 alcanoilalquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que: (1) –O(alquila), -NH(alquila), cicloalquila e heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila; e (2) alquila, fenila, heteroarila e arila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila.

[00218] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-NH(C_1$-C_6 alquila), C_2-C_6 alcanoilalquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que: (1) –O(alquila), -NH(alquila), cicloalquila e heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir

de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila) e fenila; e (2) alquila, fenila, heteroarila e arila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila) e fenila.

[00219] Na presente invenção, R^2 pode ser opcionalmente substituído C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-NH(C_1$-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros, ou uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros. Estas substituições opcionais incluem um substituinte oxo. Este substituinte oxo não pode ser um substituinte se R^2 for fenila, arila ou heteroarila. Portanto, "oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila)" significa que o substituinte oxo não é um substituinte opcional para fenila, arila ou heteroarila.

[00220] Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$,

C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, $-SO_2R^i$, –O(C_1-C_6 alquila), e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por –O(C_1-C_6 alquila), em que –O(C_1-C_6 alquila) é metóxi ($-OCH_3$), etóxi ($-OCH_2CH_3$), ou isopropóxi ($-OCH(CH_3)_2$). Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por ciclopropila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por $-SO_2R^i$, em que R^i é C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, isobutil ($-CH_2CH(CH_3)_2$), ciclopropilmetila, $-CH_2CF_3$, $–CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $–CH(CH_3)$fenila e $–CH_2$(fenila).

[00221] Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -

$S(C_1\text{-}C_6$ alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de oxo, CF_3, $-O(C_1\text{-}C_6$ alquila), ou $C_3\text{-}C_6$ cicloalquila. Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila opcionalmente substituída por oxo. Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila opcionalmente substituída por $-O(C_1\text{-}C_6$ alquila), em que $-O(C_1\text{-}C_6$ alquila) é metóxi ($-OCH_3$). Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila opcionalmente substituída por $C_3\text{-}C_6$ cicloalquila, em que $C_3\text{-}C_6$ cicloalquila é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de isopropila, terc-butila, isobutil ($-CH_2CH(CH_3)_2$), ciclopropilmetila, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ e $-C(ciclopropil)CF_3$.

[00222] Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, isobutila, $-CH(CH_2CH_3)_2$ e $-CH(CH_3)CH_2CH_3$.

[00223] Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de isopropila, terc-butila, isobutila e $-CH(CH_2CH_3)_2$.

[00224] Em algumas modalidades, R^2 é $C_1\text{-}C_6$ alquila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, $C_1\text{-}C_6$ alquila, $-O(C_1\text{-}C_6$ alquila), $-S(C_1\text{-}C_6$ alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, $C_1\text{-}C_3$ alquila, $-O(C_1\text{-}C_3$ alquila) e NR^gR^h.

Em algumas modalidades, R^2 is C_1-C_6 alquila substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, -SO_2R^i, –O(C_1-C_6 alquila), e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por –O(C_1-C_6 alquila), em que –O(C_1-C_6 alquila) é metóxi, etóxi ou isopropóxi. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por ciclopropila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por -SO_2R^i, em que R^i é C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por fenila. Em algumas modalidades, R^2 é ciclopropilmetila, -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, -$C(CH_3)_2F$, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$, -$CH_2OCH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, -$CH_2SO_2CH_3$, –$CH(CH_3)$fenila e –CH_2(fenila).

[00225] Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de oxo, CF_3, –O(C_1-C_6 alquila), ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila

opcionalmente substituída por oxo. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por –O(C_1-C_6 alquila), em que –O(C_1-C_6 alquila) é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por C_3-C_6 cicloalquila, em que C_3-C_6 cicloalquila é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por oxo e –O(C_1-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por oxo e –O(C_1-C_6 alquila), em que –O(C_1-C_6 alquila) é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por oxo, CF_3 e C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1-C_6 alquila substituída por oxo, CF_3 e C_3-C_6 cicloalquila, em que C_3-C_6 cicloalquila é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^2 é ciclopropilmetila, -CH_2OCH_3, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$ e –C(ciclopropil)CF_3.

[00226] Em algumas modalidades, R^2 é -O(C_1-C_6 alquila), em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é -O(C_1-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é -OCH_2CH_3.

[00227] Em algumas modalidades, R^2 é -NH(C_1-C_6 alquila), em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos

selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é $-NH(C_1$-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é $-NH(CH_2CH_3)$.

[00228] Em algumas modalidades, R^2 é C_2-C_6 alcanoilalquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é a C_2-C_6 alcanoilalquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_2-C_6 alcanoilalquila.

[00229] Em algumas modalidades, R^2 é C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente

substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é uma C_3-C_6 cicloalquila saturada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-(trifluormetil)ciclopropila, 1-(metóxi)ciclopropila, 2,2-difluorciclopropila, 1-metilciclopropila, 2-fenilciclopropila e 2,2-dimetilciclopropila.

[00230] Em algumas modalidades, R^2 é C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada. Em algumas modalidades, R^2 é uma C_3-C_6 cicloalquila saturada. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila e ciclopentila.

[00231] Em algumas modalidades, R^2 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquil) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila ou $–O(C_1$-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por halogênio, em que halogênio é F ou Cl. Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por $–O(C_1$-C_6 alquila), em que $–O(C_1$-C_6 alquila) é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de fenila, 3-metilfenila, 4-fluorfenila, 3-metoxifenila, 3-fluorfenila, 3-cloro-4-fluorfenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-trifluormetilfenila e 2-flúor-5-metilfenila.

[00232] Em algumas modalidades, R^2 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila ou $–O(C_1$-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por halogênio, em que halogênio é F ou Cl. Em

algumas modalidades, R^2 é fenila substituído por CF_3. Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por C_1-C_6 alquila, em que C_1-C_6 alquila é metila. Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por –O(C_1-C_6 alquila), em que –O(C_1-C_6 alquila) é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de fenila, 3-metilfenila, 4-fluorfenila, 3-metoxifenila, 3-fluorfenila, 3-cloro-4-fluorfenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-trifluormetilfenila e 2-flúor-5-metilfenila.

[00233] Em algumas modalidades, R^2 é fenila opcionalmente substituídos por dois grupos selecionados a partir de halogênio, C_1-C_6 alquila ou –O(C_1-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por halogênio, em que halogênio é F ou Cl. Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por C_1-C_6 alquila, em que C_1-C_6 alquila é metila. Em algumas modalidades, R^2 é fenila substituída por –O(C_1-C_6 alquila), em que –O(C_1-C_6 alquila) é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de 3-cloro-4-fluorfenila, 3-flúor-4-metoxifenila e 2-flúor-5-metilfenila.

[00234] Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído por um

ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, oxo, ciclopropilmetila e C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico de 4 a 6 membros saturado contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio, em que heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico de 4 a 6 membros saturado opcionalmente substituído por oxo, em que heterocíclico é selecionado a partir de oxetanila, tetra-hidrofuranila, morfolinila e pirrolidinila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado contendo um ou dois heteroátomos de nitrogênio, em que heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico parcialmente insaturado de 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, oxo ou C_1-C_6 alquila, em que heterocíclico é selecionado a partir de 1,2-di-hidropiridina e 1,6-di-hidropiridazina. Em algumas modalidades, R^2 é 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina opcionalmente substituído por halogênio, oxo, ou C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de 3-metiloxetan-3-ila, azetidin-1-ila, tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-

di-hidropiridazin-3-ila, morfolin-2-ila, pirrolidin-1-ila e 5-oxopirrolidin-2-ila.

[00235] Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico com 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico com 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros, em que heterocíclico é selecionado a partir de tetra-hidrofuranila e morfolinila. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 membros contendo um heteroátomo de oxigênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 membros, em que heterocíclico é tetra-hidrofurano. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de oxigênio e nitrogênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 6 membros, em que heterocíclico é morfolinila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos de nitrogênio, em que heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em

algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros contendo um ou dois heteroátomos de nitrogênio, em que heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico com 6 membros parcialmente insaturado opcionalmente substituído por halogênio, oxo ou C_1-C_6 alquila, em que heterocíclico é selecionado a partir de 1,2-di-hidropiridina e 1,-6-di-hidropiridazina. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído por oxo e C_1-C_6 alquila, em que heterocíclico é selecionado a partir de 1,2-di-hidropiridina e 1,6-di-hidropiridazina. Em algumas modalidades, R^2 é 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina opcionalmente substituído por halogênio, oxo, ou C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina substituído por oxo e C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-ila e morfolin-2-ila.

[00236] Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquil) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio

e oxigênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 membros. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 membros contendo um heteroátomo de oxigênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 5 membros, em que heterocíclico é tetra-hidrofurano. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 6 membros. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 6 membros contendo dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio. Em algumas modalidades, R^2 é um heterocíclico saturado com 6 membros, em que heterocíclico é morfolinila. Em algumas modalidades, R^2 é tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila ou morfolin-2-ila.

[00237] Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos de nitrogênio, em que heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 6 membros parcialmente insaturado contendo um ou dois heteroátomos de nitrogênio, em que heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo ou

C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é heterocíclico de 6 membros parcialmente insaturado opcionalmente substituído por oxo ou C_1-C_6 alquila, em que heterocíclico é selecionado a partir de 1,2-di-hidropiridina e 1,-6-di-hidropiridazina. Em algumas modalidades, R^2 é 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina opcionalmente substituído por halogênio, oxo, ou C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina substituído por oxo e C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila e 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila.

[00238] Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarilaa de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila ou $–O(C_1$-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarilaa de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila ou $–O(C_1$-C_6 alquila), em que heteroarila contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio,

oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila ou –O(C_1-C_6 alquila), em que heteroarila é selecionada a partir de pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina e pirazina. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por halogênio, em que halogênio é Cl ou F. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por C_1-C_6 alquila, em que C_1-C_6 alquila é metila ou etila. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por –O(C_1-C_6 alquila), em que C_1-C_6 alquila é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 1-metil-1H-pirazol-4-ila, 2-metiloxazol-4-ila, 5-metilisoxazol-3-ila, 2-metiltiazol-4-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, 6-metóxi-piridin-2-ila, 3-metilpiridin-2-ila, 5-cloro-piridin-2-ila, 5-trifluormetilpiridin-2-ila, 2-metilpiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-cloropiridin-3-ila, 6-metilpiridin-3-ila, pirimidin-2-ila, 5-etilpirimidin-2-ila, pirazin-2-ila e 5-metilpirazin-2-ila.

[00239] Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, C_1-C_6 alquila ou –O(C_1-C_6 alquila). Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por halogênio, C_1-C_6 alquila ou –O(C_1-C_6 alquila), em que heteroarila contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados a partir de

nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, C_1-C_6 alquila ou –O(C_1-C_6 alquila), em que heteroarila é selecionado a partir de pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina e pirazina. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por halogênio, em que halogênio é Cl ou F. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por halogênio, em que halogênio é Cl. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por C_1-C_6 alquila, em que C_1-C_6 alquila é metila. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por –O(C_1-C_6 alquila), em que C_1-C_6 alquila é metóxi. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 2-metiloxazol-4-ila, 5-metilisoxazol-3-ila, 2-metiltiazol-4-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, 6-metóxi-piridin-2-ila, 3-metilpiridin-2-ila, 5-cloro-piridin-2-ila, 5-metilpiridin-2-ila, 2-metilpiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-cloropiridin-3-ila, 6-metilpiridin-3-ila, pirimidin-2-ila, pirazin-2-ila e 5-metilpirazin-2-ila.

[00240] Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros opcionalmente

substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros contendo um ou dois heteroátomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que heteroarila é quinoxalina. Em algumas modalidades, R^2 é quinoxalin-2-ila.

[00241] Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila) e NR^eR^f. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros contendo dois heteroátomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R^2 é uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que heteroaril é quinoxalina. Em algumas modalidades, R^2 é quinoxalin-2-ila.

[00242] Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F, $-O(C_1$-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila.

[00243] Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, metila, etila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F e ciclopropilmetila.

[00244] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH,

$CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F e ciclopropilmetila e R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e metila.

[00245] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F, -O(C_1-C_3 alquil) ou C_3-C_6 cicloalquila, em que cicloalquila é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F e ciclopropilmetila.

[00246] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, metila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH e ciclopropilmetila.

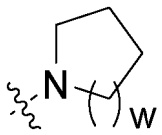
[00247] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH ou C_3-C_6 cicloalquila, em que cicloalquila é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, metila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH e ciclopropilmetil (-CH_2-ciclopropila).

[00248] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir de

hidrogênio e metila.

[00249] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído por OH ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila. Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e metila.

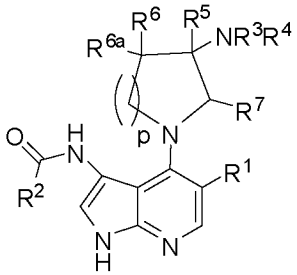
[00250] Em algumas modalidades, R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros, conforme mostrado na estrutura:



[00251] em que a linha ondulada representa onde o nitrogênio se anexa a A e w é 1 ou 2. Já que R^3 e R^4 são ambos anexados a um nitrogênio, este anel de 5 ou 6 membros é um anel heterocíclico.

[00252] Em algumas modalidades, A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b. Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^b é hidrogênio ou ausente.

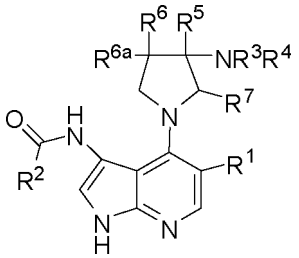
[00253] Em algumas modalidades, A é uma ligação direta, conforme mostrado na Fórmula **IIIa**:



IIIa

[00254] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7 e p são conforme aqui definidos.

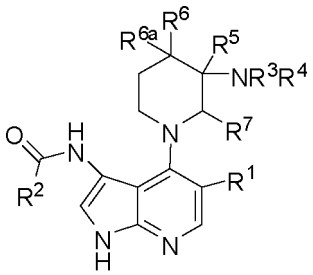
[00255] Em algumas modalidades, A é uma ligação direta e p é 1, conforme mostrado na Fórmula **IIIb**:



IIIb

[00256] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} e R^7 são conforme aqui definidos.

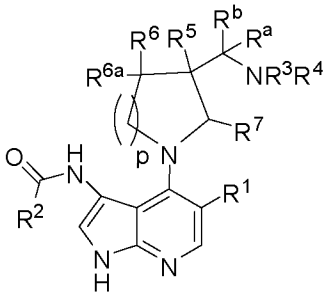
[00257] Em algumas modalidades, A é uma ligação direta e p é 2, conforme mostrado na Fórmula **IIIc**:



IIIc

[00258] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} e R^7 são conforme aqui definidos.

[00259] Em algumas modalidades, A é CR^aR^b, conforme mostrado na Fórmula **IVa**:

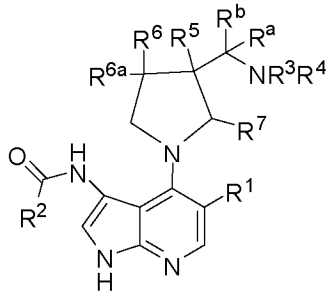


IVa

[00260] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^a, R^b e p são

conforme aqui definidos.

[00261] Em algumas modalidades, A é CR^aR^b e p é 1, conforme mostrado na Fórmula **IVb**:



IVb

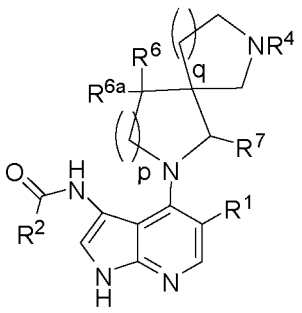
[00262] em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^a e R^b são conforme aqui definidos.

[00263] Em algumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros. Já que R^3 está anexado a um átomo de nitrogênio, este anel aromático de 5 ou 6 membros é heteroarila. Em algumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros, em que o anel aromático é heteroarila e contém um nitrogênio. Em algumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros, em que anel aromático é selecionado a partir de pirrolila e piridinila. Em algumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático com 6 membros, em que o anel aromático com 6 membros é piridinila. Em algumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel piridinila. Em algumas modalidades, R^4 e R^b estão

ausentes e R^3 e R^a juntos formam piridin-2-ila.

[00264] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3. Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^5 é CH_3.

[00265] Em algumas modalidades, A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros, conforme mostrado na Fórmula **Va**:



Va

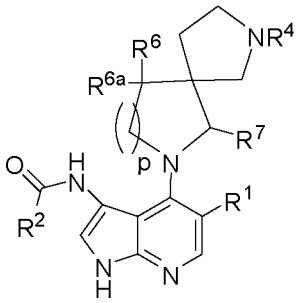
[00266] em que R^1, R^2, R^4, R^6, R^{6a}, R^7 e p são conforme aqui definidos e q é 1 ou 2. Já que R^3 é anexado a um átomo de nitrogênio, este anel de 5 ou 6 membros é heterocíclico. Já que R^3 e R^5 formam um anel em um átomo simples de outro anel, os compostos de Fórmula **I** e **Va** contém um anel espirocíclico.

[00267] Em algumas modalidades de Fórmula **Va**, p é 1.

[00268] Em algumas modalidades de Fórmula **Va**, q é 1.

[00269] Em algumas modalidades de Fórmula **Va**, R^4, R^6, R^{6a} e R^7 são hidrogênio.

[00270] Em algumas modalidades, A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros, conforme mostrado na Fórmula **Vb**:



Vb

[00271] em que R^1, R^2, R^4, R^6, R^{6a}, R^7 e p são conforme aqui definidos.

[00272] Em algumas modalidades de Fórmula **Vb**, p é 1.

[00273] Em algumas modalidades de Fórmula **Vb**, R^4, R^6, R^{6a} e R^7 são hidrogênio.

[00274] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquila e ciclopropila.

[00275] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, $-OCH_3$ e C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^6 é hidrogênio.

[00276] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, $-OCH_3$, metila e ciclopropila.

[00277] Em algumas modalidades, R^6 é hidrogênio.

[00278] Em algumas modalidades, R^6 é halogênio. Em algumas modalidades, R^6 é F.

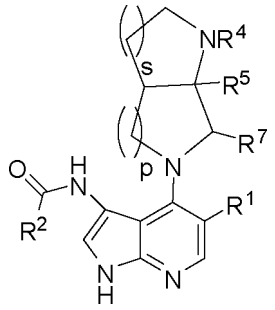
[00279] Em algumas modalidades, R^6 é $-OCH_3$.

[00280] Em algumas modalidades, R^6 é C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^6 é metila.

[00281] Em algumas modalidades, R^6 é ciclopropila.

[00282] Em algumas modalidades, A é uma ligação direta, R^{6a} é

hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros, conforme mostrado na Fórmula **VIa**:



VIa

[00283] em que R^1, R^2, R^4, R^5, R^7 e p são conforme aqui definido e s é 1 ou 2. Já que R^3 é anexado a um átomo de nitrogênio, este anel de 5 ou 6 membros é heterocíclico. Já que R^3 e R^6 formam um anel em dois átomos ligados mutuamente de outro anel, os compostos de Fórmula **I** e **VIa** contém um anel bicíclico.

[00284] Em algumas modalidades de Fórmula VIa, p é 1 ou 2.

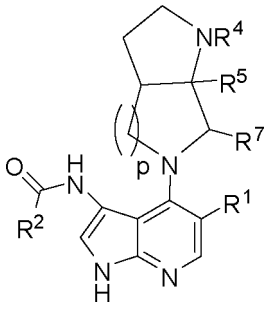
[00285] Em algumas modalidades de Fórmula VIa, p é 1.

[00286] Em algumas modalidades de Fórmula VIa, p é 2.

[00287] Em algumas modalidades de Fórmula VIa, s é 1.

[00288] Em algumas modalidades de Fórmula **VIa**, R^4, R^5 e R^7 são hidrogênio.

[00289] Em algumas modalidades, A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros, conforme mostrado na Fórmula **VIb**:



VIb

[00290] em que R1, R2, R4, R5, R7 e p são conforme aqui definido.

[00291] Em algumas modalidades de Fórmula VIb, p é 1 ou 2.

[00292] Em algumas modalidades de Fórmula VIb, p é 1.

[00293] Em algumas modalidades de Fórmula VIb, p é 2.

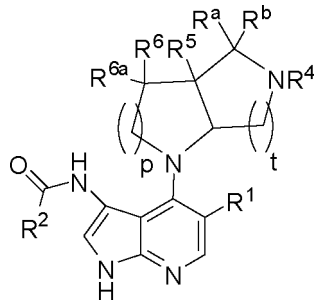
[00294] Em algumas modalidades de Fórmula **VIb**, R^4, R^5 e R^7 são hidrogênio.

[00295] Em algumas modalidades, R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3. Em algumas modalidades, R^{6a} é hidrogênio.

[00296] Em algumas modalidades, R^{6a} é hidrogênio.

[00297] Em algumas modalidades, R^7 é hidrogênio.

[00298] Em algumas modalidades, A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros, conforme mostrado na Fórmula **VIIa**:



VIIa

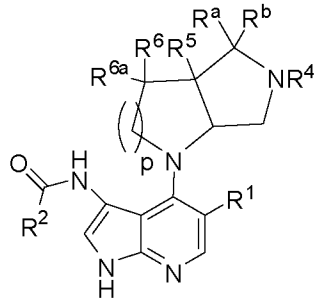
[00299] em que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a, R^b e p são conforme aqui definido e t é 1 ou 2. Já que R^3 é anexado ao átomo de nitrogênio, este anel de 5 ou 6 membros é heterocíclico. Já que R^3 e R^7 formam um anel em dois átomos ligados mutuamente a outro anel, os compostos de Fórmula **I** e **VIIa** contém um anel bicíclico.

[00300] Em algumas modalidades de Fórmula VIIa, p é 1.

[00301] Em algumas modalidades de Fórmula **VIIa**, t é 1.

[00302] Em algumas modalidades de Fórmula **VIIa**, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a e R^b são hidrogênio.

[00303] Em algumas modalidades, A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros, conforme mostrado na Fórmula **VIIb**:



VIIb

[00304] em que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a, R^b e p são conforme aqui definido.

[00305] Em algumas modalidades de Fórmula **VIIb**, p é 1.

[00306] Em algumas modalidades de Fórmula **VIIb**, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^a e R^b são hidrogênio.

[00307] Em algumas modalidades, R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila.

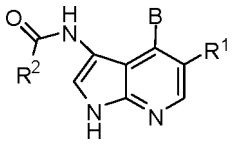
[00308] Em algumas modalidades, R^c e R^d juntos ao átomo ao qual estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros. Já que R^c e R^d são anexados a um átomo de nitrogênio, este anel de 5 ou 6 membros é heterocíclico.

[00309] Em algumas modalidades, R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila.

[00310] Em algumas modalidades, R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila.

[00311] Em algumas modalidades, R^i é C_1-C_3 alquila. Em algumas modalidades, R^i é metila.

[00312] Outra modalidade da presente invenção fornece compostos de Fórmula **IXa**:



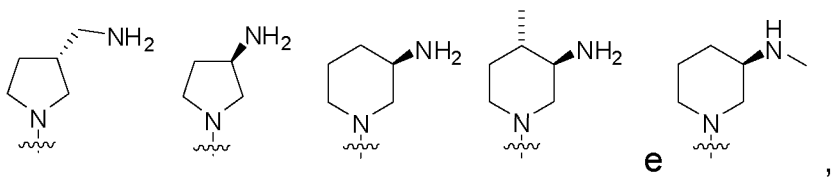
IXa

[00313] e estereoisômeros, tautômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

[00314] R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, CF_3, etila, isopropila, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $–SCH(CH_3)_2$, ciclopropila, fenila e 6-metilpiridin-3-ila;

[00315] R^2 é selecionado a partir de etila, propila, isopropila, isobutila, ciclopropilmetila, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $–C(ciclopropil)OCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, morfolin-2-ila, pirimidin-2-ila e 5-etilpirimidin-2-ila; e

[00316] B é selecionado a partir das estruturas:

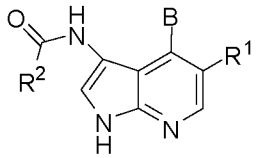


e ,

[00317] em que linha ondulada representa o ponto de ane3xação de B a pirrolopiridina de Fórmula **IXa**.

[00318] Em algumas modalidades de Fórmula **IXa**, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, etila, isopropila e $-SCH_3$.

[00319] Outra modalidade da presente invenção fornece compostos de Fórmula **IXb**:



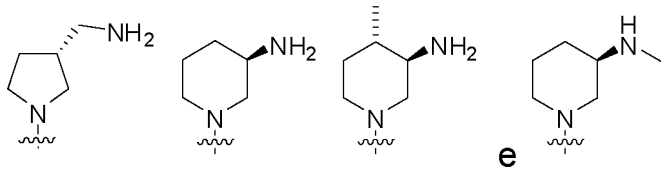
IXb

[00320] e estereoisômeros, tautômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

[00321] R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, CF_3, etila, isopropila, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $–SCH(CH_3)_2$, ciclopropila, fenila e 6-metilpiridin-3-ila;

[00322] R^2 é selecionado a partir de etila, propila, isopropila, isobutila, ciclopropilmetila, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $–C(ciclopropil)OCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila e 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila; e

[00323] B é selecionado a partir das estruturas:

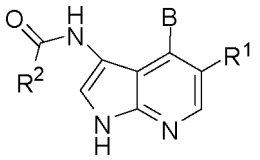


e ,

[00324] em que linha ondulada representa o ponto de anexação deB a pirrolopiridina de Fórmula **IXb**.

[00325] Em algumas modalidades de Fórmula **IXb**, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, etila, isopropila e $-SCH_3$.

[00326] Outra modalidade da presente invenção fornece compostos de Fórmula **IXc**:



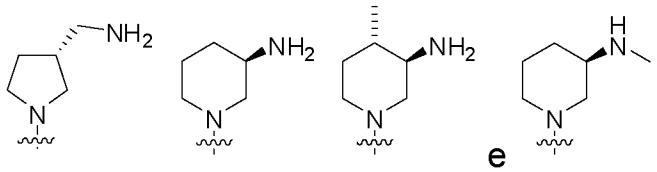
IXc

[00327] e estereoisômeros, tautômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

[00328] R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, CF_3, etila, isopropila, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropila, fenila e 6-metilpiridin-3-ila;

[00329] R^2 é selecionado a partir de etila, propila, isopropila, isobutila, ciclopropilmetila, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, –C(ciclopropil)OCH_3, $-C(CH_3)_2F$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, tetra-hidrofuran-3-ila, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ila; e

[00330] B é selecionado a partir das estruturas:

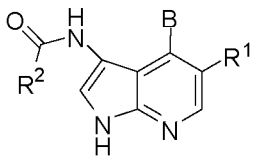


e ,

[00331] em que linha ondulada representa o ponto de anexação deB a pirrolopiridina de Fórmula **IXc**.

[00332] Em algumas modalidades de Fórmula **IXc**, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, etila, isopropila e $-SCH_3$.

[00333] Outra modalidade da presente invenção fornece compostos de Fórmula **IXd**:



IXd

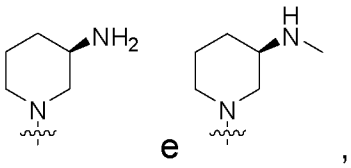
[00334] e estereoisômeros, tautômeros e seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, em que:

[00335] R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, CF_3, etila, isopropila, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropila, fenila e 6-metilpiridin-3-ila;

[00336] R^2 é selecionado a partir de etila, isopropila e ciclopropila; e

[00337] B é selecionado a partir das estruturas:



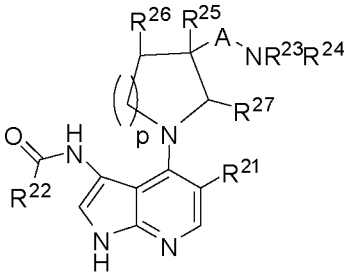
e

,

[00338] em que linha ondulada representa o ponto de anexação de B a pirrolopiridina de Fórmula **IXd**.

[00339] Em algumas modalidades de Fórmula **IXd**, R^1 é selecionado a partir de Br, Cl, F, etila, isopropila e $-SCH_3$.

[00340] Outra modalidade da presente invenção fornece compostos de Fórmula **X**:



X

[00341] e estereoisômeros, tautômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

[00342] A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b;

[00343] R^{21} é selecionado a partir de halogênio, C_3-C_6 cicloalquila e C_1-C_6 alquila, em que alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos de halogênio;

[00344] R^{22} é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico e heteroarila são opcionalmente substituídos por halogênio, oxo (com exceção de fenila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00345] R^{23} é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídos por OH ou C_3-C_6 cicloalquila;

[00346] R^{24} é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila;

[00347] R^{25} é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou

[00348] A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^{23} e R^{25} junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00349] R^{26} é selecionado a partir de hidrogênio, ou

[00350] A é uma ligação direta e R^{23} e R^{26} junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00351] R^{27} é selecionado a partir de hidrogênio, ou

[00352] A é CR^aR^b e R^{23} e R^{27} junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00353] R^a e R^b são hidrogênio, ou

[00354] R^{24} e R^b estão ausentes e R^{23} e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; e

[00355] p é 0, 1, 2 ou 3.

[00356] Será considerado que determinados compostos da invenção

podem conter centros assimétricos ou centros quirais e, portanto, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, incluindo entre outros, diastereoisômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como suas misturas, como misturas racêmicas, formem parte da presente invenção.

[00357] Nas estruturas apresentadas aqui, onde a estereoquímica de qualquer átomo quiral em particular não seja especificada, então todos os estereoisômeros são contemplados e incluídos como os compostos da invenção. Onde a estereoquímica for especificada por uma cunha sólida ou linha tracejada que representa uma configuração particular, então esse estereoisômero é determinado e definido.

[00358] Também será considerado que alguns compostos de Fórmula I podem ser usados como intermediários para outros compostos de Fórmula I.

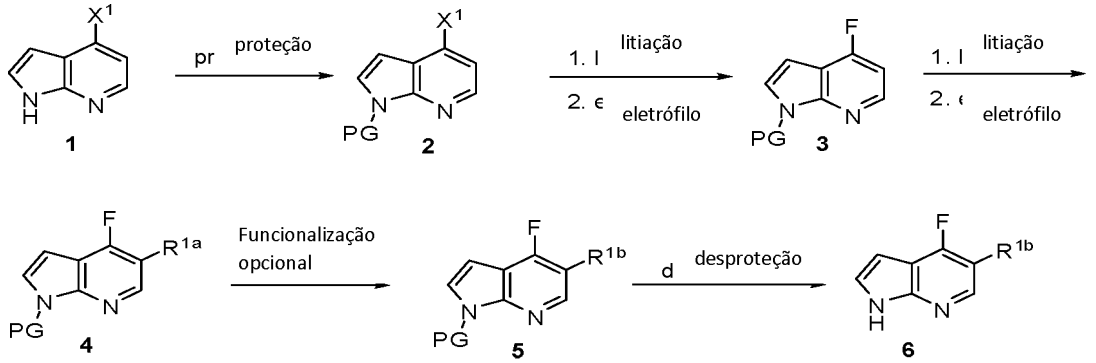
[00359] Será considerado ainda que os compostos da presente invenção podem existir em formas não-solvatadas bem como formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como água, etanol e semelhantes como se pretende que a invenção englobe ambas as formas solvatadas e não-solvatadas.

Síntese de compostos

[00360] Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por rotas sintéticas que incluem processos análogos àqueles bem conhecidos nas técnicas químicas, particularmente à luz da descrição aqui contida. Os materiais de partida estão geralmente disponíveis em fontes comerciais, como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), ou TCI (Portland, OU), ou são preparados utilizando métodos bem conhecidos pelos especialistas na técnica (ex., preparado por métodos normalmente descritos em Loué F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006

ed. (também disponível através do site da Wiley InterScience®), ou Beilsteins Handbuch der organischen Chemie,, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluindo suplementos (também disponível através do banco de dados online Beilstein).

[00361] Para fins ilustrativos, os esquemas de 1 a 5 mostram um método geral para a preparação dos compostos da presente invenção, bem como intermediários principais. Para uma descrição mais detalhada das etapas de reação individual, consulte a seção Exemplos abaixo. Os especialistas na técnica entenderão que outras rotas sintéticas podem ser utilizadas para sintetizar compostos inventivos. Embora os materiais de partida específicos e os reagentes estejam representados nos esquemas e discutidos a seguir, outros materiais de partida e reagentes podem ser facilmente substituídos para fornecer uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Além disso, muitos dos compostos preparados pelos métodos descritos a seguir podem ser modificados em função desta divulgação usando a química convencional bem conhecida pelos especialistas na técnica.

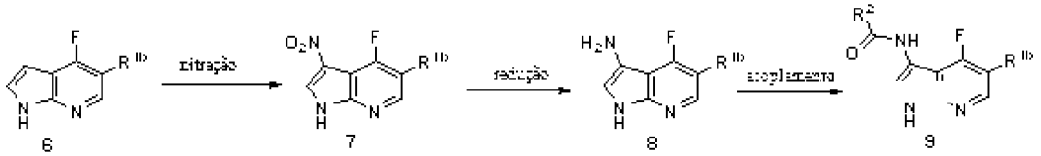


Esquema 1

[00362] O Esquema 1 mostra um esquema geral da síntese de composto 6, em que R^{1b} é halogênio ou CF_3. O composto 3, em que PG é um grupo de proteção, tais como Boc, CBz, benzila, fenilsulfonamida ou silila e X^1 é Cl, pode ser preparado conforme descrito em L'Heureux, Alexandre, et al., "Synthesis of functionalized 7-azaindoles via directed

ortho-metalations." Tetrahedron Lett. 45 (2004): 2317-2319 e Thibault, Carl, et al., "Concise and efficient synthesis of 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]pyridine." Organic Lett. 5 (2003): 5023-5025. O composto 3 pode ser funcionalizado para instalar R^{1a} via litiação em condições padrão (por exemplo, s-BuLi em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano ("THF")) e preso com um eletrófilo adequado (CBr_4, I_2, perbromometano, N-flúor-N (fenilsulfonil) benzenossulfonamida, etc.) para produzir o composto 4, em que R^{1a} é halogênio. O composto 4 pode, opcionalmente, ser funcionalizado também através do acoplamento mediado por cobre para fornecer o composto 5. O grupo de proteção removido sob condições normais (por exemplo, fluoreto de tetra-N-butilamônio ("TBAF") para remover um grupo silila) para fornecer o composto 6.

[00363] No Esquema 1, R^{1a} também pode ser OH e R^{1b} também pode ser -O(C_1-C_6 alquila), em que alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O (C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d. O composto 3 pode ser funcionalizado para instalar R^{1a} via litiação em condições normais e com o aprisionamento (1S)-(+)-(10-camforsulfonil)oxaziridina fornece o composto 4, em que R^{1a} é OH. O composto 4 pode ser opcionalmente alquilado para fornecer o composto 5, em que R^{1b} é -O(C_1-C_6 alquila), em que alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF3, C1-C3 alquila, -O (C1-C3 alquila) e NR^cR^d.

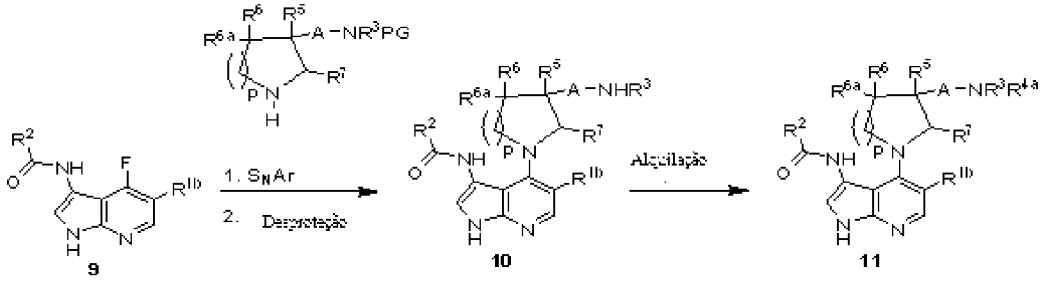


6 7 8 9

Esquema 2

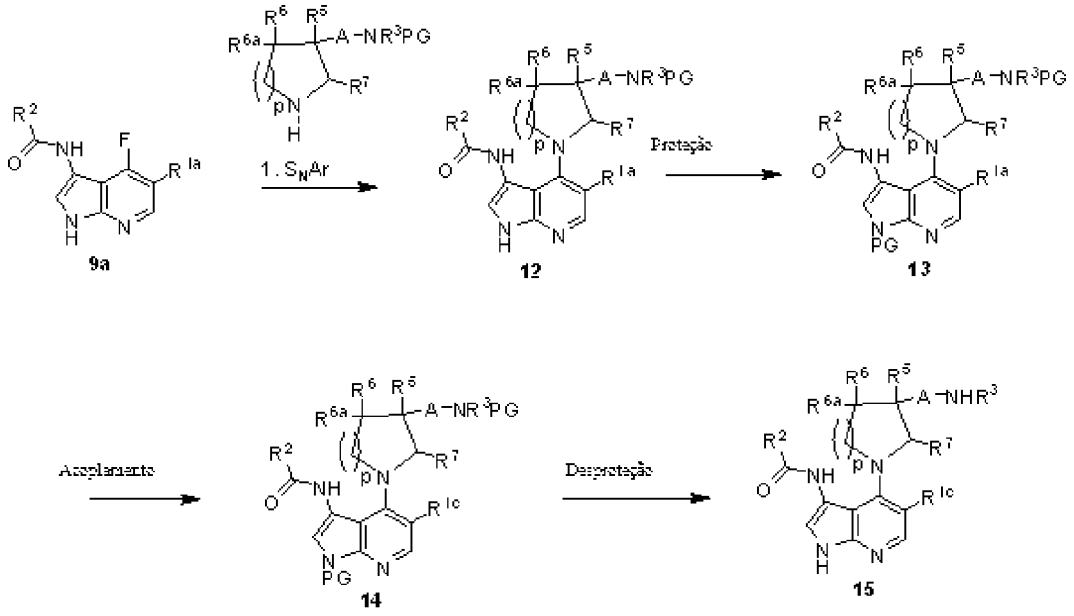
[00364] O esquema 2 mostra um esquema geral para a síntese de composto 9, em que R^{1b} e R^2 são conforme aqui definido. A nitração de composto 6 pode ser realizada para fornecer compostos 7, que pode

então ser reduzidos para a amina 8. O acoplamento de amina 8 com um ácido adequado na presença de um reagente de acoplamento (tal como hexafluorfosfato 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio ("HBTU"), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico ("BOP-Cl")) ou um cloreto de ácido na presença de uma base (tais como piridina, trietilamina, N, N di-isopropiletilamina ("base Hunig"ou "DIEA")) fornece o composto 9.



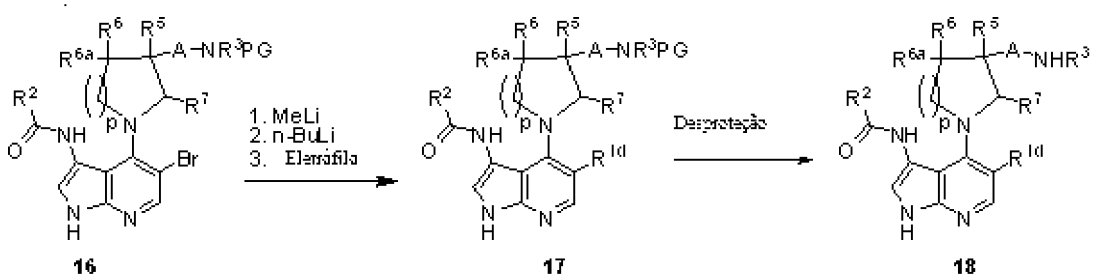
Esquema 3

[00365] O Esquema 3 mostra um esquema geral para a síntese de compostos 10 e 11 (ambos são subconjuntos de Fórmula I), em que R^{1b}, R^2, R^3, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A e p são conforme aqui definido e R^{4a} é C_1-C_4 alquila. O composto 9 pode ser convertido em composto 10 por reação com uma amina apropriadamente substituída, em que PG é um grupo de proteção, tais como Boc, CBz, benzila ou R^4 como aqui definido (quando PG é desproteção de R^4 não for necessária), sob as condições de reação S_NAr padrão. A desproteção do composto 10 com um ácido anidro (por exemplo, HCl em dioxano, TFA), produz a amina livre. Se desejado, a aminação redutiva da amina (usando um aldeído e um agente redutor (por exemplo, NaBH $(OAc)_3$)), ou alquilação sob condições padrão permite a preparação do composto 11.



Esquema 4

[00366] O esquema 4 mostra um esquema geral para a síntese do composto 14, em que R^2, R^3, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A e p são conforme aqui definido, R^{1c} é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila e PG é um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzila, ou R^4 conforme aqui definido. O composto 9a, em que R^{1a} é como aqui definido, pode ser convertido em composto 12 através da reação com uma amina substituída apropriada sob condições de reação S_NAr padrão. O composto 12 pode ser protegido com os grupos de proteção N (como terc-butoxicarbonila, p-metoxibenzila, etc.) para produzir o composto 13, em que PG é um grupo de proteção. O composto 14 pode, então, ser preparado utilizando uma reação de acoplamento adequada (tal como, entre outros, acoplamento Suzuki, Ullman ou Negishi). O composto 14 pode, então, ser desprotegido com um ácido forte (por exemplo, HCl, ácido trifluoracético ("TFA"), etc) para produzir o composto 15.

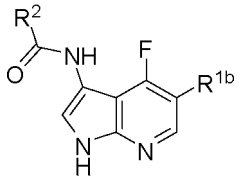


Esquema 5

[00367] O Esquema 5 mostra um método geral para a síntese de composto 18, em que R^2, R^3, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, A e p são conforme aqui definido e R^{1d} é hidrogênio ou um tioéter (por exemplo, -S(C_1-C_6 alquila). O composto 16, em que PG é um grupo de proteção, tais como Boc, CBz, benzila, ou R^4 como aqui definido, pode ser funcionalizado para instalar R^{1d} via desprotonação em condições padrão (por exemplo, Meli em um solvente adequado, como tetra-hidrofurano), seguido por litiação em condições padrão (por exemplo, n-BuLi em um solvente adequado, como tetra-hidrofurano) e preso com um eletrófilo adequado, tais como, entre outros, cloreto de amônio ou dissulfeto para produzir o composto 17. O composto 17 pode então ser desprotegido com um ácido forte (ex. HCl, TFA, etc.) para produzir o composto 18.

[00368] Em outra modalidade da presente invenção, um processo para preparação de compostos de Fórmula **I** (ou **10**, **11**, **15** ou **18**) é fornecido, compreendendo:

(a) a reação de um composto de Fórmula **9**:

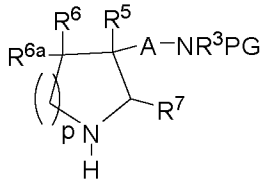


9

[00369] em que R^{1b} é halogênio ou CF_3; e R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado

com 5 ou 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f; e R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila;

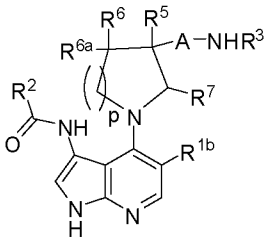
[00370] com uma amina substituída apropriadamente com a Fórmula:



[00371] em que A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, $-OCH_3$ e C_1-C_3 alquila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3

e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; p é 0, 1, 2 ou 3; e PG é um grupo de proteção (tais como Boc, CBz, benzila, ou R^4, em que R^4 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila, ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros);

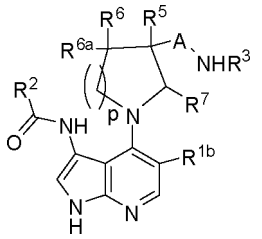
[00372] sob condições de reação S_NAr padrão para preparar um composto de Fórmula **10**:



;

10

(b) alquilação de um composto de Fórmula **10**:

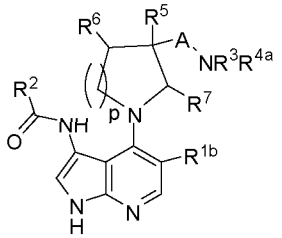


10

[00373] em que R^{1b} é halogênio ou CF_3; R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclica saturada ou parcialmente insaturada com 5 ou 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente

substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3 e C_1-C_3 alquila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; e p é 0, 1, 2 ou 3;

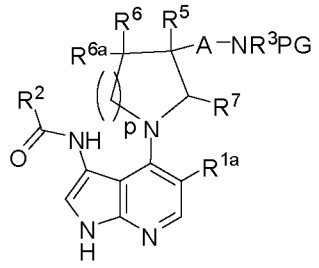
[00374] para fornecer um composto de Fórmula **11**:



11

[00375] em que R^{4a} é C_1-C_4 alquila;

(c) proteção de um composto de Fórmula **12**:

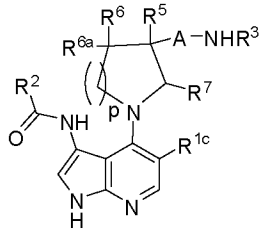


12

[00376] em que R^{1a} é halogênio; R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, o C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3 e C_1-C_3 alquila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros; R^{6a} é

selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; p é 0, 1, 2 ou 3; e PG é um grupo de proteção (tais como terc-butoxicarbonila, ou p-metoxibenzila);

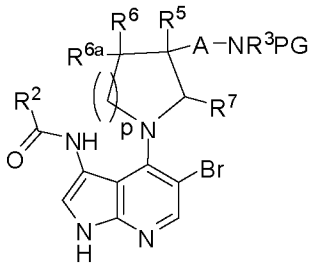
[00377] realização de uma reação de acoplamento; e desproteção do composto para fornecer um composto de Fórmula **15**:



15

[00378] em que R^{1c} é C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d; e

(d) funcionalização de um composto de Fórmula **16**:



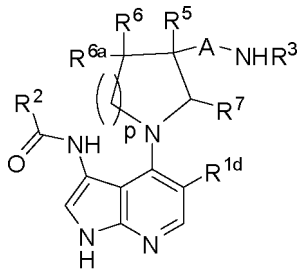
16

[00379] em que R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6

cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 5 ou 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclico, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila) e NR^eR^f; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3 e C_1-C_3 alquila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros; R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; p é 0, 1, 2 ou 3; PG é um grupo de proteção, tais como Boc, CBz, benzila, ou R^4; e R^4 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído por OH, F ou C_3-C_6 cicloalquila,

ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00380] seguido por desproteção para fornecer um composto de Fórmula **18**:

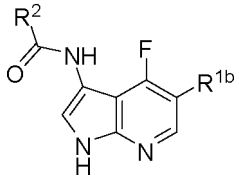


18

[00381] em que R^{1d} é hidrogênio ou -S(C_1-C_6 alquila).

[00382] Em outra modalidade da presente invenção, um processo para preparação de compostos de Fórmula **I** (ou **10**, **11**, **15** ou **18**) é fornecido, compreendendo:

(a) reação de um composto de Fórmula **9**:

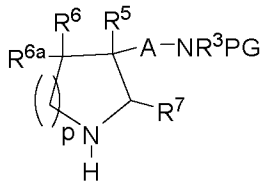


9

[00383] em que R^{1b} é halogênio, CF_3 e -O(C_1-C_6 alquila), em que alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquil) e NR^cR^d; R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila,

cicloalquila, fenila, heterocíclicos, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-S(C_1$-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, $-O(C_1$-C_3 alquila) e NR^gR^h; R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila, ou R^c e R^d junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; e R^i é C_1-C_3 alquila;

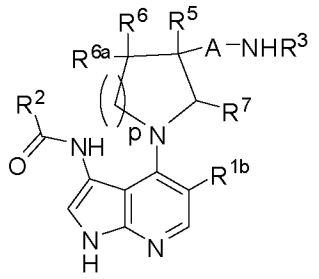
[00384] com uma amina substituída apropriadamente com a Fórmula:



[00385] em que A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F, $-O(C_1$-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquila e

Ciclopropila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; p é 0, 1, 2 ou 3; e PG é um grupo de proteção (tais como Boc, CBz, benzila, ou R^4, em que R^4 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila, ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros);

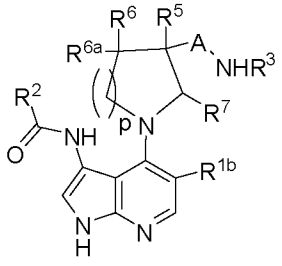
[00386] sob condições de reação de S_NAr padrão para preparar um composto de Fórmula **10**:



;

10

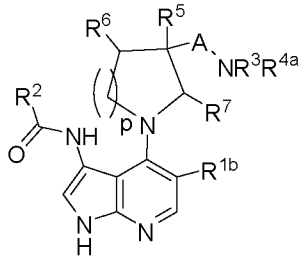
(b) alquilação de um composto de Fórmula **10**:



[00387] em que R^{1b} é halogênio, CF_3, -O(C_1-C_6 alquila), em que alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d; R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 6 membros , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclicos, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h; R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila, ou R^c e R^d juntos com o átomo ao qual está anexado forma um anel de 5 ou 6 membros; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^i é C_1-C_3 alquila; A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é

selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquila e ciclopropila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; e p é 0, 1, 2 ou 3;

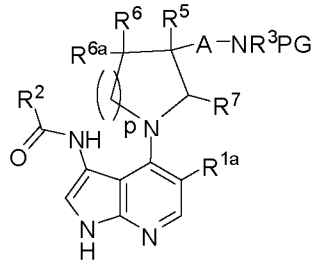
[00388] para fornecer um composto de Fórmula **11**:



11

[00389] em que R^{4A} é C_1-C_4 alquila;

(c) proteção de um composto de Fórmula **12**:



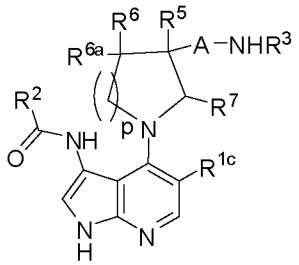
12

[00390] em que R^{1a} é halogênio ou OH; R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 6 membros , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclicos, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^i é C_1-C_3 alquila; A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídos por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3, C_1-C_3 alquila e ciclopropila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros; R^{6a} é

selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; p é 0, 1, 2 ou 3; e PG é um grupo de proteção (tais como terc-butoxicarbonila, ou p-metoxibenzila);

[00391] realiza uma reação de acoplamento; e

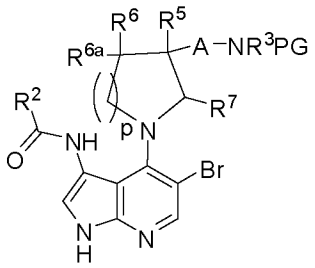
[00392] desproteção de um composto para fornecer um composto de Fórmula **15**:



15

[00393] em que R^{1c} é C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, CN, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^cR^d; e R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila, ou R^c e R^d junto com o átomo ao qual está anexado forma um anel de 5 ou 6 membros; e

(d) funcionalização de um composto de Fórmula **16**:

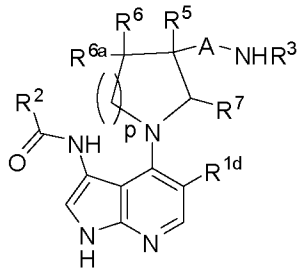


16

[00394] em que R^2 é selecionado a partir de C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila), C_3-C_6 cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, fenila, heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 6 membros, uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila bicíclica de 8 a 10 membros, um heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros e uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, em que alquila, cicloalquila, fenila, heterocíclicos, heteroarila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, oxo (com exceção de fenila, arila ou heteroarila), CF_3, ciclopropila, ciclopropilmetila, -SO_2R^i, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -S(C_1-C_6 alquila), NR^eR^f, e fenila, em que fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de OH, CN, halogênio, CF_3, C_1-C_3 alquila, -O(C_1-C_3 alquila) e NR^gR^h; R^e e R^f são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^g e R^h são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_3 alquila; R^i is C_1-C_3 alquila; A é selecionado a partir de uma ligação direta ou CR^aR^b; R^3 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila; R^5 é selecionado a partir de hidrogênio e CH_3, ou A é CR^aR^b, R^a e R^b são hidrogênio e R^3 e R^5 junto com os átomos aos

quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH, -OCH_3, C_1-C_3 alquila e ciclopropila, ou A é uma ligação direta, R^{6a} é hidrogênio e R^3 e R^6 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 membros; R^{6a} é selecionado a partir de hidrogênio, F, OH e CH_3; R^7 é hidrogênio, ou A é CR^aR^b e R^3 e R^7 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros; R^a é hidrogênio, ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel aromático de 5 ou 6 membros; R^b é hidrogênio ou ausente; p é 0, 1, 2 ou 3; PG é um grupo de proteção, tais como Boc, CBz, benzila, ou R^4; e R^4 é selecionado a partir de hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituídos por OH, F, -O(C_1-C_3 alquila) ou C_3-C_6 cicloalquila, ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais estão anexados formam um anel de 5 ou 6 membros;

[00395] seguido por desproteção para fornecer um composto de Fórmula **18**:



18

[00396] em que R^{1d} é hidrogênio ou -S(C_1-C_6 alquila).

[00397] Ao preparar compostos de Fórmula **I**, a proteção de funcionalidades remotas (por exemplo, aminas primárias ou secundárias, etc.) de intermediários pode ser necessária. A necessidade de tal proteção pode variar dependendo da natureza da

funcionalidade remota e das condições dos Métodos de preparação. Grupos apropriados protetores de aminas (NH-Pg) incluem acetila, trifluoracetila, t-butiloxicarbonila ("Boc"), benziloxicarbonila ("CBz") e 9-fluorenilmetileneoxicarbonila ("Fmoc"). A necessidade de tal proteção é prontamente determinada pelo especialista na técnica. Para uma descrição geral de grupos protetores e seus usos, vide T. W. Greene, et al. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

MÉTODOS DE SEPARAÇÂO

[00398] Pode ser vantajoso separar produtos de reação um do outro e/ou a partir de materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas são separados e/ou purificados (deste ponto em diante, separados) ao grau desejado de homogeneidade por técnicas comuns na técnica. Tipicamente, tais separações envolvem extração multifase, cristalização a partir de um solvente ou mistura de solventes, destilação, sublimação ou cromatografia. A cromatografia pode envolver um variado número de métodos incluindo, por exemplo: fase reversa e fase normal; exclusão por tamanho; exclusão por íon; métodos e equipamentos de cromatografia de alta, média e baixa pressão; analítica de pequena escala; leito de movimentação simulado (SMB) e cromatografia preparativa fina ou de camada fina, bem como técnicas de camada fina de pequena escala e cromatografia rápida. Um especialista na técnica aplicará as técnicas que melhor alcançarem a separação desejada.

[00399] Misturas de diastereoisômeros podem ser separadas em seus diastereoisômeros individuais, com base em suas diferenças físico-químicas por métodos bem conhecidos na técnica, como por cromatografia e/ou cristalização fracionária. Os enantiômeros podem ser separados ao converter a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica pela reação com um composto opticamente ativo (por

exemplo, auxiliar quiral como álcool quiral ou cloreto ácido de Mosher), separando os diastereoisômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereoisômeros individuais em seus enantiômeros puros correspondentes. Os enantiômeros podem ainda ser separados pelo uso de uma coluna quiral de HPLC.

[00400] Um único esteroisômero, por exemplo, um enantiômero, substancialmente livre de seus esteroisômeros pode ser obtido pela resolução da mistura racêmica usando um método como a formação de diastereoisômeros usando agentes de resolução opticamente ativos (Eliel, E. e Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Misturas racêmicas de compostos quirais da invenção podem ser separadas e isoladas por um método apropriado, incluindo: (1) formação de sais diastereoméricos iônicos com compostos quirais e separação por cristalização fracionária ou outros métodos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivação quirais, separação dos diasteroisômeros, e conversão aos estereoisômeros puros, e (3) separação dos estereoisômeros substancialmente puros ou enriquecidos diretamente sob condições quirais. Vide: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[00401] Sob o Método (1), os sais diasteroméricos podem ser formados pela reação de bases quirais enantiomericamente puras como brucina, quinina, efedrina, estriquinina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina), e semelhantes com compostos assimétricos apresentando funcionalidade ácida, como ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos a separar-se por cristalização fracionária ou cromatografia iônica. Para separação

dos isômeros ópticos de compostos amino, a adição de ácidos carboxílico ou sulfônico quiral, como ácido canforossulfônico, ácido tartárico, ácido mandélico, ou ácido lático podem resultar na formação de sais diastereoméricos.

[00402] De forma alternativa, pelo método (2), o substrato a ser resolvido é reagido com um enantiômero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (Eliel, E. e Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Compostos diastereoméricos podem ser formados ao reagir compostos assimétricos com reagentes de derivação quiral enantiomericamente pura, como derivados de mentila, seguido pela separação dos diastereoisômeros e hidrólise para gerar o enantiômero puro ou enriquecido. Um método de determinação de pureza óptica envolve criar ésteres quirais, como éster de metila, por exemplo (-) cloroformiato de mentila na presença de base ou éster de Mosher, acetato de α-metóxi-α-(trifluormetil)fenila (Jacob III, Peyton. "Resolution of (±)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), da mistura racêmica e analisando o espectro de ^{1}H RMN para a presença de dois enantiômeros atropisoméricos ou diastereoisômeros. Diastereoisômeros estáveis de compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por cromatografia de fase normal e de fase reversa seguindo métodos para separação de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111).

[00403] Pelo método (3), uma mistura racêmica de dois enantiômeros pode ser separada por cromatografia usando uma fase estacionária quiral (Lough, W.J., Ed. Chiral Liquid Chromatography. New York: Chapman e Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, et al. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenilcarbamates of polysaccharides as a chiral

stationary phase." J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990) 375-378). Enantiômeros enriquecidos ou purificados podem ser distinguidos pelos métodos usados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, como rotação óptica e dicroismo circular.

ADMINISTRAÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

[00404] Os compostos da invenção podem ser administrados por uma via conveniente apropriada para a condição a ser tratada. Vias apropriadas incluem oral, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

[00405] Os compostos podem ser administrados em qualquer forma conveniente, por exemplo, comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, sprays, supositórios, géis, emulsões, adesivos, etc. Tais composições podem conter componentes convencionais em preparações farmacêuticas, por exemplo, diluentes, carreadores, modificadores de pH, edulcorantes, agentes agregantes e outros agentes ativos. Se a administração parenteral é desejada, as composições serão estéreis e em uma forma de solução ou suspensão apropriada para injeção ou infusão.

[00406] Uma formulação típica é preparada pela mistura de um composto da presente invenção em um veículo ou excipiente. Veículos apropriados e excipientes são bem conhecidos pelos especialistas na técnica e são descritos em detalhe em, por exemplo, 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; e Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. As formulações

podem incluir um ou mais tampões, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes molhantes, agentes lubrificantes, emulsuficantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizante, auxiliares de processo, corantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, flavorizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos para fornecer uma boa apresentação da droga (ou seja, um composto da presente invenção ou composição farmacêutica do mesmo) ou auxiliar na produção do produto farmacêutico (ou seja, medicamento).

[00407] Uma modalidade da presente invenção inclui uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

MÉTODOS DE TRATAMENTO COM COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[00408] A invenção inclui métodos de tratar ou prevenir doença ou condição ao administrar um ou mais compostos desta invenção, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, um paciente humano é tratado com um composto da presente invenção ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável em uma quantidade para inibir de forma detectável a atividade de CHK1.

[00409] Em outra modalidade da presente invenção, um método de prevenir ou tratar uma doença ou distúrbio modulado por CHK1 e/ou CHK2, compreendendo a administração a um mamífero que necessite de tal tratamento em uma quantidade eficiente de um composto da presente invenção é fornecido.

[00410] Em outra modalidade da presente invenção, um método de tratar uma doença hiperproliferativa em um mamífero compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente do composto da presente invenção, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é fornecido ao mamífero.

[00411] Em outra modalidade, um método de tratar ou prevenir o câncer, incluindo as condições identificadas abaixo, em um mamífero que necessite de tal tratamento, onde o método compreende a administração a dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da presente invenção, ou um estereosiômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00412] Em certas modalidades, o inibidor de CHK1 da presente invenção (ou seja, um composto de Fórmula I) é administrado em combinação com um agente que danifica o DNA. Geralmente, o agente que danifica o DNA será administrado antes do inibidor de CHK1 da presente invenção. Os agentes que danificam o DNA incluem Gemzar® (gencitabina), Camptosar® (irinotecano ou CPT-11), Temodar® (temozolomida), Xeloda® (capecitabina), Hycamtin® (topotecan), cisplatina, Eloxatin® (oxaliplatina), Paraplatin® (carboplatina), camptotecina, ara-C (citarabina), 5-FU (fluoruracila), Cytoxan® (ciclofosfamida), Etopophos® ou Vepesid® (fosfato de etoposido), Vumon® (teniposida), Adriamycin PFS® ou Adriamycin RDF® (doxorrubicina), daunorrubicina, Alimta® (pemetrexed), e radiação. Em certas modalidades, o agente que danifica o DNA é selecionado do grupo que consiste de gencitabina, irinotecano, temozolomida, capecitabina, camptotecina, cisplatina, ara-C, e 5-FU. Em certas modalidades, o agente que danifica o DNA é selecionado de gencitabina, irinotecano, temozolomida e capecitabina. Em certas modalidades, o agente que danifica o DNA é selecionado de gencitabina, irinotecano, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina e

citarabina. Em certas modalidades, o agente que danifica o DNA é selecionado de gencitabina, irinotecano. O agente que danifica o DNA é administrado em sua dose aprovada ou recomendada.

[00413] Devido à capacidade de um inibidor de CHK1 em potencializar a atividade de muitos agentes anticâncer, espera-se que uma ampla variedade de tipos de tumores possam ser tratados pelas composições e métodos da invenção. Estas doenças incluem, entre outras: Cardíaca: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogênico (célula escamosa, célula pequena indiferenciada,célula grande indiferenciada, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esôfago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomiossarcoma), pâncreas (adenocarcinoma de ducto, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma); Trato Geniturinário: renal (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células de transição, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hepático: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Ósseo: sarcoma osteogênico (osteossarcoma),

fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula de retículo), mieloma múltiplo, cordoma tumor de célula gigante maligno, osteocrondroma (exostose osteocartilaginoso), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de célula gigante; Sistema Nervoso: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, neurilemoma, retinoblastoma, tumores congênitos), neurofibroma de coluna vertebral, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumor), ovários (carcinoma ovariano [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucoso, carcinoma não classificado], tumores de células tecal-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide (rabdomiossarcoma embrionário], trompas de falópio (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mieloide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplástica), doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin [linfoma maligno]; Pele: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Karposi, nevos e melanomas displásticos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoríase; Mama: carcinomas de mama invasivo (carcinoma de ducto invasivo e carcinoma lobular invasivo), etc.; e Glândulas adrenais: neuroblastoma. O termo doença hiperproliferativa inclui as condições acima

identificadas. O termo “célula cancerosa” como descrito aqui, inclui uma célula afligida por qualquer uma das doenças acima identificadas.

[00414] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é selecionado de câncer colorretal (incluindo mutações Ras), câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não pequenas, glioma, câncer ovariano, câncer de mama metastático, câncer pancreático, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma), câncer gástrico, câncer testicular, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, leucemia (incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crônica, e leucemia linfoide crônica), linfoma (incluindo linfoma de célula de manto, linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin), e câncer de próstata.

[00415] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é um câncer de tumor sólido.

[00416] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é selecionado de câncer pancreático, câncer ovariano e câncer colorretal.

[00417] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é selecionado de câncer colorretal (incluindo mutações de Ras), câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não pequenas, e glioma. Em certas modalidades, o inibidor de CHK1 é administrado em combinação com um agente que danifica o DNA. Em outra modalidade, o agente que danifica o DNA é irinotecano.

[00418] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é selecionado de câncer pulmonar de célula não pequena, câncer ovariano, câncer de mama metastático, câncer pancreático, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma), e câncer gástrico. Em certas modalidades, o inibidor de CHK1 é administrado em combinação com um agente que danifica o DNA. Em outra modalidade, o agente que danifica o DNA é

gencitabina.

[00419] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é selecionado de câncer colorretal, (incluindo modificações de Ras), câncer pulmonar de célula pequena, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer ovariano, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma), câncer gástrico, câncer testicular, e carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço. Em certas modalidades, o inibidor de CHK1 é administrado em combinação com um agente que danifica o DNA. Em outra modalidade, o agente que danifica o DNA é selecionado do grupo que consiste de cisplatina, oxaliplatina, e carboplatina.

[00420] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é selecionado de leucemia (incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide crônica), linfoma (incluindo linfoma de célula de manto, linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin), e câncer de próstata. Em certas modalidades, o inibidor de CHK1 é administrado em combinação com um agente que danifica o DNA. Em outra modalidade, o agente que danifica o DNA é citarabina.

[00421] Outra modalidade da presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento de câncer.

[00422] Em outra modalidade, um método de tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio modulado por CHK1 e/ou CHK2, compreendendo a administração a um mamífero que necessite de tal tratamento em uma quantidade eficiente de um composto da presente, ou um estereoisômero ou sal farmacêutica aceitável do mesmo.

[00423] Em outra modalidade, um método de prevenir ou tratar o câncer, compreendendo a administração a um mamífero que necessite

tal tratamento, uma quantidade eficiente de um composto da presente invenção, isoladamente ou em combinação com um ou mais compostos adicionais contendo propriedades anticâncer.

[00424] Espera-se que os inibidores de CHK1 potencializem a atividade de uma ampla faixa de agentes anticâncer (ou agentes que danificam o DNA), quando tal(tais) agente(s) inicia o ponto de controle do ciclo celular dependente de CHK1.

[00425] A invenção refere-se a uma composição para o tratamento de uma doença hiperproliferativa em um mamífero, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da presente invenção ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um agente antitumor selecionado a partir de inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabólitos, DNA ou RNA antisenso, agentes intercalantes, inibidores de fator de crescimento, inibidores de transdução de sinal, inibidores de cicloantisenso inibidores de enzima, moduladores de receptor retinoide, inibidores de proteassoma, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormônios, inibidores de angiogênese, antiandrógenos, anticorpos marcados, inibidores de HMG-CoA redutase, e inibidores de proteína dimetilaliltranstransferase.

[00426] A invenção também se refere a um método para o tratamento de uma doença hiperproliferativa em um mamífero, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da presente invenção ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um agente antitumor selecionado a partir de inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabólitos, DNA ou RNA antissenso, agentes intercalantes, inibidores de fator de crescimento, inibidores de transdução de sinal, inibidores de ciclo celular, inibidores de enzima, moduladores de

receptor retinoide, inibidores de proteassoma, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormônios, inibidores de angiogênese, antiandrógenos, anticorpos marcados, inibidores de HMG-CoA redutase, e inibidores de fenil-proteína transferase.

[00427] Outra modalidade fornece os compostos da presente invenção para uso em terapia. Em outra modalidade, o uso também inclui o uso de um agente que danifica o DNA.

[00428] Outra modalidade fornece os compostos da presente invenção para uso no tratamento de uma doença hiperproliferativa. Em outra modalidade, a doença hiperproliferativa é câncer, incluindo as condições acima identificadas. Em outra modalidade, o uso também inclui o uso de um agente que danifica o DNA.

[00429] A invenção também se refere a uma composição farmacêutica para inibir crescimento de célula anormal em um mamífero que compreende uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade de um quimioterápico, onde as quantidades do composto, estereoisômero ou sal e do quimioterápico são juntas efetivas na inibição do crescimento de células anormais. Muitos quimioterápicos são conhecidos na técnica. Em certas modalidades, o quimioterápico é selecionado a partir de inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabólitos, DNA ou RNA antissenso, antibióticos intercalantes, inibidores de fator de crescimento, inibidores de transdução de sinal, inibidores de ciclo celular, moduladores de receptor de retinoide, inibidores de proteossoma, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormônios, inibidores de angiogênese, antiandrógenos, anticorpos marcados, inibidores de HMG-CoA redutase e/ou inibidores de proteína dimetilaliltranstransferase.

[00430] A invenção refere-se a um método para inibir o crescimento de célula anormal em um mamífero ou tratar um distúrbio hiperproliferativo no qual o método compreende a administração ao mamífero uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero ou um sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com radioterapia, onde as quantidades do composto ou sal, em combinação com a radioterapia é eficiente na inibição do crescimento de células anormais ou para tratar o distúrbio hiperproliferativo no mamífero. Técnicas para administração de radioterapia são conhecidas na técnica e estas técnicas podem ser usados na terapia de combinação descrita aqui. A administração do composto da invenção nesta terapia de combinação pode ser determinada como descrito aqui.

[00431] Acredita-se que os compostos da presente invenção possam gerar células anormais mais sensíveis ao tratamento com radiação para a finalidade de matar e/ou inibir o crescimento de tais células. Consequentemente, esta invenção refere-se ainda a um método para sensibilizar células anormais em um mamífero para o tratamento com radiação, que compreende a administração a um mamífero de uma quantidade de um composto da presente invenção ou estereoisômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cuja quantidade é eficiente para sensibilizar as células anormais ao tratamento com radiação. A quantidade do composto, estereoisômero ou sal a serem usados neste método pode ser determinada de acordo com os meios para certificar quantidades eficientes de tais compostos como descrito aqui ou por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica.

[00432] Outra modalidade da presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas. Em

outra modalidade, a doença hiperproliferativa pode ser câncer, incluindo as condições acima identificadas. Em outra modalidade, o uso também inclui o uso de um agente que danifica o DNA.

[00433] Em outra modalidade da presente invenção, o uso de um composto da presente invenção na produção de um medicamento, para uso como um inibidor de CHK1 e/ou CHK2 no tratamento de um paciente em terapia para câncer, incluindo as condições acima identificadas, é fornecido. Em outra modalidade, o uso também inclui o uso de um agente que danifica o DNA.

[00434] Outra modalidade da presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção no tratamento de uma doença hiperproliferativa. Em outra modalidade, a doença hiperproliferativa é câncer, incluindo as condições acima identificadas. Em outra modalidade, o uso também inclui o uso de um agente que danifica o DNA.

[00435] Outra modalidade da presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção na produção de um medicamento, para uso como um inibidor de CHK1 e/ou CHK2 no tratamento de um paciente em terapia para câncer. Em outra modalidade, o uso também inclui o uso de um agente que danifica o DNA.

[00436] Em outra modalidade, uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção para uso no tratamento de uma doença hiperproliferativa é fornecida.

[00437] Em outra modalidade, uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção para uso no tratamento de câncer é fornecida.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[00438] Os compostos da presente invenção e estereoisômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser empregados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos para o

tratamento. Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com uma ou mais drogas adicionais, por exemplo, um composto anti-inflamatório que atua por um mecanismo de ação diferente. O segundo composto da formulação de combinação farmacêutica ou regime de dos preferencialmente tem atividades complementares ao composto desta invenção de forma que não afetem adversamente um ou outro. Tais moléculas apresentam-se apropriadamente em combinação em quantidades que são eficientes para a finalidade pretendida. Os compostos podem ser administrados junto com uma composição farmacêutica unitária ou separadamente e, quando administradas separadamente isto pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Tal administração sequencial pode ser próxima em tempo ou remota em tempo.

EXEMPLOS

[00439] Com o objetivo de ilustrar a invenção, os seguintes Exemplos são incluídos. No entanto, deve-se entender que estes Exemplos não limitam a invenção e somente têm a intenção de sugerir um método de praticar a invenção. Pessoas especialistas na técnica reconhecem que as reações químicas descritas podem ser prontamente adaptadas para preparar um número de outros compostos da invenção, e métodos alternativos para preparar os compostos desta invenção são considerados dentro do escopo desta invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados de acordo com a invenção, podem ser realizados com sucesso por modificações claras aos especialistas na técnica, por exemplo, ao proteger de forma adequada grupos interferentes, ao utilizar outros reagentes apropriados conhecidos na técnica e outros além dos descritos, e/ou ao realizar modificações de rotina de condições de reação. De forma alternativa, outras reações descritas aqui ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como

contendo aplicabilidade para preparar outros compostos da invenção.

[00440] Nos Exemplos descritos abaixo, salvo se indicado de outra forma, todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar ou TCI, e foram usados sem purificação adicional, salvo se indicado de outra forma.

[00441] As reações estabelecidas abaixo foram realizadas geralmente sob uma pressão positiva de nitrogênio ou argônio ou com um tubo de dessecação (salvo se determinado de outra forma) em solventes anidros, e os frascos de reação eram tipicamente adaptados com septo de borracha para a introdução de substratos e reagentes através de seringa. A vidraria foi seca em forno e/ou seca por calor.

[00442] A cromatografia em coluna foi realizada em um sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) contendo uma coluna de sílica-gel ou um cartucho de sílica SepPack (Água s) (salvo se determinado de outra forma). Os espectros de ^{1}H RMN foram registrados em um instrumento Varian operando a 400 MHz. ^{1}H-RMN Os espectros de ^{1}H RMN foram obtidos como soluções de $CDCl_3$, CD_3OD, D_2O, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$, C_6D_6, CD_3CN (relatados em ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) ou solvente 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 padrão de referência. Quando multiplicidades de picos são relatadas, as seguintes abreviações são usadas: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), m (multipleto), br (ampla), dd (dubleto de dubletos), dt (dubleto de tripletos). Constantes de acoplamento, quando fornecidas, são relatadas em Hertz (Hz).

[00443] Métodos de HPLC preparativos: Alguns dos compostos finais foram purificados por HPLC de fase reversa (0-50% CH_3CN em água)

usando uma interface de sistema Gilson 506C, um detector Gilson 155 UV / VIS, um manipulador/injetor de líquido Gilson 215 Nebula equipado com um módulo de injeção 819, uma bomba Gilson 322, e um Água s 25mm X 100mm YMC ODS-AQ Cartucho 120A Número de Parte: AQ12S111025RC e um Módulo de Compressão Radial Água s PrepLC 25mm.

[00444] Métodos de LCMS: Método 1: Este método correu em um instrumento Agilent 1100 como um Thermo MSQ com um gradiente de 5% até 95% de gradiente orgânico (CH_3CN) com uma fase móvel de tampão de acetato de amônia 10 mM: Álcool isopropila 1% em H_2O. A coluna usada foi uma YMC ODS-AQ, 3 um, 120 Angstrom 4,6 x 50mm. O método empregou um tempo de corrida de 4 minutos e o instrumento usado foi Agilent 1100 com um Thermo MSQ.

[00445] Método 2: Este método correu em um instrumento Agilent 1100 como um Thermo MSQ com um gradiente de 5% até 95% de gradiente orgânico (CH3CN) com uma fase móvel de tampão de acetato de amônia 10 mM: Álcool isopropila 1% em H2O. A coluna usada foi uma YMC ODS-AQ, 3 um, 120 Angstrom 4,6 x 50mm. O método empregou um tempo de corrida de 5,5 minutos e o instrumento usado foi Agilent 1100 com um Thermo MSQ.

[00446] Método 3: Este método correu em um instrumento Thermo Separation Product LC com um LCQ Duo M.S e a coluna, solventes, gradiente e tempo de corrida foram iguais aos do Método 2.

Exemplo A

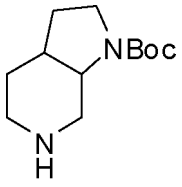
Ensaio Enzimático de CHK1

[00447] Os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido (“DMSO”) em diluições seriais de 3 vezes e em seguida adicionados à reação para gerar uma concentração final de DMSO 1%. Os compostos foram testados em um ensaio enzimático usando domínio de quinase CHK1 humana, aminoácidos 1 a 273, com 10 resíduos de histidina adicionais

na terminação carboxi, purificado de baculovírus. O substrato foi o peptídeo Omnia fluorescente S/T11 de Invitrogen. O ensaio continha HEPES 25mM pH 7,4, $MgCl_2$10mM, DTT1mM, Triton-X100 0,01%, enzima CHK1 0,5nM, peptídeo substrato 2μM S/T 11, ATP 60M, composto teste, DMSO 1%, em um volume de reação de 25 μL. O ensaio correu em temperatura ambiente em placas brancas de polipropileno de 384 poços (disponível de Nunc, Inc de Naperville, ILA), os dados coletados a cada 50 segundos para 45 minutos em um leitor de placa Envision (PerkinElmer, Inc. de Waltham, MA), excitação de 340 nM, emissão de 495 nM. Os dados coletados de cada poço foram colocados em uma linha reta e as taxas resultantes foram usadas para calcular um percentual de controle. Os valores de IC_{50} para cada composto teste foram determinados a partir do percentual de controle vs. planos de concentração do composto usando uma combinação de quatro parâmetros.

[00448] Os exemplos 1-184 abaixo foram testados no ensaio acima e demonstraram ter um IC_{50} de menos do que 5 μM. A maioria dos Exemplos 1-184 abaixo foi testada no ensaio acima e demonstraram ter um IC_{50} de menos do que 1 μM.

Exemplo B



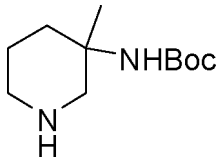
terc-Butil octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato

[00449] Etapa A: 1H-Pirrolo[2,3-c]piridina (2,50 g, 21,2 mmol) e trietilamina (3,24 mL, 23,3 mmol) foram colocadas em DCM (25 mL) em temperatura ambiente. Trietilamina (3,24 mL, 23,3 mmol) foi em seguida adicionada, e a reação foi agitada por 30 minutos. A reação foi então vertida em água e extraída com DCM. A fração orgânica foi seca, filtrada, e concentrada para gerar o produto bruto, que foi purificado por

cromatografia em coluna (500:3 DCM:MeOH) para gerar 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butila (4,4 g, 95% de rendimento).

[00450] Etapa B: 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 4,58 mmol) e PtO_2 (0,208 g, 0,916 mmol) foram colocados em 1:1 EtOH:AcOH (10 mL) e hidrogenados a 50 PSI of H_2 por 8 horas (agitador Parr). A reação foi então concentrada, e o óleo bruto foi dissolvido em DCM e vertido em Na_2CO_3 saturado e extraído em DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para gerar terc-butil octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato (0,99 g, 95% de rendimento) como um óleo.

Exemplo C



terc-Butil 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato

[00451] Etapa A: Ao piperidina-3-carboxilato de etila (5,0 g, 30,2 mmol) e K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmol) em 1:1 THF-água (100 mL) foi adicionado carbonocloridato de benzila (4,5 mL, 31,7 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e éter (50 mL) foi adicionado em seguida. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano:acetato de etila 5:1) para gerar piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (7,60 g, 86% de rendimento) como um óleo.

[00452] Etapa B: À piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (3,0 g, 10,3 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (12,9 mL, 12,9 mmol) em THF a -78°C, e a reação foi agitada nesta temperatura por 20 minutos. MeI (0,867 mL, 13,9 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente. Após 2

horas em temperatura ambiente, a mistura foi vertida em cloreto de amônia saturada (20 mL) e extraída com éter, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano:acetato de etila 5:1) para gerar 3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (3,1 g, 98% de rendimento) como um óleo.

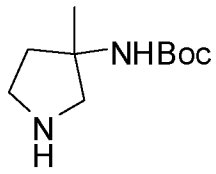
[00453] Etapa C: Ao 3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (3,0 g, 10,0 mmol) em etanol (15 mL) foi adicionado LiOH (15,0 mL, 30,1 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 86°C por 1 hora. O etanol foi removido e éter (30 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi separada e acidificada com hidrogeno sulfato de potássio saturado até um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraída com acetato de etila (50 mL) e lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (2,6 g, 92% de rendimento) foi isolado como um óleo.

[00454] Etapa D: DPPA (2,4 mL, 11,1 mmol) foi adicionado a ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (2,5 g, 9,2 mmol) e TEA (1,5 mL, 11,1 mmol) em t-BuOH (17,7 mL, 184,6 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo por 6 horas e em seguida, foi transferida para um tubo selado e aquecida a 126ºC por 3 dias. O solvente foi removido e em seguida éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano:acetato de etila 5:1) para gerar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (1,4 g, 43% de rendimento) como um sólido.

[00455] Etapa E 3-(terc-butoxicarbonilamina)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de Benzila (1,4 g, 4,0 mmol) e 10% Pd/C (0,21 g, 0,2 mmol) em MeOH (20 mL) foram agitados em atmosfera de H_2 (1 atm) por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol. O

filtrado dói concentrado para gerar 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,62 g, 72% de rendimento) como um sólido.

Exemplo D



3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-Butila

[00456] Etapa A: Ao cloridrato de metilpirrolidina-3-carboxilato (4,00 g, 24,15 mmol) e K_2CO_3 (6,68 g, 48,3 mmol) em 1:1 THF-água (100 mL) foi adicionado carbonocloridato de benzila (3,57 mL, 25,36 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Éter (50 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano:acetato de etila3:1) para gerar 1-benzil 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato (3,45 g, 54% de rendimento) como um óleo.

[00457] Etapa B: À 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzila (3,45 g, 13,1 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (16,4 mL, 16,4 mmol) em THF a -78°C, e a reação foi agitada nesta temperatura por 20 minutos. MeI (1,10 mL, 17,7 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura foi vertida em cloreto de amônia saturada (20 mL) e extraída com éter, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano:acetato de etila 4:1) para gerar 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-metila (2,72 g, 75% de rendimento) como um óleo.

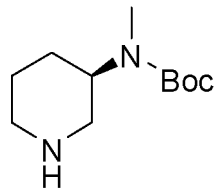
[00458] Etapa C: Uma solução de LiOH 3M (14,7 mL, 29,4 mmol) foi adicionado a 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-metila (2,72 g, 9,81 mmol) em etanol (15 mL), e a mistura de reação foi agitada

a 78°C (banho) por 1 hora. O etanol foi removido e éter (30 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi separada e acidificada com hidrogeno sulfato de potássio saturado até um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraída com acetato de etila (50 mL) e lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (2,56 g, 99% de rendimento) foi isolado como um óleo.

[00459] Etapa D: DPPA (2,52 mL, 11,67 mmol) foi adicionado a ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (2,56 g, 9,72 mmol) e TEA (1,63 mL, 11,7 mmol) em t-BuOH (27,9 mL, 291,7 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora e, em seguida, foi transferida para um tubo selado e aquecida a 100°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido e éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano:acetato de etila 5:1) para gerar benzil 3-(terc-butoxicarbonilamina)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 61% de rendimento) como um óleo.

[00460] Etapa E: 3-(terc-butoxicarbonilamina)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (2,00 g, 5,98 mmol) e 10% Pd/C (0,32 g, 0,30 mmol) em MeOH (20 mL) foram agitados em atmosfera de H_2 por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol. O filtrado foi concentrado para gerar 3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (1,15 g, 96%) como um sólido.

Exemplo E



metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-Butila

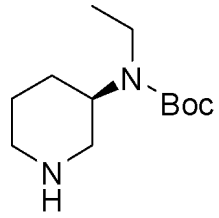
[00461] Etapa A: Uma solução de piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-

butila (10,00 g, 49,93 mmol) e trietilamina (20,88 mL, 149,8 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) a 0ºC (banho de gelo) foi tratada, sob gotejamento, com carbonocloridato de benzila (10,54 mL, 74,90 mmol) e agitada a 0ºC. Após 2 horas, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e lavada sucessivamente com HCl 10% resfriado em gelo HCl (2 X 30 mL), água (1 X 30 mL), $NaHCO_3$ saturado (1 X 30 mL), e salmoura (1 X 30 mL). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (Biotage Flash 60) eluindo com 20% EtOAc/hexano (3 L). As frações contendo o produto foram agrupadas, concentradas a vácuo e secas sob alto vácuo por 18 horas para fornecer 3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidina-1-carboxilato de (R)-benzila como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 335 (M+H)+.

[00462] Etapa B: Uma solução de 3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidina-1-carboxilato de (R)-benzila (5,00 g, 14,95 mmol) em DMF seco (50 mL) foi adicionada, sob gotejamento, a uma suspensão de hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,7176 g, 17,94 mmol) em DMF seco (10 mL). A mistura foi agitada a 0ºC por 1 hora e deixada em agitação em temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada a 0ºC e tratada, sob gotejamento, com iodometano (1,024 mL, 16,45 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0ºC por 1 hora e deixada aquecer até temperatura ambiente por 18 horas. Água (40 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída em EtOAc (3 X 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 X 20 mL), secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi purificado cromatografia rápida em sílica-gel (Biotage Flash 40M+) eluindo com 20% EtOAc/hexano (1,25 L) para gerar (R)-benzil 3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidina-1-carboxilato (4,10 g, 79% de rendimento) como um óleo. LCMS (APCI+) *m/z* 349 (M+H)+.

[00463] Etapa C: Uma solução de 3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino) piperidina-1-carboxilato de (R)-benzila (4,00 g, 11,5 mmol) em metanol (10 mL) foi lentamente adicionada a uma suspensão de Pd 5% em carbono ativado (2,44 g, 1,15 mmol) em EtOH (20 mL). A mistura de reação foi esvaziada e preenchida de volta com N_2 (3 ciclos). O recipiente de reação foi então esvaziado e preenchido de volta com H_2 (3 ciclos) usando um balão de H_2. A mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 por 1 hora e filtrada através de um leito de celite, lavando com 10% MeOH/EtOAc adicional (3 X 20 mL). O filtrado coletado foi concentrado a vácuo para gerar (R)-terc-butil metil(piperidin-3-il)carbamato (2,01 g, 82% de rendimento) como um óleo. LCMS (APCI+) *m/z* 215 (M+H)+.

Exemplo F



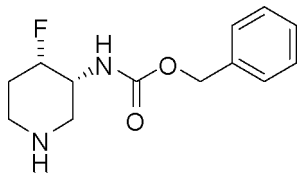
etil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila

[00464] Etapa A: Uma solução de 3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidina-1-carboxilato de (R)-benzila (5,00 g, 14,95 mmol, Exemplo E) em DMF seco (50 mL) foi adicionada, sob gotejamento a uma suspensão de hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,7176 g, 17,94 mmol) em DMF seco (10 mL). A mistura foi agitada a 0ºC por 1 hora e deixada em agitação em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi então resfriada até 0ºC e tratada, sob gotejamento com iodoetano (1,315 mL, 16,45 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0ºC por 2 hora e deixada aquecer até temperatura ambiente por 18 horas. Água (50 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída em EtOAc (3 X 70 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 X 20 mL), secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas a vácuo. O

resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (Biotage Flash 40M+) eluindo com 20% EtOAc/hexano para fornecer 3-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de (R)-benzila (5,01 g, 92% de rendimento) como um óleo. LCMS (APCI+) *m/z* 363 (M+H)+.

[00465] Etapa B: Uma solução de 3-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de (R)-benzila (5,00 g, 13,8 mmol) em uma mistura de EtOH:MeOH (1:1, 50 mL) foi adicionada a uma suspensão de paládio 10% em carbono ativado (1,47 g, 1,38 mmol) em EtOH (20 mL) sob atmosfera de N_2. A mistura foi desgaseificada sob N_2 (3 ciclos) e preenchida de volta com H_2 (3 ciclos) usando um balão de H_2. A mistura foi então agitada sob atmosfera de H_2 por 4 horas. A mistura de reação foi então filtrada através de um leito de celite lavando com MeOH/EtOAc 5% (3 X 30 mL). O filtrado coletado foi concentrado a vácuo para gerar o etil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila bruto. LCMS (APCI+) *m/z* 229 (M+H)+.

Exemplo G



Benzil-cis-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato

[00466] Etapa A: Uma solução de m-CPBA (7,53 g, 32,7 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a uma solução de 5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (5,00 g, 27,3 mmol) em DCM (20 mL) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C por 15 minutos e em seguida em temperatura ambiente por 3 horas. Solução de sulfeto de sódio saturada (20 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturada (30 mL) foram adicionadas. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar terc-butil 7-

oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (5,36 g, 99%) como óleo.

[00467] Etapa B: Uma mistura de terc-butil 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (5,46 g, 27,4 mmol) e trifluoreto de trietilamina (4,42 g, 27,4 mmol) em DCE (4 mL) foi agitada a 80°C (banho) por 18 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e DCM (30 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1) para gerar 4-flúor-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila (3,5 g, 58%) como um sólido.

[00468] Etapa C: Uma mistura de 4-flúor-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila (3,10 g, 14,1 mmol) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (5,39 g, 28,3 mmol) in piridina (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A piridina foi removida a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL), lavado com salmoura, seco (sulfato de sódio) e concentrado a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1) para gerar 4-flúor-3-(tosilóxi)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila (3,95 g, 75%) como um sólido.

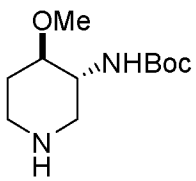
[00469] Etapa D: Uma mistura de 4-flúor-3-(tosilóxi)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila (3,95 g, 10,6 mmol) e NaN_3 (1,72 g, 26,4 mmol) em DMF (30 mL) foi agitada a 128°C (banho) por 18 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, éter (100 mL) foi adicionado. A mistura foi lavada com salmoura (2 X 50 mL), seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido por purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1) para gerar 3-azido-4-fluorpiperidina-1-carboxilato de cis-terc-butila (1,40 g, 54%).

[00470] Etapa E: Uma mistura de 3-azido-4-fluorpiperidina-1-carboxilato de cis-terc-butila (1,40 g, 5,73 mmol) e Pd/C 10% (0,61 g,

0,57 mmol) em MeOH (20 mL) foi carregada em 1 atmosfera de H_2 e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em piridina (10 mL) e carbonocloridato de benzila (1,61 mL, 11,46 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A piridina foi removida a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL), lavado com salmoura, seco (sulfato de sódio) e concentrado a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1) para gerar 3-(benziloxicarbonilamino)-4-fluorpiperidina-1-carboxilato de cis-terc-butila (0,44 g, 22%) como um sólido.

[00471] Etapa F: HCl 4N em dioxano (3,29 mL, 13,2 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(benziloxicarbonilamino)-4-fluorpiperidina-1-carboxilato de cis-terc-butila (0,58 g, 1,65 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em água (5 mL) e extraído com éter (10 mL). A camada aquosa resultante foi basificada com carbonato de potássio 30% até um pH de cerca de 10 e extraída com DCM (2 X 30 mL). A camada orgânica combinada foi seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar benzil-cis-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato (0,39 g, 94%) como um sólido.

Exemplo H



terc-Butil-trans-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato

[00472] Etapa A: Ácido 3-clorobenzoperoxoico (51,1 g, 228 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de 5,6-di-hidropiridina-1(2H)-

carboxilato (33,0 g, 152 mmol) em DCM (200 mL) a 0°C. Após 10 minutos a 0°C, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com éter (800 mL), lavada com solução 1N de NaOH (2 X 200 mL), solução de N_2SO_3 saturada (2 X 100 mL), salmoura (100 mL), seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzila (35,0 g, 99%) como um óleo.

[00473] Etapa B: Uma mistura de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzila (19,0 g, 81,5 mmol), NaN_3 (10,6 g, 163 mmol) e NH_4Cl (4,36 g, 81,5 mmol) em MeOH (200 mL) e água (40 mL) foi agitada a 65°C (banho) por 20 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, e o metanol foi removido a vácuo. A mistura resultante foi extraída com éter (2 X 300 mL). As camadas de éter combinadas foram lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio) e concentradas a vácuo para gerar uma mistura de trans-benzil 4-azido-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato e 3-azido-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (22,0 g, 98%).

[00474] Etapa C: Cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (31,9 g, 167 mmol) foi adicionado, sob gotejamento, a uma mistura de 4-azido-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-benzila, 3-azido-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (22,0 g, 79,6 mmol) e piridina (17 mL) em DCM (60 mL) a 0°C. Após 5 minutos a 0°C, a mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (300 mL). A mistura foi lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1) para gerar uma mistura de 4-azido-3-(tosilóxi)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila e 3-azido-4-

(tosilóxi)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila (37 g, 100%).

[00475] Etapa D: $NaBH_4$ (3,41 g, 90,3 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de $CuSO_4$-$5H_2O$ (10,73 g, 42,98 mmol) em metanol (200 mL) a 0°C. Após 5 minutos, uma solução de 4-azido-3-(tosilóxi)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila e 3-azido-4-(tosilóxi)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila (37 g, 85,95 mmol; produto misturado da última etapa) em metanol (100 mL) foi adicionado a 0°C. Após a adição, $NaBH_4$ adicional (10,2 g, 270,6 mmol) foi adicionado em quarto porções ao longo de 1 hora. Após uma hora a 0°C, a mistura de reação foi filtrada através de um leito de celite e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em DCM (800 mL), lavado com água (200 mL), solução saturada de NH_4Cl (200 mL), salmoura (200 mL), seco (sulfato de sódio) e concentrado a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em DCM (200 mL) e TEA (24,0 mL, 171,9 mmol) e fosforocloridato de dietila (12,4 mL, 85,95 mmol) foi adicionado a 0°C. A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Água (50 mL) foi adicionada. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (acetato de etila) para gerar 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzila (17,5 g, 55%) como um óleo.

[00476] Etapa E: Eterato de BF_3 (1,35 mL, 10,6 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de benzila (1,96 g, 5,32 mmol) em metanol (10 mL) a 0°C e agitado a 0°C por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, acetato de etila (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (20 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar 3-(dietoxifosforilamino)-4-

metoxipiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (2,00 g, 94%) como um óleo.

[00477] Etapa F: Uma mistura de 3-(dietoxifosforilamino)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (2,00 g, 4,99 mmol) e Pd/C 10% (0,27 g, 0,25 mmol) em metanol (30 mL) foi carregada com 1 atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar trans-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato dietila (1,30 g, 98%) como um óleo.

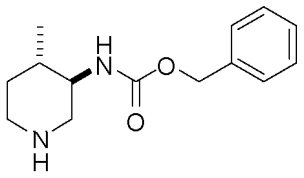
[00478] Etapa G: Uma mistura de trans-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato dietila (1,30 g, 4,88 mmol), benzaldeído (0,74 mL, 7,32 mmol) e ácido acético (0,56 mL, 9,76 mmol) em metanol (20 mL) foi agitada a 0°C por 30 minutos. $NaCNBH_3$ (0,46 g, 7,32 mmol) foi adicionado a 0°C. A solução resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar dietil trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato (1,70 g, 98%), que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[00479] Etapa H: HCl 6N (5,56 mL, 33,4 mmol) foi adicionado a uma solução de trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-ilfosforamidato dietila (1,7 g, 4,77 mmol) em dioxano (5 mL) em temperatura ambiente e agitado a 66°C (banho) por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo obtido foi dissolvido em THF (5 mL) e uma solução de HCl 6N (7 mL). Boc_2O (2,08 g, 9,54 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado, e a camada orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1) para

gerar trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (1,37 g, 90%) como um óleo.

[00480] Etapa I: Uma mistura de trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (1,37 g, 4,28 mmol) e Pd/C 10% (0,46 g, 0,43 mmol) em MeOH (20 mL) foi carregado com 1 atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar trans-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,99 g, 100%) como um sólido.

Exemplo I



Benzil-trans-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato

[00481] Etapa A: A uma suspensão de Cu(I)I (0,10 g, 0,54 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado lentamente brometo de metilmagnésio 1,40 M (15,5 mL, 21,7 mmol) em 3:1 tolueno:THF a -30°C. Após agitação nesta temperatura por 15 minutos, uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzila (2,00 g, 5,43 mmol, Exemplo H, Etapa D) em THF (10 mL) foi adicionado a -30°C. A mistura foi lentamente aquecida até 0°C em 2 horas e agitada a 0°C por 2 horas. Água (20 mL) foi adicionada e extraída com acetato de etila (2 X 30 mL), lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (acetato de etila) para gerar 3-(dietoxifosforilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (1,00 g, 48%) como um óleo.

[00482] Etapa B: Uma mistura de 3-(dietoxifosforilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (0,95 g, 2,5 mmol) e Pd/C 10% (0,13 g, 0,12 mmol) em metanol (30 mL) foi carregada com 1

atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar trans-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,63 g, 100%) como um óleo.

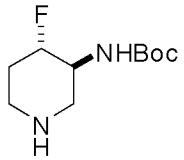
[00483] Etapa C: Uma mistura de trans-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,63 g, 2,52 mmol), benzaldeído (0,38 mL, 3,78 mmol) e ácido acético (0,29 mL, 5,03 mmol) em metanol (20 mL) foi agitada a 0°C por 30 minutos. $NaCNBH_3$ (0,24 g, 3,78 mmol) foi adicionado a 0°C. A solução resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,85 g, 99%), que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[00484] Etapa D: HCl 6N (4,1 mL, 25mmol) foi adicionado a uma solução de trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,85 g, 2,5 mmol) em dioxano (5 mL) em temperatura ambiente e agitada a 66°C (banho) por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo obtido foi dissolvido em THF (5 mL) e NaOH 6N (7 mL). Boc_2O (1,09 g, 5,0 mmol) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado, e a camada orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1) para gerar trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,64 g, 84%) como um sólido.

[00485] Etapa E: Uma mistura de trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,64 g, 2,1 mmol) e Pd/C 10% (0,22 g, 0,21 mmol) em metanol (10 mL) foi carregada com 1 atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O catalisador foi

removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar trans-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,43 g, 95%) como um sólido.

Exemplo J



terc-Butil-trans-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato

[00486] Etapa A: Eterato de BF_3 (3,10 mL, 24,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzila (3,00 g, 8,14 mmol; Exemplo H, Etapa D) em DCM (10 mL) a 0°C. A solução resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi removido a vácuo, acetato de etila (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (20 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (acetato de etila) para gerar 3-(dietoxifosforilamino)-4-fluorpiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (0,53 g, 17%) como um óleo.

[00487] Etapa B: Uma mistura de 3-(dietoxifosforilamino)-4-fluorpiperidina-1-carboxilato de trans-benzila (0,54 g, 1,4 mmol) e Pd/C 10% (0,074 g, 0,070 mmol) em metanol (30 mL) foi carregado com 1 atmosfera de hidrogênio e agitado em temperatura ambiente por 6 horas. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar trans-4-fluorpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,35 g, 99%) como óleo.

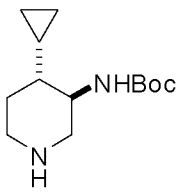
[00488] Etapa C: Uma mistura de trans-4-fluorpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,35 g, 1,38 mmol), benzaldeído (0,21 mL, 2,07 mmol) e ácido acético (0,16 mL, 2,75 mmol) em metanol (20 mL) foi agitado a 0°C por 30 minutos. $NaCNBH_3$ (0,13 g, 2,07 mmol) foi

adicionado a 0°C. A solução resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para gerar trans-1-benzil-4-fluorpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,47 g, 99%), que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[00489] Etapa D: HCl 6N (4,55 mL, 27,30 mmol) foi adicionado a uma solução de trans-1-benzil-4-fluorpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (0,47 g, 1,37 mmol) em dioxano (5 mL) e agitado a 66°C (banho) por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo obtido foi dissolvido em THF (5 mL) e NaOH 6N (7 mL). Boc_2O (0,60 g, 2,73 mmol) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado, e a camada orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila=4:1) para gerar trans-1-benzil-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,28 g, 67%) como um sólido.

[00490] Etapa E: Uma mistura de trans-1-benzil-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,28 g, 0,91 mmol) e Pd/C 10% (0,097 g, 0,091 mmol) em MeOH (10 mL) foi carregado com 1 atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar trans-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,19 g, 96%) como óleo.

Exemplo K



terc-Butil-trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato

[00491] Etapa A: A uma suspensão de Cu(I)I (0,15 g, 0,77 mmol) em THF (20 mL) foi lentamente adicionado brometo de ciclopropilmagnésio 0,50M (61,2 mL, 30,6 mmol) em THF a -30°C. Após agitação nesta temperatura por 15 minutos, uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzila (2,82 g, 7,66 mmol; Exemplo H, Etapa D) em THF (10 mL) foi adicionado a -30°C, e em seguida a mistura foi lentamente aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com acetato de etila (2 X 40 mL), lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (acetato de etila) para gerar 4-ciclopropil-3-(dietoxifosforilamino)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila (1,84 g, 59%).

[00492] Etapa B: Uma mistura de 4-ciclopropil-3-(dietoxifosforilamino) piperidina-1-carboxilato de trans-benzila (1,84 g, 4,48 mmol) e Pd/C 10% (0,48 g, 0,45 mmol) em metanol (30 mL) foi carregada com 1 atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar dietil trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato (1,24 g, 100%) como um óleo.

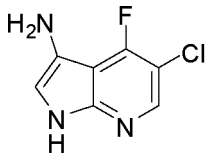
[00493] Etapa C: Uma mistura de trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (1,24 g, 4,49 mmol), benzaldeído (0,68 mL, 6,73 mmol) e ácido acético (0,51 mL, 8,98 mmol) em metanol (20 mL) foi agitada a 0°C por 30 minutos. $NaCNBH_3$ (0,42 g, 6,73 mmol) foi adicionado a 0°C. A solução resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo

para gerar trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (1,64 g, 100%), que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[00494] Etapa D: HCl 6N (7,46 mL, 44,76 mmol) foi adicionado a uma solução de trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilfosforamidato dietila (1,64 g, 4,48 mmol) em dioxano (5 mL) e agitado a 66°C (banho) por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo obtido foi dissolvido em THF (5 mL) e NaOH 6N (7 mL). Boc_2O (1,95 g, 8,95 mmol) foi adicionado e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado, e a camada orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel (hexano:acetato de etila=3:1) para gerar trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (1,20 g, 81%) como um sólido.

[00495] Etapa E: Uma mistura de trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (1,20 g, 3,63 mmol) e Pd/C 10% (0,39 g, 0,36 mmol) em metanol (20 mL) foi carregada com 1 atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar terc-butil-trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato (0,87 g, 100%) como um sólido.

Exemplo L



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

[00496] 4-Flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 10,258 mmol) foi colocado em THF (15 mL) a -78ºC, s-BuLi (16,12 mL, 22,57 mmol) foi em seguida adicionado, sob gotejamento, e agitado por 30 minutos. Hexacloroetano (6,07 g, 25,6 mmol) em THF (10 mL) foi em

seguida rapidamente adicionado, e a reação foi agitada por 30 minutos adicionais. A reação foi temperada com NH_4Cl aquoso saturado e extraída em hexanos. As frações orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para gerar o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexanos) para gerar 5-cloro-4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,1 g, 62% de rendimento).

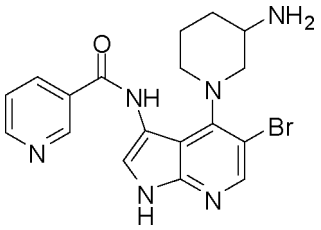
[00497] 5-Cloro-4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 9,18 mmol) foi colocado em THF (15 mL) a 0ºC. TBAF (10,094 mL, 10,094 mmol) foi adicionado, sob gotejamento, e agitada por 30 minutos. A reação foi temperada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída em DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para gerar o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (500:6 DCM:MeOH) para gerar 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 89% de rendimento).

[00498] 5-Cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,2 g, 7,0 mmol) foi adicionado lentamente ao ácido nítrico fumegante (10 mL) a 0ºC. Quando a adição foi completada, a reação foi agitada por 10 minutos e, em seguida, temperada com gelo. Água foi adicionado até a formação de precipitado, que foi filtrado, lavado com água e seco para gerar o produto 5-cloro-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,3 g, 86% de rendimento).

[00499] 5-Cloro-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,20 g, 5,57 mmol) foi colocado em HCl 6M (30 mL). $SnCl_2$ (5,28 g, 27,8 mmol) foi em seguida adicionado, e a reação foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A reação foi então purificada em uma mistura de 1M NaOH e gelo. A suspensão resultante foi então elevada até um pH de 8 e em seguida extraída com 3:1 DCM:i-PrOH. As frações orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi triturado com 10:1 hexanos:DCM para gerar o produto 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,8 g, 77% de

rendimento).

Exemplo 1



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

[00500] Etapa A: Uma solução de ácido 3-clorobenzoperoxoico (121 g, 698 mmol) em acetato de etila("EtOAc"; 500 mL) foi adicionada, sob gotejamento por 1 hora a 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (75,0 g, 635 mmol) em EtOAc (1,5 L) a 0°C. A reação foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada e seca sob alto vácuo para fornecer 1H-pirrolo[2,3-b]piridina N-óxido, sal de ácido 3-clorobenzoico (135 g, 73% de rendimento) como um sólido. Este material foi dissolvido em água (500 mL), e carbonato de potássio aquoso 30% foi adicionado para levar o pH até cerca de 9 a 10. A reação foi agitada por 1 hora, e em seguida foi resfriada até cerca de 0-5°C. O precipitado que se formou foi filtrado e lavado com água e em seguida seco sob alto vácuo para fornecer N-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (42 g, 67% de rendimento) como um sólido.

[00501] Etapa B: Brometo de tetrametilamônio (72 g, 470 mmol) foi adicionado a N-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (42 g, 313 mmol) em DMF (500 mL) a 0°C, que foi seguido pela adição de metanossulfônico anidrido (109 g, 626 mmol). A suspensão foi aquecida até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 18 hora. Água (200 mL) foi adicionada, e a solução foi neutralizada com adição de NaOH 50%. A solução resultante foi em seguida diluída com água (500 mL) e resfriada até 0°C. O precipitado formado foi coletado, rinsado com água e diluído em CH_2Cl_2/MeOH (500 mL, 3:1 v/v). Esta solução foi seca

($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo para gerar 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (33 g, 53% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,59 minutos (Método 1).

[00502] Etapa C: Hidreto de sódio (8,37 g, 209 mmol; dispersão em óleo 60%) foi lentamente adicionado a 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (33,0 g, 167 mmol) em THF (500 mL) a 0°C. A reação foi agitada por 15 minutos. Clorotri-isopropilsilano (38,7 g, 201 mmol) foi em seguida adicionado em uma porção. A suspensão foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A suspensão foi então resfriada até cerca de 0-5°C e temperada com NH_4Cl aquoso saturado (cerca de 200 mL). A fase aquosa foi extraída com hexanos (3 X 300 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel eluindo com hexanos para gerar 4-bromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 g, 84% de rendimento) como um óleo, que solidificou no repouso. ^1H RMN (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).

[00503] Etapa D: 4-Bromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 g, 141,5 mmol) em THF (2 L) a -78°C foi tratado, sob gotejamento, terc-butillítio (166,5 mL, 283,0 mmol, 1,7M em pentano). A reação foi então agitada por 15 minutos. N-Flúor-N-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida (49,08 g, 155,6 mmol) em THF (200 mL) foi em seguida adicionado, sob gotejamento, e a mistura foi agitada a -78°C. Após 2 horas, a reação foi temperada a -78°C com NH_4Cl aquoso saturado (200 mL). A fase aquosa foi extraída com hexanos. As fases de hexano combinadas foram secas ($MgSO_4$) e passadas através

de um leito de sílica-gel eluindo com hexanos. As frações de hexanos combinadas foram concentradas a vácuo para fornecer 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (36,1 g, 87% de rendimento) como um óleo. ^{1}H RMN (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).

[00504] Etapa E: 4-Flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (28,0 g, 95,7 mmol) em THF (600 mL) a -78°C foi tratado, sob gotejamento, com sec-butillítio (150 mL, 211 mmol; 1,4M em ciclo-hexano). A reação foi agitada a -78ºC por 30 minutos. Perbromometano (79,4 g, 239 mmol) em THF (100 mL) foi em seguida adicionado, sob gotejamento. A reação foi agitada a -78°C por 1 hora e em seguida temperada com NH_4Cl aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com hexanos. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas a vácuo. O óleo obtido foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel eluindo com hexanos para fornecer 5-bromo-4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (30 g, 84% de rendimento) como um óleo, que solidificou no repouso. ^{1}H RMN (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).

[00505] Etapa F: TBAF·$3H_2O$ (80,8 mL, 80,8 mmol; solução 1,0M em THF) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (30,0 g, 80,8 mmol) em THF (200 mL) em temperatura ambiente. A reação foi agitada por 20 minutos, e em seguida água (200 mL) e éter (500 mL) foram adicionados. A fase aquosa foi extraída com éter. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO4), filtradas, e concentradas a vácuo. O sólido foi cristalizado a partir de EtOAc para fornecer 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12,5 g, 72% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+,

Tempo de retenção = 2,75 minutos (Método 1).

[00506] Etapa G: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 g, 47 mmol) foi adicionado a ácido nítrico fumegante (50 mL) a 0°C, e a reação foi agitada a 0°C por 30 minutos. Gelo (300 mL) foi adicionado, e a reação foi deixada para aquecer até temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada e seção sob alto vácuo para fornecer 5-bromo-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (9,2 g, 76% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 13,63 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

[00507] Etapa H: Cloreto de estanho (II) (10 g, 54 mmol) foi lentamente adicionado a 5-bromo-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (9,0 g, 35 mmol) em HCl 6N (200 mL) em temperatura de cerca de 0°C até cerca de 5°C, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O pH da reação foi elevado até 7 pela adição de NaOH 6N. A camada aquosa foi então extraída $CHCl_3$/i-PrOH (3:1). As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e concentradas a vácuo para gerar 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (5,1 g, 64% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,11 minutos (Método 1).

[00508] Etapa I: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (3,0 g, 13 mmol) em CH_2Cl_2 (200 mL) foi tratada com ácido nicotínico (3,2 g, 26 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (6,6 g, 26 mmol) e trietilamina (6,6 g, 65 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida LiOH aquoso 3M (4 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora, e em seguida Na_2CO_3 aquoso saturado foi adicionado (200 mL). A fase

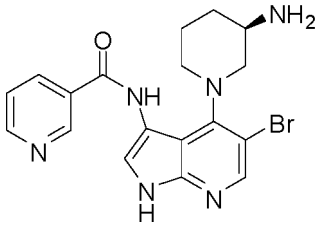
aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (1 X 200 mL), e a fase aquosa foi filtrada. A torta filtrada foi seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (3,5 g, 80% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9,09 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 336,9 (M+H)+, Tempo de retenção = 2,19 minutos (Método 1),

[00509] Etapa J: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (120 mg, 0,358 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com terc-butil piperidin-3-ilcarbamato (359 mg, 1,79 mmol) e agitada a 160°C por 20 horas em um tubo selado. A mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 20-80% CH_3CN/água; 20 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (60 mg, 32% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,83 minutos (Método 1).

[00510] Etapa K: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (50 mg, 0,097 mmol) em TFA (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol mínimo, e a solução foi adicionada a uma solução de HCl 2N em éter. O precipitado formado foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (22 mg, 52% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,78 minuto (Método 1).

Exemplo 1A

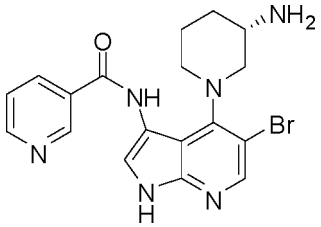


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00511] Etapa A: Sólido 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (52 mg, 34% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa J, usando N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmol, Exemplo 1, Etapa I) e substituindo piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (179 mg, 0,895 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila.

[00512] Etapa B: Sólido cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (12 mg, 33% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa K, substituindo 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila por 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,78 minuto (Método 1).

Exemplo 1B

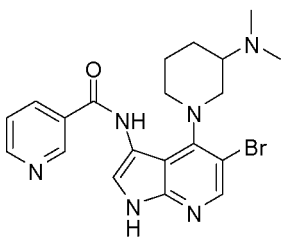


(S)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00513] Etapa A: 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-Butila (63 mg, 41%) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa J, usando N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmol, Exemplo 1, Etapa I) e substituindo piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila (179 mg, 0,895 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila.

[00514] Etapa B: Cloridrato de (S)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (8 mg, 20% de rendimento) foi preparado como descrito em Exemplo 1, Etapa K, substituindo 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila por 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,78 minuto (Método 1).

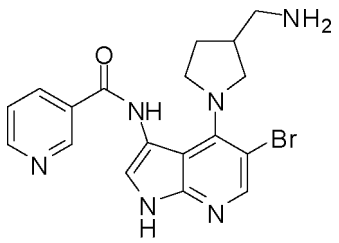
Exemplo 2



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

[00515] N,N-Dimetilpiperidin-3-amina (115 mg, 0,895 mmol) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmol) em n-BuOH. A reação foi agitada a 160°C por 20 horas em um tubo selado. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 0-60% CH_3CN/água; 20 CV) para gerar N-(5-bromo-4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (60 mg, 45,4% de rendimento) como um sólido. O sólido foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol, e em seguida, a solução foi adicionada a HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de N-(5-bromo-4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,90 minuto (Método 1).

Exemplo 3

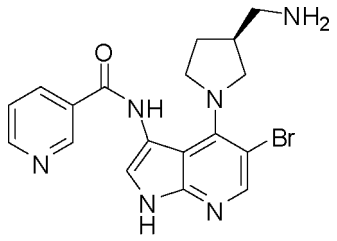


N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00516] Cloridrato de N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (6 mg, 83% de rendimento) foi

preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, usando N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 0,060 mmol; Exemplo 1, Etapa I) e substituindo pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butila (60 mg, 0,30 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,87 minuto (Método 1).

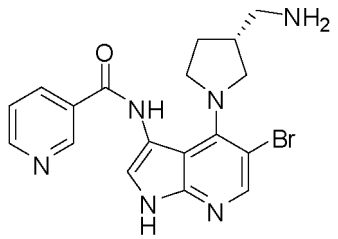
Exemplo 3A



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

[00517] Sólido cloridrato de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (160 mg, 86% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, usando N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (400 mg, 1,19 mmol; Exemplo 1, Etapa I) e substituindo pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de (R)-terc-butila (717 mg, 3,58 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,87 minuto (Método 1).

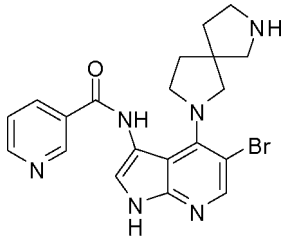
Exemplo 3B



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

[00518] Sólido cloridrato de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (64 mg, 13% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, usando N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (400 mg, 1,19 mmol) e substituindo pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de (S)-terc-butila (717 mg, 3,58 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,94 minuto (Método 1).

Exemplo 4

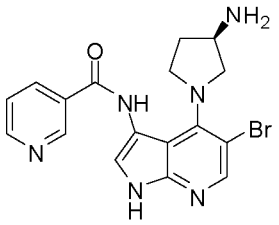


N-(5-Bromo-4-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00519] Cloridrato de N-(5-Bromo-4-(2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (8 mg, 33% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, substituindo 2,7-

diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de terc-butila (135 mg, 0,597 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,87 minutos (Método 1).

Exemplo 5



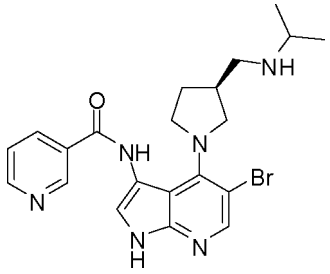
(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00520] Etapa A: pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (333 mg, 1,79 mmol) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,597 mmol) em n-BuOH (3 mL), e a reação foi agitada a 160°C por 24 horas. A reação foi concentrada até secagem, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia (SP4, coluna C-18 25M+, gradiente de 10-90% CH_3CN/água, 30CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (105 mg, 35,1 % de rendimento) como um sólido.

[00521] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (90 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitado em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi concentrada até secagem e, em seguida, dissolvida em uma quantidade mínima de metanol. A solução foi adicionada, sob gotejamento, a uma solução em agitação HCl 4N em dioxano. O sólido resultante filtrado e seco sob alto vácuo para gerar

cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 28% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,94 minuto (Método 1).

Exemplo 6

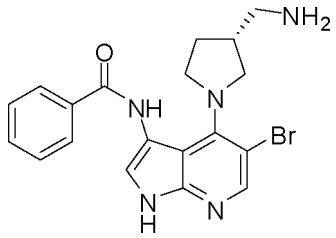


(S)-N-(5-Bromo-4-(3-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00522] DIEA (0,023 mL, 0,133 mmol) foi adicionado a uma solução de cloridrato de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (70 mg, 0,13 mmol; Exemplo 3A) e propan-2-ona (77,4 mg, 1,33 mmol) em CH_2Cl_2:DMF (1:1, 3 mL), seguido pela adição de $NaBH(OAc)_3$ (57 mg, 0,26 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi então vertida em uma solução de Na_2CO_3 e extraída em CH_2Cl_2. As fases orgânicas foram combinadas, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado HPLC de fase reversa (sistema Gilson). O produto isolado foi então dissolvido em CH_2Cl_2 mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a HCL 1M em éter (10 mL). O sólido formado foi coletado para fornecer cloridrato 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 rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 7



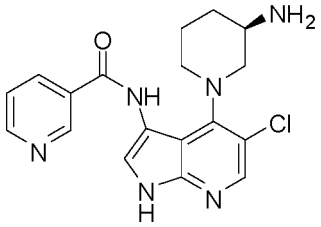
(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida

[00523] Etapa A: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (10 mg, 7% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa I, usando 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (100 mg, 0,435 mmol) e substituindo ácido benzoico (112 mg, 0,913 mmol) por ácido nicotínico. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,11 minutos (Método 2).

[00524] Etapa B: Cloridrato de (R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (15 mg, 37% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, substituindo N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (75 mg, 0,22 mmol) por N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de (S)-terc-butila (130 mg, 0,67 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,30 minutos (Método 2).

Exemplo 8



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

[00525] Etapa A: 5-Cloro-4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,1 g, 62% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa E, usando 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 10,26 mmol) e substituindo hexacloroetano (6,07 g, 25,64 mmol) por perbromometano.

[00526] Etapa B: 5-Cloro-4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 9,2 mmol) em THF (15 mL) a 0ºC foi tratado, sob gotejamento, com TBAF (10,1 mL, 10,1 mmol). Após 30 minutos, a reação foi temperada com aquoso saturado $NaHCO_3$ e extraída em CH_2Cl_2. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel usando 1,2% MeOH:CH_2Cl_2 para fornecer 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 89% de rendimento).

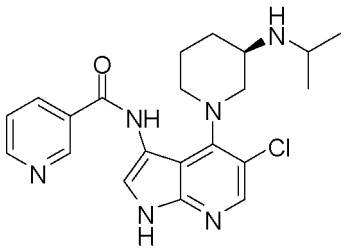
[00527] Etapa C: 5-Cloro-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,3 g, 86% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa G, substituindo 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,2 g, 7,0 mmol) por 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

[00528] Etapa D: 5-Cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,8 g, 77% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa H, substituindo 5-cloro-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,20 g, 5,56 mmol) por 5-bromo-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LCMS (APCI+) *m/z* 186,2 (M+H)+.

[00529] Etapa E: N-(5-Cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,42 g, 67% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa I, substituindo 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 2,155 mmol) por 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina. LCMS (APCI+) m/z 291,0 (M+H)+, Tempo de retenção = 2,45 min (Método 2).

[00530] Etapa F: Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (90 mg, 74% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, substituindo N-(5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,688 mmol) por N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (276 mg, 1,38 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,95 minuto (Método 2).

Exemplo 9

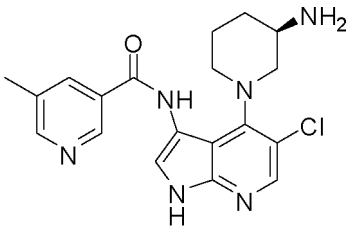


(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00531] Cloridrato de (R)-N-(5-Cloro-4-(3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (30 mg, 64% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 6, usando propan-2-ona (104 mg, 1,80 mmol) e substituindo cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (43 mg, 0,089 mmol) por cloridrato de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,06 minutos (Método 2).

Exemplo 10



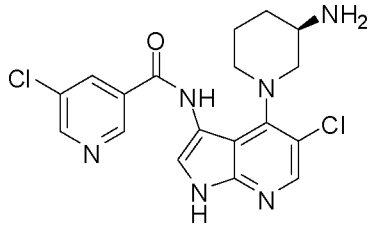
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida

[00532] Etapa A: N-(5-Cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (250 mg, 76% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa I, substituindo 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,1 mmol) por 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina e ácido 5-metilnicotínico (310 mg, 2,26 mmol) por ácido nicotínico. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,66

minutos (Método 2).

[00533] Etapa B: Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (70 mg, 19% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, substituindo N-(5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (230 mg, 0,755 mmol) por N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (378 mg, 1,89 mmol) por terc-butil piperidin-3-ilcarbamato. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,09 minutos (Método 2).

Exemplo 11



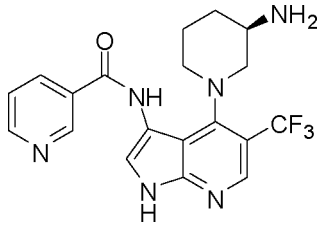
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloronicotinamida

[00534] Etapa A: 5-Cloro-N-(5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (320 mg, 91% de rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapa I, substituindo 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,1 mmol) por 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina e ácido 5-cloronicotínico (357 mg, 2,26 mmol) por ácido nicotínico. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,94 minutos (Método 2).

[00535] Etapa B: Cloridrato 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 rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, substituindo 5-cloro-N-(5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,35 g, 1,1 mmol) por N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,647 g, 3,23 mmol) por butil piperidin-3-ilcarbamato. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,21 minutos (Método 2).

Exemplo 12



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

[00536] Etapa A: 4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 32,8 mmol) em THF (50 mL) foi resfriado até 0°C, e NaH (1,64 g, 41,0 mmol, 60% dispersão em óleo) foi adicionado. Após 15 minutos, tri-isopropilsililcloreto ("TIPS-Cl"; 6,94 mL, 32,8 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução saturada de cloreto de amônia (20 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com hexanos (40 mL), lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexanos) para gerar 4-cloro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,0 g, 99% de rendimento) como um óleo.

[00537] Etapa B: s-BuLi (59,3 mL, 71,2 mmol, 1,4M em ciclohexano) a -78°C foi adicionado a 4-cloro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-

b]piridina (10,0 g, 32,4 mmol) em THF (100 mL), e a reação foi agitada a -78°C por 30 minutos. I_2 (20,5 g, 80,9 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado, e a reação foi agitada a -78°C por 20 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônia (50 mL) e uma solução saturada de sulfeto de sódio (50 mL) foram adicionadas, e a mistura foi extraída com hexanos (200 mL), lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em THF (50 mL), e TBAF (32,4 mL, 32,4 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e em seguida, água (20 mL) e acetato de etila (100 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi suspendido em diclorometano ("DCM"; 20 mL) e agitado por 10 minutos. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar 4-cloro-5-iodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,6 g, 73% de rendimento) como um sólido.

[00538] Etapa C: NaH (0,960 g, 24,0 mmol, 60% dispersão em óleo mineral) a 0°C foi adicionado to 4-cloro-5-iodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,57 g, 20,0 mmol) em dimetilformamida ("DMF"; 40 mL) e agitada a 0°C por 20 minutos. Cloreto de benzenossulfonila (2,82 mL, 22,0 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água (200 mL) foi adicionada e agitada por 10 minutos. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com éter, e seco para gerar 4-cloro-5-iodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (8,20 g, 98% de rendimento).

[00539] Etapa D: Uma mistura de 4-cloro-5-iodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,0 g, 4,8 mmol), Cu(I)I (0,910 g, 4,78 mmol) e 2,2-diflúor-2-(fluorsulfonil)acetato de metila (2,1 mL, 16,7 mmol) em DMF (10 mL) foi aquecida a 100°C por 3 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com EtOAc (30 mL) e filtrada através de um leito de celite. O filtrado foi lavado com água (15 mL), salmoura (15

mL), seco (Na_2SO_4), e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel eluindo com 1:1 CH_2Cl_2/hexanos para fornecer 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 81% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

[00540] Etapa E: Uma solução de 2M LiOH (19,1 mL, 38,2 mmol) foi adicionada a uma solução de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,59 g, 12,7 mmol) em THF (20 mL), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A mistura foi neutralizada até um pH de cerca de 8 com hidrogeno sulfato de potássio saturado e extraído com acetato de etila(50 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,5 g, 91% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

[00541] Etapa F: 4-Cloro-5-(trifluormetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,84 mmol) foi adicionado lentamente a ácido nítrico fumegante (1,68 mL, 33,5 mmol) a 0°C e agitada por 10 minutos. Gelo (20 g) foi adicionado, seguido por água (30 mL). O sólido formado foi coletado por filtração para gerar 4-cloro-3-nitro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,20 g, 90% de rendimento) como um sólido.

[00542] Etapa G: Dihidrato de $SnCl_2$ (0,85 g, 3,77 mmol) a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 5°C foi adicionado a 4-cloro-3-nitro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,20 g, 0,75 mmol) em 6M HCl (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e foi em seguida neutralizada até um pH de cerca de 8 com uma

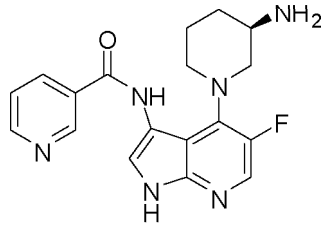
solução de NaOH 6N. A mistura foi extraída com $CHCl_3$:IPA (3 X 30 mL; 3:1) e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, 4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,16 g, 89% de rendimento) foi isolado como um sólido.

[00543] Etapa H: Trietilamina ("TEA"; 0,50 mL, 3,61 mmol) foi adicionada a 4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,17 g, 0,72 mmol), ácido nicotínico (0,18 g, 1,44 mmol) e BOP-Cl (0,37 g, 1,44 mmol) em DCM (10 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos, e água foi adicionada (10 mL). O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com DCM (10 mL) e seco para gerar N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (80 mg, 0,2 mmol, 32% de rendimento) como um sólido.

[00544] Etapa I: N-(4-Cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (80 mg, 0,2 mmol) e (R)-terc-butil piperdin-3-ilcarbamato (0,14 g, 0,70 mmol) in n-BuOH (3 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 32 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-80% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e 2N HCl in éter (2 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,047 g, 39% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 13



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

[00545] Etapa A: 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,00 g, 6,84 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado a s-BuLi (12,5 mL, 15,0 mmol, 1.4M em ciclohexano) a -78°C por 30 minutos. N-Flúor-N-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida (5,39 g, 17,1 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado, e este foi agitado a -78°C por 20 minutos. A solução saturada de cloreto de amônio (20 mL) foi adicionada e extraída com hexanos (50 mL), lavada com salmoura, e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em THF (10 mL), e TBAF (6,84 mL, 6,84 mmol) em THF (6,84 mL, 6,84 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e água (20 mL) e acetato de etila (30 mL) foi adicionada. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (acetato de etila) para gerar 4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,63 g, 60% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 155,1 (M+H)+.

[00546] Etapa B: 4,5-Diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,63 g, 4,09 mmol) foi adicionado lentamente a ácido nítrico fumegante (8,18 mL, 164 mmol) a 0°C e agitada lentamente por 5 minutos. Gelo (20 g) foi adicionado seguido por água (40 mL). O sólido formado foi coletado por filtração para gerar 4,5-diflúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,65 g,

80% de rendimento) como um sólido.

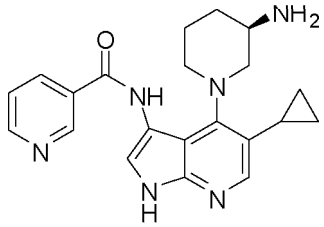
[00547] Etapa C: Di-hidrato de $SnCl_2$ (3,68 g, 16,3 mmol) a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 5°C foi adicionado a 4,5-diflúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,65 g, 3,26 mmol) em 6M HCl (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi neutralizada até um pH de cerca de 8 com uma solução de NaOH 6N. A mistura foi extraída com $CHCl_3$:IPA (3 X 30 mL; 3:1) e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, 4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,45 g, 2,66 mmol, 81% de rendimento) foi isolado como um sólido.

[00548] Etapa D: Cloridrato de cloreto de nicotinoíla (0,70 g, 3,90 mmol) foi adicionado a 4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,22 g, 1,30 mmol) em piridina (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e em seguida a piridina foi removida. THF (5 mL) e 2N LiOH (3 mL) foram adicionados, e a reação foi agitada por 20 minutos. O THF foi removido, e água (20 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração e seco para gerar N-(4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,33 g, 92% de rendimento) como um sólido.

[00549] Etapa E: N-(4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,21 g, 0,77 mmol), piperdin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,31 g, 1,53 mmol) e DIEA (0,13 mL, 0,77 mmol) em n-BuOH (3 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), e seco em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-80% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar a sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi

removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL), e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,23 g, 66% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 14



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

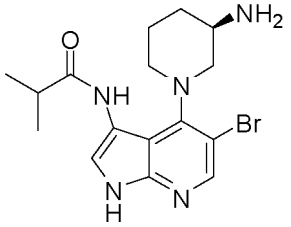
[00550] Etapa A: Trietilamina (0,130 mL, 0,931 mmol), Boc_2O (81 mg, 0,373 mmol), e 4-dimetilaminopiridina ("DMAP"; 19 mg, 0,155 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (160 mg, 0,31 mmol, Exemplo 1A) em CH_2Cl_2 (5 mL) em temperatura ambiente, e a reação foi agitada por 30 minutos. A reação foi em seguida vertida em água e extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel eluindo com 1,6% CH_3OH/CH_2Cl_2 para fornecer 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (170 mg, 89% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* 615, 617 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,08

minutos (Método 2).

[00551] Etapa B: Uma mistura de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (170 mg, 0,276 mmol), ácido ciclopropilborônico (95 mg, 1,10 mmol), K_3PO_4 (205 mg, 0,967 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6,20 mg, 0,0276 mmol), e triciclo-hexilfosfino (9,3 mg, 0,033 mmol) em tolueno/água (mistura 10:1, 4,4 mL) foi desgaseificado sob argônio e aquecido a 80ºC por 15 horas. A mistura de reação foi em seguida deixada para resfriar até temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água e extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna Coluna C-18 25M, gradiente 5 a 95% CH_3CN/água; 30 CV) para fornecer 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (81 mg, 51% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* 577,2 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,01 minutos (Método 2).

[00552] Etapa C: 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-Butila (81 mg, 0,14 mmol) foi tratado com TFA seguido por HCl 2M em éter como descrito no Exemplo 1, Etapa K, para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (33 mg, 48% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,12 minutos (Método 2).

Exemplo 15



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

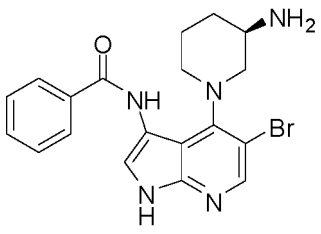
[00553] Etapa A: Ácido isobutírico (306 mg, 3,48 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,48 mmol) e trietilamina (880 mg, 8,69 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmol) em DCM (200 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida LiOH aquoso 3M (4 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora, e em seguida Na_2CO_3 aquoso saturado foi adicionado (200 mL). A fase aquosa foi extraída 3 vezes com DCM (200 mL). Em seguida, as fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentrada até secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 20-100% CH_3CN/água; 20 CV) para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (158 mg, 30% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,02 minutos (Método 3).

[00554] Etapa B: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (327 mg, 1,63 mmol) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (140 mg) em n-BuOH (3 mL), e a reação foi agitada a 160°C por 24 horas em um tubo selado. A reação foi concentrada até secagem. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida

C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-90% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (105 mg, 47% de rendimento) como um sólido.

[00555] Etapa C: 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (90 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitado por 30 minutos em temperatura ambiente. A reação foi concentrada até secagem e dissolvida em uma quantidade mínima de metanol. A solução foi adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 4N em dioxano. O resultante sólido foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (65 mg, 91% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,84 minutos (Método 1).

Exemplo 16



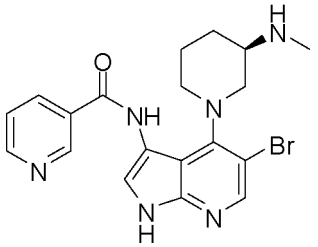
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida

[00556] Etapa A: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (162 mg, 0,81 mmol) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (90 mg, 0,27 mmol, Exemplo 7, Etapa A) em n-BuOH (3 mL), e a reação foi agitada a 160°C por 24 horas em um tubo selado. A

reação foi concentrada até secagem. O resíduo foi então purificado por cromatografia (SP4, coluna C-18 25M+, gradiente 10-90% CH_3CN/água, 30 CV) para gerar 1-(3-benzamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (61 mg, 44% de rendimento) como um sólido.

[00557] Etapa B: 1-(3-benzamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A reação foi concentrada até secagem e em seguida dissolvida em uma quantidade mínima de metanol. A solução foi adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2N em éter. O sólido resultante foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (26 mg, 72% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,25 minutos (Método 1).

Exemplo 17



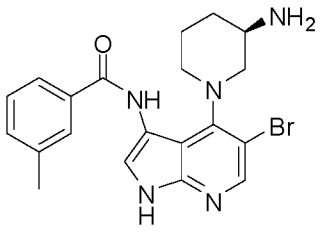
(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00558] Etapa A: metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-Butila (384 mg, 1,79 mmol) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,597 mmol, Exemplo 1, Etapa I) em

n-BuOH (3 mL), e a reação foi agitada a 160°C por 24 horas em um tubo selado. A reação foi concentrada até secagem. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia (Biotage SP4, coluna C-18 25M+, gradiente 10-90% CH_3CN/água, 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-Butila como um sólido.

[00559] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-Butila (51 mg, 0,096 mmol) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A reação foi concentrada até secagem e em seguida dissolvido em uma quantidade mínima de metanol. A solução foi adicionada, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 4N em dioxano. O sólido resultante foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (33 mg, 80% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,02 minutos (Método 1).

Exemplo 18



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

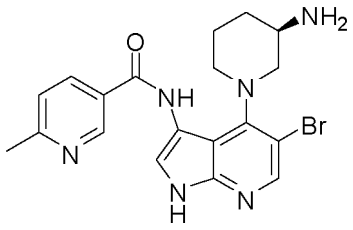
[00560] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,250 g, 1,09 mmol), ácido 3-metilbenzoico (311 mg, 2,28 mmol), BOP-

Cl (581 mg, 2,28 mmol), e trietilamina (0,757 mL, 5,43 mmol) em DCM (5 mL) foram agitados em temperatura ambiente por 30 minutos. 3M LiOH (3 mL) foi em seguida adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos adicionais e em seguida vertida em água. A mistura foi então filtrada, lavada com DCM, lavada com 10:1 DCM:MeOH e seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (210 mg, 55,5% de rendimento) como um sólido.

[00561] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (210 mg, 0,60 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (360 mg, 1,8 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi agitada a 155ºC em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para gerar 1-(5-bromo-3-(3-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (150 mg, 47% de rendimento).

[00562] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(3-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (123 mg, 0,233 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente foi tratado com TFA (1 mL), e a reação foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi em seguida concentrada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM mínimo e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido formado foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,68 minutos (Método 2).

Exemplo 19



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

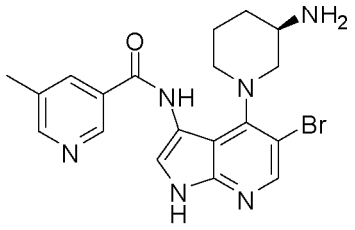
[00563] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,09 mmol), ácido 6-metilnicotínico (313 mg, 2,28 mmol), BOP-Cl (581 mg, 2,28 mmol), e trietilamina (0,757 mL, 5,43 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 3M LiOH (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos adicionais e em seguida vertida em água. A mistura foi então filtrada, lavada com DCM, lavada com 10:1 DCM:MeOH e seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida (260 g, 68,5% de rendimento) como um sólido

[00564] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotin-amida (260 mg, 0,745 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (447 mg, 2,23 mmol) em n-BuOH (3 mL) foram aquecidos até 155ºC em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para gerar 1-(5-bromo-3-(6-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (12 mg, 3% de rendimento).

[00565] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(6-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (12 mg, 0,023 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente foi tratado com TFA (1 mL). A reação foi agitada por 1 hora e em seguida concentrada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em uma quantidade mínima de DCM e em seguida adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e

seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,25 minutos (Método 2).

Exemplo 20



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

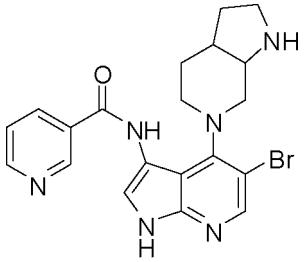
[00566] Etapa A: Ácido 5-metilnicotínico (477 mg, 3,48 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,48 mmol) e trietilamina (880 mg, 8,69 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmol) em DCM (200 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida LiOH 3M aquoso (4 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora, e em seguida Na_2CO_3 aquoso saturado foi adicionado (200 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com DCM (200 mL), e em seguida a fase aquosa foi filtrada. A torta filtrada foi seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (228 mg, 37,6% de rendimento) como um sólido.

[00567] Etapa B: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (172 mg, 0,859 mmol) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (100 mg, 0,286 mmol) em n-BuOH (3 mL), e a

reação foi agitada a 160°C por 24 horas em um tubo selado. A reação foi concentrada até secagem, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia (SP4, 25M, água/ACN 90/10 até 10/90, 30CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(5-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (47 mg, 31,0% de rendimento) como um sólido.

[00568] Etapa C: (R)-terc-Butil 1-(5-bromo-3-(5-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (40 mg, 0,076 mmol) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A reação foi concentrada até secagem e em seguida dissolvida em uma quantidade mínima de metanol. A solução foi adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 4N em dioxano. O sólido resultante foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (24 mg, 74% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,90 min (Método 1).

Exemplo 21



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

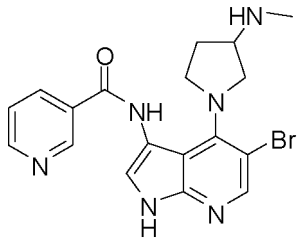
[00569] Etapa A: 1H-Pirrolo[2,3-c]piridina (2,50 g, 21,2 mmol) e trietilamina (3,24 mL, 23,3 mmol) foram colocados em DCM (25 mL) em

temperatura ambiente. Dicarbonato di-terc-butila (4,85 g, 22,2 mmol) foi então adicionado, e a reação agitada por 30 minutos. A reação foi em seguida vertida em água e extraída com DCM. A fração orgânica foi seca, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (500:3 DCM:MeOH) para gerar 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butila (4,4 g, 95,3% de rendimento).

[00570] Etapa B: 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-Butila (1,0 g, 4,58 mmol) e PtO_2 (0,208 g, 0,916 mmol) foram colocados em 1:1 EtOH:AcOH (10 mL) e agitados a (50 PSI) sob H_2 por 8 horas. A reação foi então concentrada. O óleo bruto foi dissolvido em DCM, vertido em Na_2CO_3 saturado e extraído em DCM. A fração orgânica foi seca, filtrada, e concentrada para gerar o produto como um óleo, octa-hidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butila (0,99 g, 95,5% de rendimento).

[00571] Etapa C: N-(5-Bromo-4-(tetra-hidro-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 rendimento) foi preparado como descrito no Exemplo 1, Etapas J e K, usando N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,250 g, 0,746 mmol) e substituindo octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butila (0,506 g, 2,24 mmol) por piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,04 minutos (Método 2).

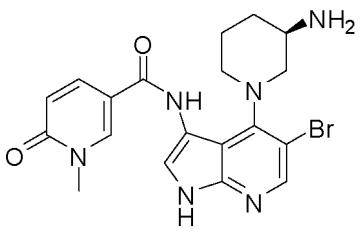
Exemplo 22



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

[00572] N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,30 mmol), metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (240 mg, 1,19 mmol) e DIEA (0,0520 mL, 0,30 mmol) em n-BuOH (3 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido in acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), e seco em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (acetato de etila:MeOH, 10:1) para gerar a sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e 2N HCl em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (93 mg, 59% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 23



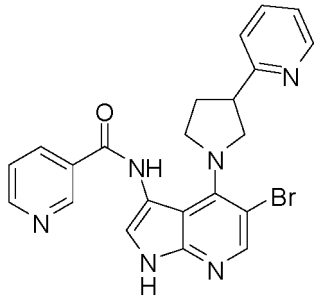
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

[00573] Etapa A: TEA (0,61 mL, 4,35 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,17 g, 1,13 mmol) e BOP-Cl (0,33 g, 1,30 mmol) em DCM (10 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida uma solução de LiOH (3 mL, 2N) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos, e água (10 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com DCM (10 mL) e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida (0,22 g, 69% de rendimento) como um sólido.

[00574] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida (0,22 g, 0,602 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,362 g, 1,81 mmol) em n-BuOH (2 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-80% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL), e 2N HCl em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida (0,113 g, 36% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

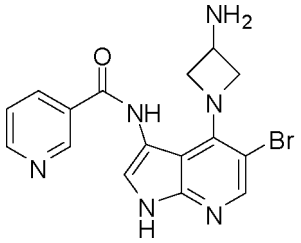
Exemplo 24



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

[00575] N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmol, Exemplo 1, Etapa I) em n-BuOH (3 mL) e 2-(pirrolidin-3-il)piridina (133 mg, 0,9 mmol) foram aquecidos a 160°C em um tubo selado por 48 horas. Após resfriamento, a reação foi concentrada até secagem, e o resíduo purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 10-90% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar N-(5-bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (29 mg) como um sólido. Este sólido foi dissolvido em MeOH (1 mL), e em seguida a solução foi adicionada, sob gotejamento, a uma solução de HCl 4N em dioxano. O sólido resultante foi coletado e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,78 minutos (Método 1).

Exemplo 25



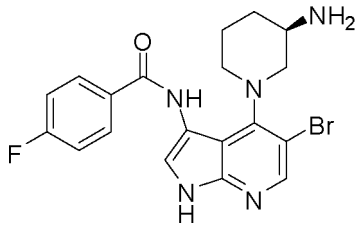
N-(4-(3-Aminoazetidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00576] Etapa A: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmol, Exemplo 1, Etapa I) em n-BuOH (3 mL) e azetidin-3-ilcarbamato de terc-butila (154 mg, 0,9 mmol) foram aquecidos até 110°C em um tubo selado por 24 horas. Após resfriamento, a reação foi concentrada até secagem, e o resíduo purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 10-90% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azetidin-3-ilcarbamato de terc-butila (54 mg, 37% de rendimento) como um sólido.

[00577] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azetidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (54 mg, 0,11 mmol) foi agitada em TFA (3 mL) por 30 minutos, e em seguida a reação foi concentrada até secagem. O resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol, e em seguida este foi adicionado, sob gotejamento, a uma solução de HCl 4N dioxano. O sólido resultante foi coletado e rinsado com DCM e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de N-(4-(3-aminoazetidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (41 mg, 96% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,63 minuto (Método 1).

Exemplo 26



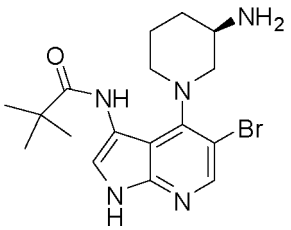
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorbenzamida

[00578] Etapa A: Cloreto de 4-fluorbenzoíla (0,15 mL, 1,30 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em piridina (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e em seguida a piridina foi removida. THF (5 mL) e LiOH 2N (3 mL) foram adicionados e agitados por 20 minutos. O THF foi removido, e água (20 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorbenzamida (0,24 g, 77% de rendimento) como um sólido.

[00579] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorbenzamida (0,24 g, 0,67 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,40 g, 2,01 mmol) em n-BuOH (2 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 20-80% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar a sólido. O sólido foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL), e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O

sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorbenzamida (0,14 g, 41% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 27



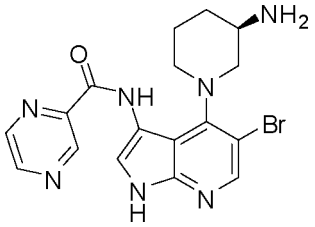
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida

[00580] Etapa A: Cloreto de pivaloíla (0,12 mL, 0,98 mmol) foi adicionado to 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,15 g, 0,65 mmol) em piridina (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e em seguida a piridina foi removida. THF (5 mL) e LiOH 2N (3 mL) foram adicionados e agitados por 20 minutos. O THF foi removido a vácuo, e água (20 mL) foi adicionada ao resíduo aquoso. O sólido formado foi coletado por filtração e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (0,128 g, 62% de rendimento) como um sólido.

[00581] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (0,128 g, 0,407 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,245 g, 1,22 mmol) em n-BuOH (2 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase

reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 30-80% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar a sólido. O sólido foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL), e 2N HCl in éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (66 mg, 32% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 28



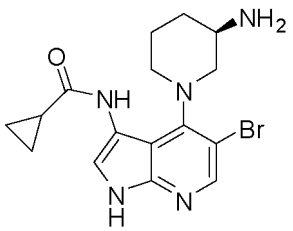
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida

[00582] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,200 g, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido pirazina-2-carboxílico (0,227 g, 1,83 mmol), BOP-Cl (0,465 g, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitados em temperatura ambiente por 30 minutos. LiOH 3M (3 mL) foi em seguida adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos adicionais e em seguida vertida em água . A mistura foi então filtrada, lavada com DCM, e em seguida lavada com 10:1 DCM:MeOH e seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (0,180 g, 61% de rendimento) como um sólido.

[00583] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (0,180 g, 0,536 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,322 g, 1,61 mmol) foram colocados em n-BuOH (2 mL) e aquecidos até 155ºC em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado pro HPLC de fase reversa (5 a 95% ACN em água, sistema Gilson) para gerar o produto, 1-(5-bromo-3-(pirazina-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,105 g, 38% de rendimento).

[00584] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(pirazina-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (0,060 g, 0,12 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e em seguida concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (0 a 50% ACN em água, sistema Gilson). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (0,019 g, 33% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 29



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

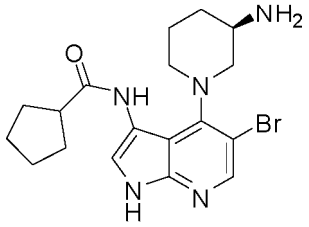
[00585] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol) em piridina (5 mL) a 0°C foi tratada, sob gotejamento, com cloreto de ciclopropanocarbonil (118,3 µL, 1,304 mmol). A mistura foi agitada a 0ºC por 60 minutos, e em seguida a piridina foi removida a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em THF (10 mL) e tratado com hidrato de hidróxido de lítio (109,5 mg, 2,61 mmol) em água (1 mL). Após 30 minutos, o THF foi removido sob pressão reduzida, e água (5 mL) foi adicionada ao resíduo. O sólido formado foi filtrado, lavado com água adicional e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (165 mg, 64% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,71 min (Método 2).

[00586] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropane-carboxamide (160 mg, 0,537 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (537 mg, 2,68 mmol) foram processados como descrito no Exemplo 1, Etapa J. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 5-80% CH_3CN/água; 25 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (120 mg, 47% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,59 minutos

(Método 2).

[00587] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (110 mg, 0,230 mmol) in TFA (5 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 30 minutos, e o TFA foi removido a vácuo. O resíduo oleoso obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL), e HCl 2M em Et_2O foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O sólido formado foi filtrado e triturado com CH_3CN para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (70 mg, 67% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,18 minutos (Método 2).

Exemplo 30



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

[00588] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H) e cloreto de ciclopentanocarbonila (173 mg, 1,30 mmol) foram processados como descrito no Exemplo 29, Etapa A para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (210 mg, 74% de rendimento). ^{1}H RMN (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,

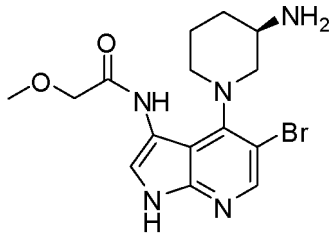
4H), 1,57-1,53 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 326, 327,9 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,18 minutos (Método 2).

[00589] Etapa B: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (205 mg, 0,629 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (629 mg, 3,14 mmol) e agitada a 160°C por 18 horas em um tubo selado. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e lavado com água (2 X 10 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 5-80% CH_3CN/água; 25 CV) para gerar um sólido, que foi cristalizado a partir de CH_3CN para fornecer 1-(5-bromo-3-(ciclopentanecarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (70 mg, 22% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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]+, Tempo de retenção = 4,03 minutos (Método 2).

[00590] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(ciclopentanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (65 mg, 0,13 mmol) em TFA puro (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. TFA foi então removido a vácuo, e o resíduo foi evaporado a partir de CH_2Cl_2 (10 mL). O resíduo oleoso obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (0,5 mL) e tratado com HCl 2M em Et_2O. Após 30 minutos em temperatura ambiente, o sólido formado foi filtrado, lavado com Et_2O adicionado e seco para

fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (38 mg, 62% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,42 minutos (Método 2).

Exemplo 31



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

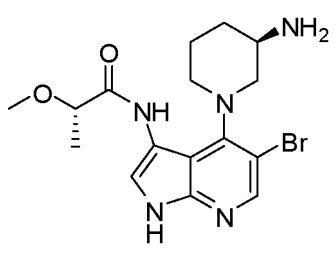
[00591] Etapa A: 2-Metoxiacido acético (313 mg, 3,5 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,5 mmol) e trietilamina (880 mg, 8,7 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,7 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em DCM (50 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida LiOH 3M aquoso (4 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora, e em seguida Na_2CO_3 aquoso saturado foi adicionado (200 mL). A fase aquosa foi extraída 3 vezes com DCM (200 mL), e em seguida as fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentradas até secagem. N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (236 mg, 45 % de rendimento) foi isolada como um sólido.

[00592] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,3 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-

terc-butila (199 mg, 1,0 mmol) em n-BuOH (4 mL) foram aquecidos a 160°C por 18 horas em um tubo selado. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, Coluna C-18 25M, gradiente 10-90% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (51 mg, 32% de rendimento) como um sólido.

[00593] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila foi agitado em TFA (3 mL) por 30 minutos, e em seguida a reação foi concentrada até secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Unidade Biotage SP4, coluna C-18 12M, gradiente 0-50% CH_3CN/água; 20 CV) para gerar a sólido. O sólido foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e foi adicionado, sob gotejamento, a uma solução de HCl 4N em dioxano. O sólido resultante foi coletado, rinsado com DCM e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (22 mg, 55%) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,89 minutos (Método 1).

Exemplo 32



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

b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

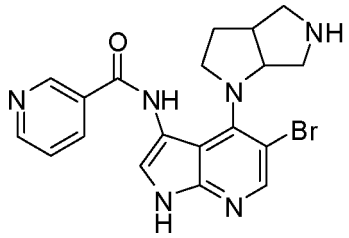
[00594] Etapa A: Ácido (S)-2-Metoxipropanoico (181 mg, 1,74 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (443 mg, 1,74 mmol) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em DCM (50 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, LiOH aquoso 3 M (4 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso saturado (200 mL) foi adicionado. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com DCM (200 mL) e, em seguida, as fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentradas até secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, 20-100% de gradiente CH_3CN/água; 20 CV) para gerar (S)-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (131mg, 48% de rendimento) como um sólido.

[00595] Etapa B: (S)-N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metóxi-propanamida (120 mg, 0,38 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (228 mg, 1,14 mmol) em n-BuOH (4 mL) foram aquecidos até 160°C por 18 horas em um tubo selado. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, 10-90% gradiente de CH_3CN/água; 30 CV) para gerar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (84 mg, 45% de rendimento) como um sólido.

[00596] Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (84 mg, 0,17 mmol) foi agitado em TFA (3 mL) por 30 minutos, e, em seguida a reação foi concentrada até secagem. O resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e, em seguida, foi adicionada uma solução, sob gotejamento, de dioxano HCl 4N. O sólido resultante foi

coletado e rinsado com DCM e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metóxi-propanamida (51 mg, 76% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,95 minutos (Método 1).

Exemplo 33



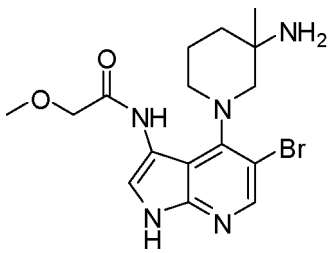
N-(5-Bromo-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00597] Etapa A: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmol, Exemplo 1, Etapa I) e hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-Butila (190 mg, 0,9 mmol) em n-BuOH (4 mL) foram aquecidos até 160°C por 18 horas em um tubo selado. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-90% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il) hexahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-Butila como um sólido.

[00598] Etapa B: terc-Butil 1-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato (84 mg, 0,16 mmol) foi agitado em TFA (3 mL) por 30 minutos e, em seguida, a reação foi concentrada até secagem. O resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e, em seguida, foi adicionada

uma solução, sob gotejamento, de dioxano HCl 4N. O sólido resultante foi coletado, rinsado com DCM e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de N-(5-bromo-4-(hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (28 mg, 41% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,99 minutos (Método 1).

Exemplo 34



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

[00599] Etapa A: Carbonocloridrato de benzila (4,5 mL, 31,7 mmol) a 0ºC foi adicionado à piperidina-3-carboxilato de etila (5,0g, 30,2 mmol) e K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmol) em THF:água 1:1 (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, éter (50 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano:acetato de etila, 5:1) para gerar piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (7,60 g 86% de rendimento) como um óleo.

[00600] Etapa B: Bis(trimetilsilil)amida de lítio (12,9 mL, 12,9 mmol, solução 1M em THF) a -78°C foi adicionado a piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (3,0 g, 10,3 mmol) em THF (20 mL), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. MeI (0,867

mL, 13,9 mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura foi vertida sobre cloreto de amônio saturado (20 mL) e extraída com éter, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano:acetato de etila, 5:1) para gerar metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (3,1 g 98% de rendimento) como um óleo.

[00601] Etapa C: LiOH (15,0 mL, 30,1 mmol) foi adicionado a 3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzil 3-etila (3,0 g, 10,0 mmol) em etanol (15 mL), e a mistura de reação foi agitada a 86°C por 1 hora. O etanol foi removido e o éter (30 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi separada e acidificada com hidrogeno sulfato de potássio saturado até um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraído com acetato de etila (50 mL), lavado com salmoura e seco em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (2,6 g, 92% de rendimento) foi isolado como um óleo.

[00602] Etapa D: Difenilfosforil azido (“DPPA”; 2,4 mL, 11,1 mmol) foi adicionado ao ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (2,5 g, 9,2 mmol) e TEA (1,5 mL, 11,1 mmol) em t-BuOH (17,7 mL, 184,6 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo por 6 horas e, em seguida, foi transferida para um tubo selado e aquecida a 126ºC por 3 dias. O solvente foi removido e, em seguida, éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano:acetato de etila, 5:1) para gerar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (1,4 g, 43% de rendimento) como um sólido.

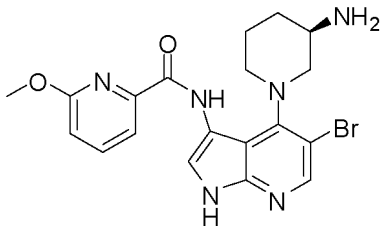
[00603] Etapa E: 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de Benzila (1,4 g, 4,0 mmol) e Pd/C 10% (0,21 g, 0,2 mmol)

em MeOH (20 mL) foram agitados sob atmosfera de H_2 (1 atm) por 1 hora. O catalisador foi removido e lavado com metanol. O filtrado foi concentrado para gerar 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,62 g, 72% de rendimento) como um sólido.

[00604] Etapa F: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,331 mmol, Exemplo 31, Etapa A) e 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (213 mg, 0,993 mmol) em n-BuOH (4 mL) foram aquecidos a 160°C por 48 horas em um tubo selado. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-90% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (65 mg, 49% de rendimento) como um sólido e 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (32 mg, 19 % de rendimento) como um óleo.

[00605] Etapa G: N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (65 mg, 0,16 mmol) foi dissolvida em uma quantidade mínima de metanol e, em seguida, adicionado a uma solução em agitação de HCl 4N em dioxano. O sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção= 1,90 minuto (Método 1).

Exemplo 35



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

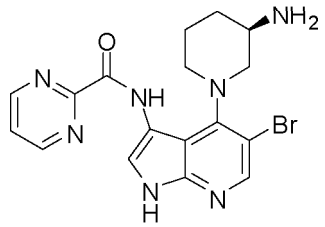
[00606] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com ácido 6-metoxipicolínico (160 mg, 1,04 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmol) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, LiOH aquoso 2M (3 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora e, em seguida, água (10 mL) foi adicionada. O sólido, que separou, foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 (10 mL). A torta filtrada foi seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida (229 mg, 72% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,75 minutos (Método 2).

[00607] Etapa B: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida (228 mg, 0,624 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (375 mg, 1,87 mmol) e agitada a 160°C por 48 horas em tubo selado. A mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo diluído com água (25 mL) e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro e filtrados. O filtrado foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 5-85%

CH_3CN/água; 25 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(6-metoxipicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (91,5 mg, 27% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 445,1, 447,1, 454,1(M+H)+, Tempo de retenção = 4,03 minutos (Método 2).

[00608] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(6-metoxipicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (90 mg, 0,17 mmol) em TFA (3 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 45 minutos e, em seguida, concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol mínimo e HCl 2N em éter foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloreto de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)6-metoxipicolinamida (27 mg, 29% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção time = 2,61 minutos (Método 2).

Exemplo 36



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

[00609] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com ácido pirimidina-2-carboxílico (129 mg,

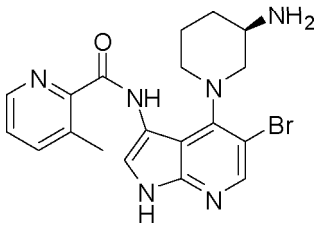
1,04 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmol) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas e, em seguida, água (10 mL) foi adicionada. A reação foi agitada por 1 hora. O sólido, que separou, foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 (10 mL). A torta filtrada foi seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida (110 mg, 38% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,70 minutos (Método 2).

[00610] Etapa B: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida (110 mg, 0,328 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (197 mg, 0,982 mmol) e agitada a 160°C por 48 horas em um tubo selado. A mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo diluído com água (25 mL) e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro e filtrados. O filtrado foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 5-85% CH_3CN/água; 25 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(pirimidina-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (67,6 mg, 40% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 416, 418 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,40 minutos (Método 2).

[00611] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(pirimidina-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (67 mg, 0,13 mmol) em TFA (3 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 45 minutos e concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol mínimo e HCl 2N em éter foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar sal cloridrato de (R)-N-(4-(3-

aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida (10 mg, 16% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,25 minutos (Método 2).

Exemplo 37



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

[00612] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com ácido 3-metilpicolínico (143 mg, 1,04 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmol) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi filtrada para remover o produto, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi agitado em THF anidro (10 mL), tratado com solução de LiOH 2M (3 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente orgânico foi removido a vácuo e, em seguida, água (10 mL) foi adicionada. A reação foi agitada por 1 hora. O sólido, que separou, foi filtrado e lavado com água e CH_2Cl_2 (10 mL). As tortas filtradas combinadas foram secas para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (197 mg, 65% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,13 (br s,

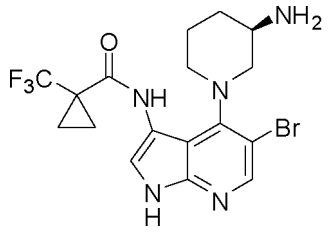
1H), 10,42 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7 87 (d, 1H), 7 84 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H) 2,67 (s, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 349,1, 351 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,42 minutos (Método 3).

[00613] Etapa B: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (197 mg, 0,566 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (453 mg, 2,263 mmol) e agitada a 160°C por 48 horas em um tubo selado. A mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo diluído com água (25 mL) e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro e filtrados. O filtrado foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 5-85% CH_3CN/água; 25 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(3-metilpicolinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (83,8 mg, 28% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 429,1, 431,1, 531,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,32 minutos (Método 2).

[00614] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(3-metilpicolinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (83 mg, 0,16 mmol) em TFA (5 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 1,5 hora e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 12M, gradiente 3-65% CH_3CN/água; 14CV). O resíduo foi dissolvido em metanol mínimo e HCl 2N em éter foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (65,9 mg, 78% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,66 minutos (Método 2).

Exemplo 38



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

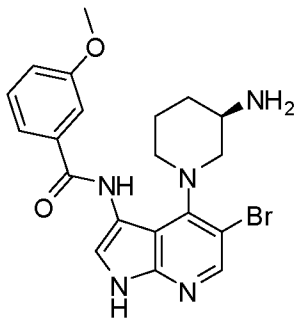
[00615] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com ácido 1-(trifluormetil)ciclopropanocarboxílico (161 mg, 1,04 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmol) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi agitado em THF anidro (10 mL), tratado com solução de LiOH 2M (3 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente orgânico foi removido a vácuo e, em seguida, água (10 mL) foi adicionada. A reação foi agitada por 1 hora. O sólido, que separou, foi filtrado e lavado com água e CH_2Cl_2 (10 mL). A torta filtrada foi seca para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluormetil)ciclopropanocarboxamida (229,5 mg, 72% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,32 minutos (Método 3).

[00616] Etapa B: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluormetil)ciclopropanocarboxamida (229 mg, 0,627

mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (505 mg, 2,507 mmol) e agitada a 160°C por 48 horas em um tubo selado. A mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo diluído com água (25 mL) e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro e filtrados. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 5-85% CH_3CN/água; 25 CV) para gerar (R)-terc-Butil 1-(5-bromo-3-(1-(trifluormetil)ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (65 mg, 19% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 429,1, 446,1, 492,1, 548,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,79 minutos (Método 3).

[00617] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(1-(trifluormetil)ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (65 mg, 0,12 mmol) em TFA (5 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 1,5 horas e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 12M, gradiente 3-65% CH_3CN/água; 14CV). O resíduo obtido foi dissolvido em metanol mínimo e HCl 2N em éter foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluormetil)ciclopropanocarboxamida (58 mg, 94% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,07 minutos (Método 3).

Exemplo 39



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

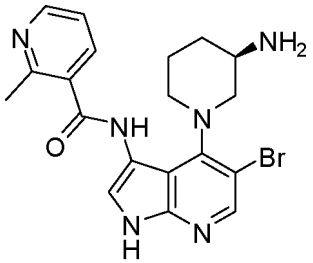
[00618] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,09 mmol, Exemplo 1, Etapa H), cloreto de 3-metoxibenzoíla (389 mg, 2,28 mmol), e trietilamina (757 µL, 5,43 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitados em temperatura ambiente por 30 minutos. LiOH 3M (3mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos e em seguida vertida em água. A mistura foi então filtrada e lavada com DCM e água para fornecer o sólido N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (219 mg, 55% de rendimento).

[00619] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (215 mg, 0,590 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (414 mg, 2,07 mmol) foram colocados em n-BuOH (5 mL) e aquecidos a 155ºC por 72 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 5-90% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-bromo-3-(3-metoxibenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (238 mg, 74% de rendimento).

[00620] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(3-metoxibenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (238 mg, 0,437 mmol) em TFA (2 mL) foi agitado por 20 minutos em temperatura ambiente e, em seguida, foi resfriado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon,

coluna C-18 25M, gradiente 0-50% CH_3CN/água com TFA,1%) para fornecer o sal de TFA, que foi redissolvido em MeOH 10% em DCM (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (96 mg, 42% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,36 minutos (Método 2).

Exemplo 40



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

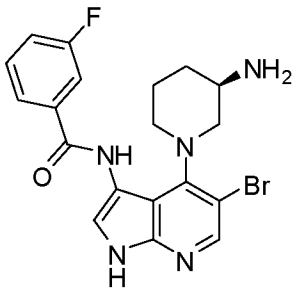
[00621] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 2-metilnicotínico (250 mg, 1,83 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (465 mg, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitados em temperatura ambiente por 90 minutos. LiOH 3M (5 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 20 minutos e em seguida vertida em água. A mistura foi, então, filtrada e lavada com água e DCM. O sólido filtrado foi seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida (254 mg, 84% de rendimento).

[00622] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(2-metilnicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (190 mg, 49,3%

de rendimento) foi preparado de acordo com o Exemplo 39, Etapa B, a partir de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida (254 mg, 0,727 mmol). A reação foi aquecida por 48 horas ao invés de 72 horas.

[00623] Etapa C: HCl 4N em dioxano (3 mL) foi adicionado a 1-(5-bromo-3-(2-metilnicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (190 mg, 0,359 mmol) em DCM (3 mL), e a reação agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25M, gradiente 5-90% CH_3CN/água). O composto foi purificado novamente por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25M, gradiente 5-80% CH_3CN/água). O composto foi então purificado novamente por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25M, gradiente 0-50% CH_3CN/água com TFA 0,1%) para fornecer o sal de TFA, que foi redissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metl-nicotinamida (52,1 mg, 26% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,18 minutos (Método 2).

Exemplo 41



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

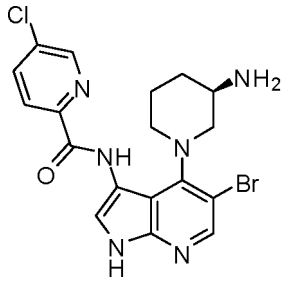
[00624] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-fluorbenzoico (256 mg, 1,83 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (465 mg, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitados em temperatura ambiente por 30 minutos. LiOH 3M (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos e em seguida vertida em água. A camada aquosa foi extraída várias vezes com DCM, e as fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorbenzamida.

[00625] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorbenzamida (306 mg, 0,869 mmol) e -piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (522 mg, 2,61 mmol) foram colocados em n-BuOH (5mL) e aquecidos a 155ºC por 42 horas em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25M, gradiente 5-80% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-bromo-3-(3-fluorbenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (125 mg, 27% de rendimento).

[00626] Etapa C: Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorbenzamida (41,2 mg, 35% de rendimento) foi preparado de acordo com o Exemplo 39, Etapa C, a

partir de 1-(5-bromo-3-(3-fluorbenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (125 mg, 0,235 mmol). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,34 minutos (Método 2).

Exemplo 42



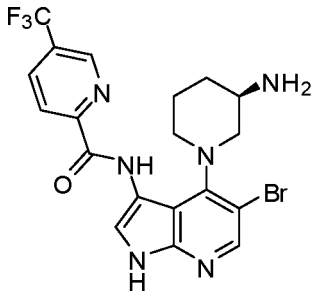
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida

[00627] Etapa A: TEA (0,61 mL, 4,35 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 5-cloropicolínico (160 mg, 1,04 mmol) e BOP-Cl (332 mg, 1,30 mmol) em DCM (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, solução de LiOH (2N, 3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos, e água (10 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado, filtrado, lavado com DCM (10 mL) e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (240 mg, 73% de rendimento) como um sólido.

[00628] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (240 mg, 0,64 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (380 mg, 1,91 mmol) e DIEA (0,17 mL, 0,95 mmol) em n-BuOH (2 mL) foram agitados a 148°C (banho) por 40 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL),

lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 12M, gradiente 30-75% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (50 mg, 14% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 43



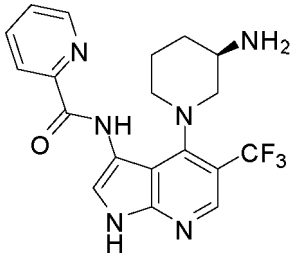
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluormetil)picolinamida

[00629] Etapa A: TEA (0,61 mL, 4,35 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 5-(trifluormetil)picolínico (200 mg, 1,04 mmol) e BOP-Cl (330 mg, 1,30 mmol) em DCM (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, uma solução de LiOH (2N, 3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos, e água (10 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado

por filtração, lavado com DCM (10 mL) e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluormetil)picolinamida (195 mg, 55% de rendimento) como um sólido.

[00630] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluormetil) picolinamida (195 mg, 0,48 mmol), -piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (290 mg, 1,45 mmol) e DIEA (0,17 mL, 0,97 mmol) em N-metilpirrolidona ("NMP"; 2 mL) foram agitados a 148°C (banho) por 18 horas e a 160°C por 5 horas. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 12M, gradiente 45-85% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluormetil) picolinamida (24 mg, 8% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 44

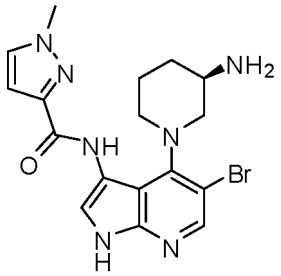


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida

[00631] Etapa A: Cloridrato de cloreto de picolinoíla (270 mg, 1,53 mmol) foi adicionado 4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (240 mg, 1,02 mmol, Exemplo 11, etapa G) em piridina (5 mL). A reação foi agitada a 0ºC por 10 minutos e, em seguida, a piridina foi removida. THF (5 mL) e LiOH 2N (3 mL) foram adicionados e agitados por 20 minutos. O THF foi removido e a água (20 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração e seco para gerar N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (280 mg, 79% de rendimento) como um sólido.

[00632] Etapa B: N-(4-Cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (280 mg, 0,81 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (490 mg, 2,42 mmol) e DIEA (0,28 mL, 1,61 mmol) em NMP (2 mL) foram agitados a 156°C (banho) por 10 horas. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado, a camada orgânica foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 12M, gradiente 40-80% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (195 mg, 47% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 45



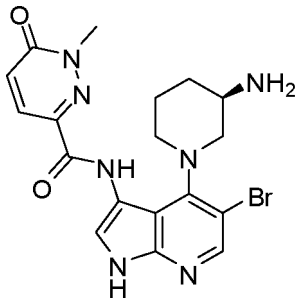
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

[00633] Etapa A: TEA (1,21 mL, 8,69 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (260 mg, 2,09 mmol) e BOP-Cl (60 mg, 2,61 mmol) em DCM (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, uma solução de LiOH (2N, 3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos, e água (10 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com DCM (5 mL) e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (30 mg, 66% de rendimento) como um sólido.

[00634] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,190 g, 0,56 mmol), (R)-terc-Butil piperidin-3-ilcarbamato (0,34 g, 1,69 mmol) e DIEA (0,2 mL, 1,12 mmol) em NMP (2 mL) foram agitados a 156°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 30-70% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 46



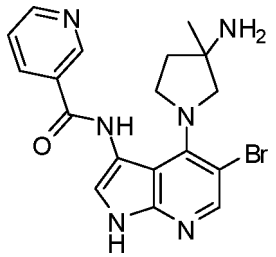
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida

[00635] Etapa A: TEA (0,61 mL, 4,35 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico (160 mg, 1,04 mmol) e BOP-Cl (0,29 g, 1,13 mmol) em DCM (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, uma solução de LiOH (2N, 3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos, e água (10 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com DCM (5 mL) e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida (0,223 g, 70% de rendimento) como um sólido.

[00636] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida (0,223 g, 0,61 mmol), (R)- piperidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (0,366 g, 1,83 mmol) e DIEA (0,21 mL, 1,22 mmol) em NMP (2 mL) foram agitados a 156°C (banho) por 18 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em

acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25, gradiente 30-70% CH_3CN/água; 30 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida (0,022 g, 6% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 47



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

[00637] Etapa A: Carbonocloridrato de benzila (3,57 mL, 25,36 mmol) a 0°C foi adicionado a cloridrato de pirrolidina-3-carboxilato de metila (4,00 g, 24,15 mmol) e K_2CO_3 (6,68 g, 48,3 mmol) em THF:água (100 mL, 1:1). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Éter (50 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano:acetato de

etila, 3:1) para gerar 1-benzil 3-metil pirrolidina-1,3-dicarboxilato (3,45 g, 54% de rendimento) como um óleo.

[00638] Etapa B: Bis(trimetilsilil)amida de lítio (16,4 mL, 16,4 mmol) foi adicionado a 1-benzil 3-metil pirrolidina-1,3-dicarboxilato (3,45 g, 13,1 mmol) em THF (20 mL) a -78ºC, e a reação foi agitada a -78ºC por 20 minutos. MeI (1,10 mL, 17,7 mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura foi vertida sobre cloreto de amônio saturado (20 mL) e extraída com éter, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano:acetato de etila, 4:1) para gerar 1-benzil 3-metil 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato (2,72 g, 75% de rendimento) como um óleo.

[00639] Etapa C: 3-metil 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato (2,72 g, 9,81 mmol) em etanol (15 mL) foi adicionado a uma solução de LiOH 3M (14,7 mL, 29,4 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 78°C (banho) por 1 hora. O etanol foi removido e éter (30 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi separada e acidificada com sulfato hidrogeno de potássio saturado até um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraída com acetato de etila (50 mL), lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (2,56 g, 99% de rendimento) foi isolado como um óleo.

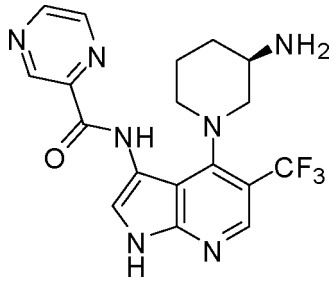
[00640] Etapa D: DPPA (2,52 mL, 11,67 mmol) foi adicionado a ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (2,56 g, 9,72 mmol) e TEA (1,63 mL, 11,7 mmol) em t-BuOH (27,9 mL, 291,7 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora e, em seguida foi transferida para um tubo selado e aquecido a 100º (banho) por 24 horas. O solvente foi removido e o éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com

salmoura e seca em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano:acetato de etila, 5:1) para gerar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de etila (2,0 g, 61% de rendimento) como um óleo.

[00641] Etapa E: 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (2,00 g, 5,98 mmol) e Pd/C 10% (0,32 g, 0,30 mmol) em MeOH (20 mL) foram agitados sob 1 atmosfera de H_2 por 1 hora. O catalisador foi removido e lavado com metanol. O filtrado foi concentrado para gerar 3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (1,15 g, 96%) como um sólido.

[00642] Etapa F: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,085 g, 0,254 mmol, Exemplo 1, Etapa I), 3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,152 g, 0,76 mmol) e DIEA (0,08 mL, 0,5 mmol) em n-BuOH (2 mL) foram agitados a 156°C (banho) por 6 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e seco em sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 10-80% CH_3CN/água; 25 CV) para gerar um sólido. Este sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 48



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

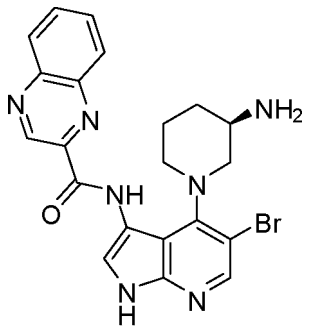
[00643] Etapa A: 4-Cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,200 g, 0,849 mmol, Exemplo 11, Etapa G) e ácido pirazina-2-carboxílico (0,221 g, 1,78 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) em temperatura ambiente. BOP-Cl (0,454 g, 1,78 mmol) foi então adicionado, seguido pela adição de trietilamina (0,592 mL, 4,24 mmol). A reação foi agitada por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram em seguida adicionados e a reação foi filtrada. O sólido resultante foi diluído com 10:1 DCM:MeOH e filtrado para gerar um sólido N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (0,23 g, 79% de rendimento).

[00644] Etapa B: N-(4-Cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida (0,230 g, 0,673 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,404 g, 2,02 mmol) foram colocados em n-BuOH (3mL) e aquecidos a 155ºC por 18 horas em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 5-75% CH_3CN/água; 25 CV) para gerar 1-(3-(pirazino-2-carboxamida)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,120 g, 35% de rendimento).

[00645] Etapa C: 1-(3-(pirazino-2-carboxamida)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,120

g, 0,237 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi então concentrada até secagem para gerar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18 25M, gradiente 0-50% CH_3CN/água; 25 CV). O produto purificado foi então dissolvido em DCM (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado, sob gotejamento a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, seco e coletado para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (0,071 g, 62% de rendimento). ^1H RMN (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)+.

Exemplo 49



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

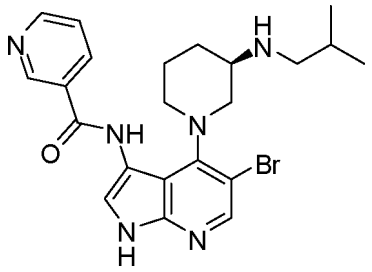
[00646] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,160 g, 0,696 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-quinoxalina-2-carboxílico (0,254 g, 1,46 mmol), BOP-Cl (0,372 g, 1,46 mmol), e trietilamina (0,352 g, 3,48 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) em temperatura ambiente e agitados por 15 horas. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Água (10

mL) e DCM (10 mL) foram em seguida adicionados, e a reação foi filtrada. O sólido resultante foi diluído com 10:1 DCM:MeOH e filtrado para gerar um sólido N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalina-2-carboxamida (0,240 g, 89% de rendimento).

[00647] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalina-2-carboxamida (0,240 g, 0,621 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,373 g, 1,86 mmol) foram colocados em n-BuOH (3 mL) e aquecidos a 155ºC por 48 horas em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (gradiente 5:75 água:ACN, sistema Gilson) para gerar 1-(5-bromo-3-(quinoxalina-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (0,040 g, 11% de rendimento) (R)-terc-butila.

[00648] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(quinoxalina-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,040 g, 0,071 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem para gerar o produto bruto, que foi purificado por HPLC de fase reversa (0-50% de ACN em água, sistema Gilson). O produto purificado foi então dissolvido em DCM (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado, sob gotejamento a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, seco e coletado para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalina-2-carboxamida (0,007 g, 18% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* 466, 468 (M)+ (Método 2).

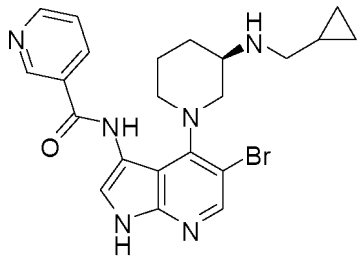
Exemplo 50



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

[00649] Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,075 g, 0,14 mmol, Exemplo 1A), DIEA (0,100 mL, 0,57 mmol; d 0,742) e ortoformiato de trimetila (0,32 mL, 2,9 mmol) foram colocados em MeOH (3 mL) em temperatura ambiente. Isobutiraldeído (0,026 mL, 0,29 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. $NaBH_4$ (0,014 g, 0,36 mmol) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi então vertida em água, e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por HPLC de fase reversa (0-50% acetonitrila ("ACN") em água, sistema Gilson). O produto purificado foi então dissolvido em DCM (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado, sob gotejamento a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado e coletado para gerar cloridrato 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 rendimento). ^1H RMN (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)+.

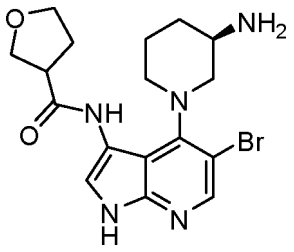
Exemplo 51



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

[00650] Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,075 g, 0,14 mmol, Exemplo 1A), ortoformiato de trimetila (0,32 mL, 2,9 mmol) e DIEA (0,100 mL, 0,57 mmol) foram colocados em MeOH (3 mL). Ciclopropanocarbaldeído (0,022 mL, 0,29 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. $NaBH_4$ (0,014 g, 0,36 mmol) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi então vertida em água, e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por HPLC de fase reversa (0-50% acetonitrila em água, sistema Gilson). O produto purificado foi então dissolvido em DCM (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado, sob gotejamento a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, seco e coletado para gerar o sal cloridrato 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 rendimento). ^1H RMN (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)+.

Exemplo 52



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

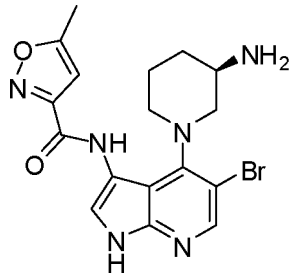
[00651] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido tetra-hidrofuran-3-carboxílico (202 mg, 1,74 mmol) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente foi tratada com BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmol). A mistura foi agitada por 60 minutos, e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (10 mL) e tratado com hidrato de hidróxido de lítio (109 mg, 2,61 mmol) em água (1 mL). Após 30 minutos, a mistura foi concentrada a vácuo, e água (5 mL) foi adicionada ao resíduo. O sólido formado foi filtrado, lavado com água adicional e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-3-carboxamida (210 mg, 74% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,44 min (Método 2).

[00652] Etapa B: Uma solução de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-3-carboxamida (205 mg, 0,625 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi tratada com (R)-terc-Butil piperidin-3-ilcarbamato (626 mg, 3,12 mmol) e agitada a 160°C por 18 horas em um tubo selado. O solvente foi então removido a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e lavado com água (1 X 10 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado

por cromatografia rápida C-18 (25M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente de 7-80% CH_3CN/água (25 CV) para gerar (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-3-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (65 mg, 20% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,42 minutos (Método 2).

[00653] Etapa C: Uma solução de terc-Butil (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-3-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (57 mg, 0,11 mmol) em TFA puro (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo oleoso foi dissolvido em algumas gotas de CH_2Cl_2 e tratado com HCl 2M em Et_2O (3 mL). O sólido formado foi filtrado, lavado com Et_2O adicional e purificado por cromatografia de coluna de fase reversa (Biotage C-18, 12M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente 5%-60% CH_3CN/água. O produto isolado foi dissolvido em algumas gotas de MeOH/CH_2Cl_2 10% e tratado com HCl 2M em Et_2O (4 mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado com Et_2O adicional (2 X 2 mL) seguido por CH_3CN (1 mL) e seco para gerar cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-3-carboxamida (20 mg, 37% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,99 minutos (Método 2).

Exemplo 53



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

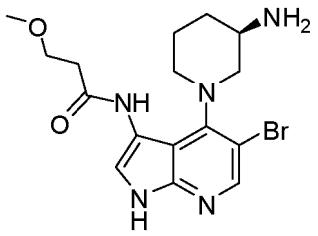
[00654] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (221 mg, 1,74 mmol) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente foi tratada com BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e BOP-Cl adicional (81 mg, 0,87 mmol) e ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (110 mg, 0,87 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por 48 horas adicionais em temperatura ambiente. Em seguida, LiOH 2M (3 mL) foi adicionado à mistura e agitado por 1 hora. O solvente orgânico foi removido a vácuo e, em seguida, água:CH_2Cl_2 (11 mL; 10:1) foi adicionada ao resíduo aquoso. O sólido formado foi filtrado, lavado com água adicional para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (210 mg, 71% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,16 minutos (Método 2).

[00655] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (200 mg, 0,590 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (591 mg, 2,95 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi agitada a 150ºC por 24 horas em um tubo selado. A mistura de reação foi então concentrada a vácuo, e o resíduo líquido foi

purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Biotage C-18 Flash 25M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente 10-80% CH_3CN/água (24 CV). O produto isolado foi cristalizado de MeOH/CH_3CN para gerar (R)-terc- 1-(5-bromo-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de butila (40 mg, 13% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 519, 521 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,08 minutos (Método 2).

[00656] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (38 mg, 0,073 mmol) em TFA puro (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo oleoso foi dissolvido em algumas gotas de CH_2Cl_2 e tratado com HCl 2M em Et_2O (2 mL). O sólido isolado foi purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage C-18, coluna 12M+) em unidade SP4, eluindo com um gradiente de 4-60% CH_3CN/água; (14CV). O resíduo foi dissolvido em algumas gotas de CH_2Cl_2 e HCl 2M em Et_2O (2 mL) foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado, lavado com Et_2O adicional e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,49 minutos (Método 2).

Exemplo 54



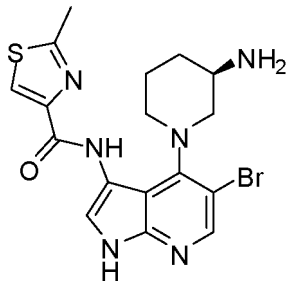
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida

[00657] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-metoxipropanoico (204,2 µL, 2,174 mmol) e trietilamina (605,9 µL, 4,347 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente foi tratada com BOP-Cl (202,7 mg, 2,174 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. $LiOH \cdot H_2O$ 2M em água (3 mL) foi então adicionado e agitado por 30 minutos. O precipitado formado foi filtrado, lavado com CH_2Cl_2 (3 X 2 mL), e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (115 mg, 42% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,57 minutos (Método 2).

[00658] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (110 mg, 0,348 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (279 mg, 1,39 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi agitada a 160ºC por 24 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com salmoura (1 X 20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage coluna 25M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente 10-85% CH_3CN (25 CV) para gerar (R)-terc-Butil 1-(5-bromo-3-(3-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato como um sólido.

Este material foi dissolvido em TFA (3 mL) e agitado em temperatura ambiente por 20 minutos. TFA foi então removido a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em algumas gotas de metanol e purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage C-18, coluna 12M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente -50% CH_3CN/água (14 CV). O produto isolado foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL) e HCl 2M em éter (2 mL) foi adicionado. O sólido foi dissolvido em MeOH, evaporado a partir de CH_2Cl_2 (3 X 2 mL) e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (28 mg, 20% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,09 minutos (Método 2).

Exemplo 55



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

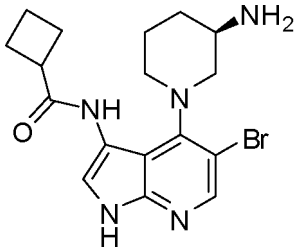
[00659] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (311 mg, 2,17 mmol), e trietilamina (606 µL, 4,35 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente foi tratada com BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmol). Após 1 hora, o sólido formado foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 (3 X 4 mL) para gerar N-(5-bromo-4-flúor-

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (210 mg, 68% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,39 minutos (Método 2).

[00660] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (200 mg, 0,563 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (338 mg, 1,69 mmol) em n-BuOH foi agitada a 160ºC em um tubo selado. Após 18 horas, piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila adicional (113 mg, 0,563 mmol) foi adicionado à mistura e o aquecimento a 160ºC foi continuado por mais 18 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e purificada por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 (Biotage Flash coluna 25 M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 10-85% CH_3CN/água (25 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(2-metiltiazol-4-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila. Este material foi dissolvido em TFA puro (3 mL) e agitado a temperatura ambiente por 30 minutos e concentrado a vácuo. O resíduo oleoso foi dissolvido em algumas gotas de metanol e tratado com HCl 2M em éter. O precipitado resultante foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em algumas gotas de metanol e CH_3CN foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,54 minutos (Método 2).

Exemplo 56



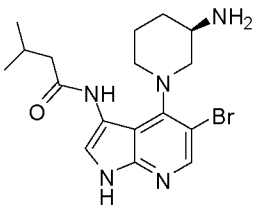
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida

[00661] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido ciclobutanecarboxílico (218 mg, 2,17 mmol) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente foi tratada com BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 42 horas. A mistura de reação foi então tratada com $LiOH.H_2O$ 2M (2 mL) e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Água (10 mL) foi adicionada à mistura de reação e o sólido formado foi filtrado, lavado com água adicional e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanecarboxamida (193 mg, 71% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,96 minutos (Método 2).

[00662] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanecarboxamida (188 mg, 0,602 mmol), (R)-terc-Butil piperidin-3-ilcarbamato (362 mg, 1,81 mmol), e trietilamina (168 µL, 1,20 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi agitada a 160°C em um tubo selado por 18 horas. A mistura foi deixada para resfriar em temperatura ambiente e, em seguida, diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com

salmoura (2 X 20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo líquido foi purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage 25M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 12-85% CH_3CN/água (25 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-(ciclobutanecarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (90 mg, 30% de rendimento) como um sólido. Este material foi dissolvido em TFA (3 mL) e agitado a temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi então concentrada a vácuo, e o resíduo oleoso foi dissolvido em algumas gotas de CH_2Cl_2 e tratada com HCl 2M em éter. O sólido formado foi cristalizado a partir de MeOH e CH_3CN para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanecarboxamida (65 mg, 79% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,28 minutos (Método 2).

Exemplo 57



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

[00663] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-metilbutanoico (ácido isovalérico) (222 mg, 2,17 mmol) e trietilamina

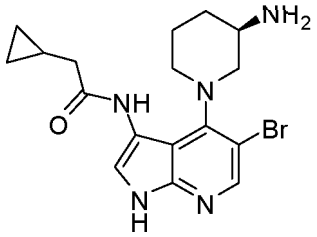
(606 µL, 4,35 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi processada como descrito no Exemplo 56, Etapa A, para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (182 mg, 67% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,04 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 0,96 (d, 6H); LCMS (APCI+) *m/z* 314, 316 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,02 minutos (Método 2).

[00664] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (177 mg, 0,563 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (339 mg, 1,69 mmol), e trietilamina (157 µL, 1,13 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi processada como no Exemplo 56, Etapa B, e o produto bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage 25M+) em uma unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 15-85% CH_3CN/água (25 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-(3-metilbutanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (109 mg, 39% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 494, 496 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,92 minutos (Método 2).

[00665] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(3-metilbutanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (97 mg, 0,20 mmol) em TFA puro (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. TFA foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em algumas gotas de metanol e tratado com HCl 2M em éter (2 mL). O precipitado resultante foi concentrado a vácuo, e o resíduo oleoso obtido foi evaporado a partir de CH_3CN (3 X 50 mL). O resíduo obtido foi triturado com CH_3CN. O sólido resultante foi filtrado, lavado com CH_3CN adicional, e seco sob alto vácuo para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (89 mg, 97% de rendimento) como um

sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,26 minutos (Método 2).

Exemplo 58



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

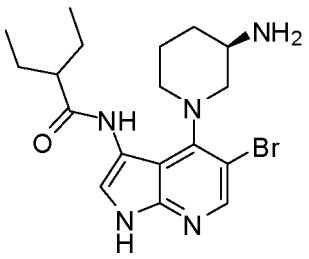
[00666] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 2-ciclopropilacético (218 mg, 2,17 mmol), trietilamina (606 µL, 4,35 mmol), e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 42 horas. Em seguida, $LiOH{\cdot}H_2O$ 2M (3 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 18 horas. A mistura foi então diluída com CH_2Cl_2 (50 mL). As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (204 mg, 75% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,92 minutos (Método 2).

[00667] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (204 mg, 0,654 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (393 mg, 1,96 mmol), e trietilamina (182 µL, 1,31 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi processada como no Exemplo 56.

O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage 25M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 15-85% CH_3CN/água (25 CV) para fornecer -1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (85 mg, 26% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 492, 494 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,75 min (Método 2).

[00668] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (80 mg, 0,16 mmol) em TFA puro (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. TFA foi então removido a vácuo. O resíduo oleoso obtido foi dissolvido em algumas gotas de CH_2Cl_2 e tratado com HCl 2M em éter (2 mL). O sólido formado foi filtrado, lavado com CH_2Cl_2 adicional (3 X 3 mL). Este material foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e CH_3CN foi adicionado até que a mistura se tornasse turva. A mistura foi deixada em repouso em temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado, lavado com CH_3CN adicional (2 X 2 mL), foi seco sob uma atmosfera de nitrogênio primeiro e, em seguida, sob alto vácuo para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (32 mg, 42% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,23 minutos (Método 2).

Exemplo 59



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

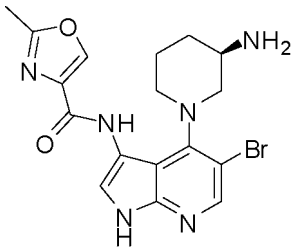
[00669] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em piridina a 0°C foi tratada, sob gotejamento, com cloreto de 2-etilbutanoíla (176 mg, 1,30 mmol). Após 7 horas, LiOH 2M (5 mL) foi adicionado à mistura e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 30 minutos. Água (25 mL) foi então adicionado, e o sólido formado foi filtrado, lavado com água (3 X 5 mL) e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (235 mg, 82% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,20 minutos (Método 2).

[00670] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (225 mg, 0,686 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (412 mg, 2,06 mmol), e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (239 µL, 1,37 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi purificada sob N_2 e agitada a 160ºC em um tubo selado por 16 horas. O solvente foi então removido, e o resíduo líquido foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18) em unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 15-90% CH_3CN/água (25 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-(2-etilbutanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (201 mg, 58% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 508,

510 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,15 minutos (Método 2).

[00671] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(2-etilbutanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (170 mg, 0,334 mmol) em TFA puro (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. TFA foi então removido a vácuo, e o resíduo oleoso foi dissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com HCl 2M em Et_2O. A suspensão resultante foi concentrada a vácuo e evaporada a partir de CH_3CN (3 X 5 mL). O resíduo sólido obtido foi triturado com CH_3CN, filtrado, lavado com CH_3CN adicional e seco sob alto vácuo para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (125 mg, 78% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,33 minutos (Método 2).

Exemplo 60



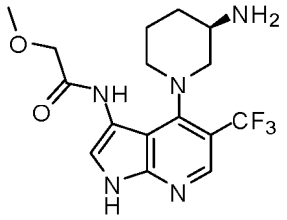
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida

[00672] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (276 mg, 2,17 mmol), trietilamina (606 µL, 4,35 mmol), e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. Em seguida, $LiOH \cdot H_2O$ 2M (3

mL) foi adicionado e, após 30 minutos água (10 mL) foi adicionada. O sólido formado foi filtrado, lavado com água (2 X 5 mL) e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (165 mg, 56% de rendimento) como um sólido. $_1$H RMN (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)+, Tempo de retenção = 3,21 minutos (Método 2).

[00673] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (160 mg, 0,472 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (378 mg, 1,89 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi agitada a 160ºC em um tubo selado. A mistura foi deixada para resfriar em temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 mL) e purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Biotage Flash 25 M+) em unidade SP4 eluindo com gradiente 10-85% CH_3CN/água (25 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-(2-metiloxazol-4-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila como um sólido. O material foi tratado com TFA puro (3mL) e após 30 minutos, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em algumas gotas de CH_2Cl_2 e tratado com HCl 2M em éter (3 mL). O sólido formado foi filtrado, lavado com Et_2O adicional e seco sob alto vácuo para fornecer cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,44 minutos (Método 2).

Exemplo 61



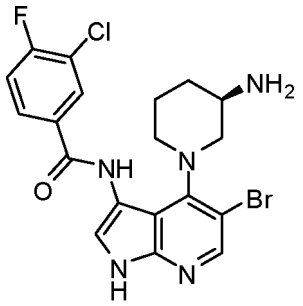
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

[00674] Etapa A: Cloreto de 2-metoxiacetila (0,074 mL, 0,76 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 0,51 mmol, Exemplo 12, Etapas A-G) em piridina (5 mL) a 0°C. A reação foi agitada a 0ºC por 10 minutos e, em seguida, a piridina foi removida. O resíduo obtido foi dissolvido em THF (5 mL), tratado com LiOH 2N (3 mL) e agitado por 20 minutos. THF foi então removido sob pressão reduzida, e a mistura fraca aquosa obtida foi extraída com água (20 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo para fornecer N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (154 mg, 98% de rendimento) como um sólido.

[00675] Etapa B: Uma mistura de N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (154 mg, 0,501 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (301 mg, 1,50 mmol) e DIEA (0,17 mL, 1,00 mmol) em NMP (2 mL) foi agitada a 156°C por 10 horas. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL) e seguida por salmoura (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18, 25M, gradiente 30-70% CH_3CN/água; 30CV). O sólido isolado foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A

mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM (1 mL) e tratado com HCl 2N em éter (3 mL). O sólido formado foi coletado por filtração e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (61 mg, 27% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 62



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

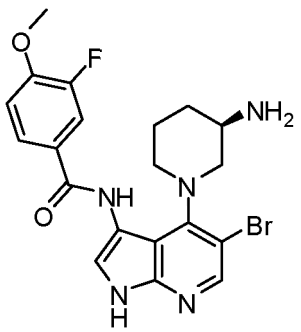
[00676] Etapa A: Uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-cloro-4-fluorbenzoico (319 mg, 1,83 mmol), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmol) em DCM (5 mL) em temperatura ambiente foi agitada por 2 horas. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a mistura foi agitada por 10 minutos. Em seguida, água (10 mL) e DCM (10 mL) foram adicionados e, o precipitado resultante foi filtrado. O sólido isolado foi triturado com 10:1 CH_2Cl_2:MeOH e filtrado para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (240 mg, 71% de rendimento) como um sólido.

[00677] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (240 mg, 0,621 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (373 mg, 1,86 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi agitada a 155°C por 16 horas em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (Gilson) para fornecer 1-(5-bromo-3-(3-cloro-4-fluorbenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (110 mg, 31% de rendimento).

[00678] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(3-cloro-4-fluorbenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (110 mg, 0,194 mmol) em DCM (3 mL) foi tratada com TFA (1 mL) em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em uma quantidade mínima de DCM e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido obtido foi filtrado, lavado com éter e seco para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (80 mg, 76% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 63



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

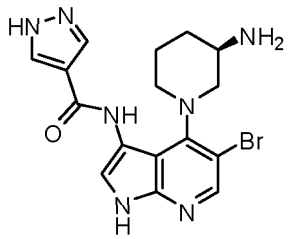
b]piridin-3-il)-3-flúor-4-metoxibenzamida

[00679] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-flúor-4-metoxibenzoico (311 mg, 1,83 mmol), BOP-Cl (0,465 g, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmol) em DCM (5 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa A, para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-flúor-4-metoxibenzamida (300 mg, 90% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 381,9, 383,9 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,23 minutos (Método 2).

[00680] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-flúor-4-metoxibenzamida (300 mg, 0,785 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (472 mg, 2,36 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi agitada a 155ºC por 16 horas em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (Gilson) para fornecer 1-(5-bromo-3-(3-flúor-4-metoxibenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (120 mg, 27% de rendimento).

[00681] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(3-flúor-4-metoxibenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (150 mg, 0,27 mmol) em DCM (3 mL) foi tratado com TFA (1 mL), seguido por HCl 1M em éter, de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 62, Etapa C, para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-flúor-4-metoxibenzamida (90 mg, 63% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 64



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

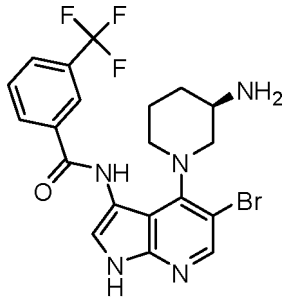
[00682] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 1,30 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico (636 mg, 2,74 mmol), BOP-Cl (697 mg, 2,74 mmol), e trietilamina (0,909 mL, 6,52 mmol) em DCM (5 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa A, para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida (230 mg, 39% de rendimento).

[00683] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida (230 mg, 0,518 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (311 mg, 1,55 mmol) em n-BuOH (2,5 mL) foi aquecida até 155ºC por 48 horas em um tubo selado. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (Gilson) para fornecer 1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (60 mg, 18% de rendimento).

[00684] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (120 mg, 0,192 mmol) em DCM (3 mL) foi tratada com TFA (1 mL) em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi então concentrada a vácuo e azeotropada com tolueno. O resíduo resultante foi dissolvido em TFA puro (5 mL) e agitado a 65ºC por 1 hora. A mistura de reação foi então concentrada a vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por HPLC de fase reversa (Gilson) para

fornecer cloridrato 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 rendimento). $_1$H RMN (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)+.

Exemplo 65



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

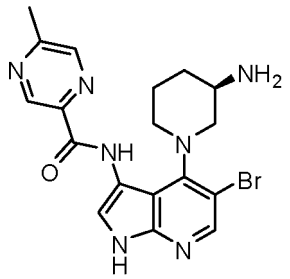
[00685] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 3-(trifluormetil)benzoico (347 mg, 1,83 mmol), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmol) em DCM (5 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa A, para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluormetil)benzamida (250 mg, 71% de rendimento) como um sólido.

[00686] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluormetil)benzamida (250 mg, 0,622 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (374 mg, 1,87 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa B, para fornecer 1-(5-bromo-3-(3-(trifluormetil)benzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (250 mg, 69% de rendimento).

[00687] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(3-(trifluormetil)benzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (150 mg,

0,258 mmol) foi tratado com TFA (1 mL) seguido por HCl 1M como descrito no Exemplo 62, Etapa C, para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluormetil)benzamida (0,130 g, 91% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 66



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

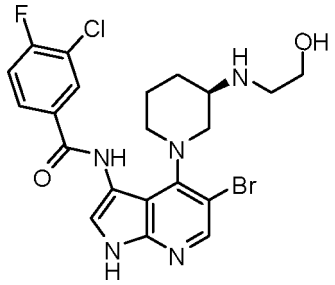
[00688] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 1,30 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (378 mg, 2,74 mmol), BOP-Cl (697 mg, 2,74 mmol), e trietilamina (0,909 mL, 6,52 mmols) em DCM (5 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa A, para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida (280 mg, 61% de rendimento).

[00689] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida (280 mg, 0,800 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (480 mg, 2,40 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa B, para fornecer 1-(5-bromo-3-(5-metilpirazina-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila bruto

sem purificação por HPLC.

[00690] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(5-metilpirazina-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila bruto (75 mg, 0,14 mmol) em DCM (3 mL) foi tratada com TFA (1 mL) em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em uma quantidade mínima de DCM e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida (40 mg, 56% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 67



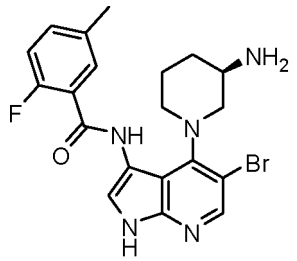
(R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida

[00691] Etapa A: 2-(terc-Butildimetilsililóxi)acetaldeído (0,037 mL, 0,19 mmol) foi adicionado a uma mistura de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (70 mg, 0,13 mmol, Exemplo 62), DIEA (0,068 mL, 0,39 mmol), e ortoformiato de trimetila (280 mg, 2,6 mmol) em MeOH (3 mL), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. $NaBH_4$ (9,8 mg, 0,26 mmol) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 1 hora.

A mistura foi vertida em uma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com CH_2Cl_2. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 2% MeOH:CH_2Cl_2 para fornecer (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-(terc-Butildimetilsililóxi)etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (32 mg, 39% de rendimento).

[00692] Etapa B: Uma solução de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-(terc-Butildimetilsililóxi)etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (30 mg, 0,048 mmol) em THF (2 mL) em temperatura ambiente foi tratada com TBAF (0,048 mL, 0,048 mmol) e agitada por 10 minutos. A mistura foi então concentrada a vácuo e purificada por HPLC de fase reversa (Gilson). O resíduo obtido foi dissolvido em uma quantidade mínima de DCM e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido formado foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorbenzamida (0,015 g, 54% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 68



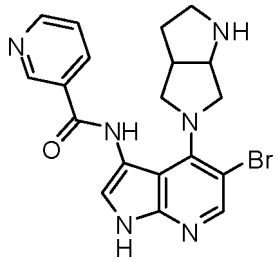
(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-flúor-5-metilbenzamida

[00693] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H),ácido 2-flúor-5-metilbenzoico (281 mg, 1,83 mmol), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmol), e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmol) em DCM (5 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa A, para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-flúor-5-metilbenzamida (200 mg, 63% de rendimento).

[00694] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-flúor-5-metilbenzamida (208 mg, 0,568 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (341 mg, 1,70 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi processada como descrito no Exemplo 62, Etapa B, para fornecer 1-(5-bromo-3-(2-flúor-5-metilbenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (120 mg, 39% de rendimento).

[00695] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(2-flúor-5-metilbenzamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamatode (R)-terc-butila (120 mg, 0,22 mmol) em DCM (3 mL) foi tratada com TFA seguido por HCl 1M como descrito no Exemplo 62, Etapa C, para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-flúor-5-metilbenzamida (0,070 g, 61% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 69

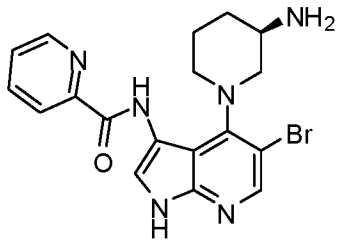


N-(5-Bromo-4-(hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00696] Etapa A: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (180 mg, 0,537 mmol, Exemplo 1, Etapa I), cloridrato de hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butila (334 mg, 1,34 mmol), e DIEA (0,234 mL, 1,34 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi agitada a 140ºC por 5 horas em um tubo selado. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por HPLC de fase reversa (Gilson) para fornecer 5-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-Butila (50 mg, 18% de rendimento).

[00697] Etapa B: Uma solução de 5-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butila (0,070 g, 0,13 mmol) em DCM (3 mL) foi tratada com TFA (1 mL) seguido por HCl 1M em éter como descrito no Exemplo 62, Etapa C, para fornecer cloridrato de N-(5-bromo-4-(hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 28% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 70



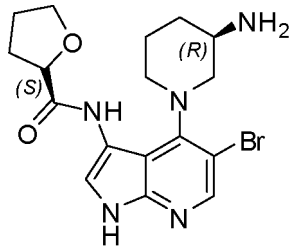
(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida

[00698] Etapa A: Cloridrato de cloreto de picolinoíla (501 mg, 2,82 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (324 mg, 1,41 mmol, Exemplo 1, Etapa H) em piridina (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos e, em seguida, a piridina foi removida a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em THF (5 mL), tratado com LiOH 2N (3 mL) e agitado por 20 minutos. THF foi removido a vácuo e, em seguida, água (20 mL) foi adicionada. O sólido formado foi coletado por filtração e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (389 mg, 82% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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).

[00699] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (194 mg, 0,579 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,348 g, 1,74 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi agitada a 149°C por 24 horas em um tubo selado e concentrado a vácuo . O resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e sucessivamente lavado com água (10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa C-18 (Biotage Flash 25M+) em unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente 10-90% CH_3CN/água para fornecer (R)-terc-Butil 1-(5-bromo-3-(picolinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato. Este material foi

dissolvido em DCM (3 mL), tratado com TFA (0,5 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM (1 mL) e tratado com HCl 2N em éter (3 mL). O sólido formado foi coletado por filtração e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (0,022 g, 0,0419 mmol, 7% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 71A



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

[00700] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido (S)-tetra-hidrofurano (252 mg, 2,17 mmol), trietilamina (606 µL, 4,35 mmol), e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 7 horas. LiOH 2M (5 mL) foi adicionado à mistura e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 30 minutos. Água (25 mL) foi então adicionada e agitada por 30 minutos adicionais. O sólido formado foi filtrado, lavado com água (3 X 5 mL) e seco para fornecer (S)-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (202 mg, 70,8% de rendimento) como

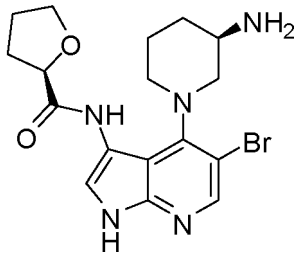
um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 327,9, 329,9 (M+H)+; Tempo de retenção = 2,80 minutos (Método 2).

[00701] Etapa B: Uma mistura de (S)-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (195 mg, 0,594 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (357 mg, 1,78 mmol), e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (207 µL, 1,19 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi purificada sob N_2 e agitada a 160 ºC em um tubo selado por 16 horas. O solvente foi então removido a vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18) em unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 15-90% CH_3CN/água (25 CV) para fornecer 1-(5-bromo-3-((S)-tetra-hidrofuran-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (150 mg, 0,295 mmol, 49,6% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 508,1, 510,1(M+H)+; Tempo de retenção = 3,85 minutos (Método 2).

[00702] Etapa C: Uma solução de (R)-1-(5-bromo-3-((S)-tetra-hidrofuran-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (150 mg, 0,295 mmol) em TFA puro (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo . O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Biotage C-18, coluna 12M+) em unidade SP4, eluindo com um gradiente de 1-50% CH_3CN/água; (14CV). O produto obtido foi dissolvido em MeOH mínimo, diluído com CH_2Cl_2 (1 mL), e tratado com HCl 1M em éter (3 mL). A suspensão resultante foi concentrada a vácuo e evaporada a partir de CH_2Cl_2 (3 X 5 mL). O sólido obtido foi seco sob alto vácuo para fornecer cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (117 mg, 0,243 mmol, 82,4% de rendimento) como um 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)+; Tempo de retenção = 2,18 minutos (Método 2).

Exemplo 71B



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

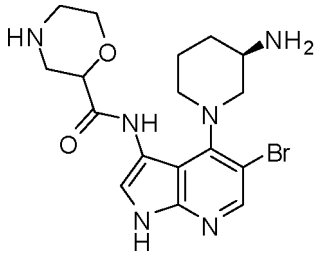
[00703] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido tetra-hidrofuran-2-carboxílico (252 mg, 2,17 mmol), trietilamina (606 µL, 4,35 mmol), e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 7 horas. LiOH 2M (5 mL) foi adicionado à mistura e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 30 minutos. Água (25 mL) foi então adicionada à mistura e agitada por 30 minutos adicionais. O sólido formado foi filtrado, lavado com água (3 X 5 mL) e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (230 mg, 80,6% de rendimento) como um sólido.

[00704] Etapa B: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (225 mg, 0,686 mmol), (piperidin-3-ilcarbamato de R)-terc-butila (412 mg, 2,06 mmol), e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (239 µL, 1,37 mmol) em n-BuOH (5 mL) foi purificada sob N_2 e agitada a 160 ºC em um tubo selado por 16 horas. O solvente foi então removido a vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18) em unidade Biotage SP4 eluindo com um gradiente de 15-90%

CH_3CN/água (25 CV) para fornecer (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-2-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (101 mg, 0,199 mmol, 29,0% de rendimento) como um sólido.

[00705] Etapa C: Uma solução de (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila em TFA (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Biotage Flash 12M+, C-18) em unidade Biotage SP4, eluindo com um gradiente de 1-50% CH_3CN/água; (14CV). As frações puras contendo o isômero R (por comparação dos tempos de retenção do isômero S, Exemplo 71A) foram agrupadas, concentradas a vácuo e evaporadas a partir de CH_3CN (3 X 5 mL). O resíduo sólido obtido foi dissolvido em metanol mínimo, diluído com CH_2Cl_2 (1 mL) e tratado com HCl 2M em éter (3 mL). A suspensão resultante foi concentrada a vácuo e evaporada a partir de CH_2Cl_2 (3 X 5 mL) e seca sob alto vácuo por 24 horas para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (16 mg, 21% de rendimento) como um 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)+, Tempo de retenção = 2,32 minutos (Método 2).

Exemplo 72



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

[00706] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (350 mg, 1,52 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico (739 mg, 3,20 mmol), BOP-Cl (813 mg, 3,20 mmol), e trietilamina (1,06 mL, 7,61 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH 3M (2 mL) foi então adicionada e agitado por 10 minutos adicionais. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram em seguida adicionados, e o sólido formado foi filtrado. O produto sólido foi lavado com DCM (10 mL) e seco para gerar 2-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butila (660 mg, 97,9% de rendimento).

[00707] Etapa B: Uma mistura de 2-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butila (660 mg, 1,49 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (1,49 g, 7,44 mmol), e DIEA (1,30 mL, 7,44 mmol) em n-BuOH (6 mL) foi agitada a 120ºC por 36 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por HPLC de fase reversa HPLC (0-50% CH_3CN/água) para gerar os diastereômeros separados de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butila nos seguintes rendimentos: diastereômero #1 (70 mg, 7,5%) diastereômero #2 (80 mg, 8,6%).

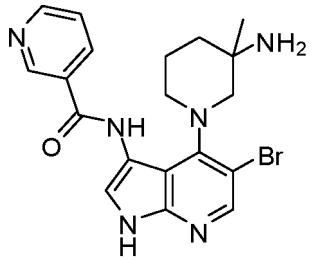
[00708] Etapa C: Uma solução de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

ilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butila diastereômero #1 (70 mg, 0,11 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente foi tratada com TFA (1 mL), e a reação foi agitada por 1 hora. A mistura foi concentrada até secagem, e o resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (0-50% ACN em água). O produto isolado foi dissolvido em DCM mínimo (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)morfolina-2-carboxamida diastereômero #1 (50 mg, 84% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

[00709] Etapa D: Uma solução de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butila diastereômero #2 (80 mg, 0,13 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente foi tratada com TFA (1 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa (0-50% ACN em água). O produto isolado foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)morfolina-2-carboxamida diastereômero #2 (22 mg, 64% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

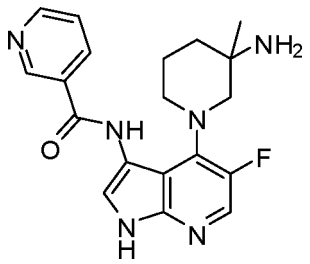
Exemplo 73



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

[00710] N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmol), 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (192 mg, 0,895 mmol) e DIEA (0,052 mL, 0,298 mmol) em n-BuOH (3 mL) foram agitados a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18, 25M+, gradiente 10-80% CH_3CN/água; 30CV). O sólido isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi então removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

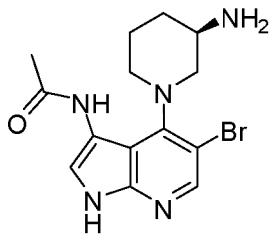
Exemplo 74



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

[00711] Uma mistura de N-(4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (50 mg, 0,18 mmol; Exemplo 13, Etapa D), 3-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (78 mg, 0,37 mmol, Exemplo C) e DIEA (0,032 mL, 0,182 mmol) em n-BuOH (1 mL) foi agitada a 150°C (banho) por 24 horas em um tubo selado. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage SP4, coluna C-18, 25M, gradiente 10-80% CH_3CN/água; 30CV). O sólido isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração para gerar cloridrato de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, 56%) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 75



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

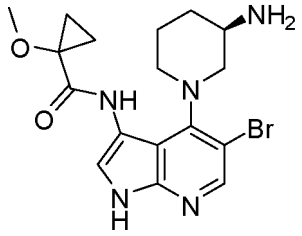
[00712] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (750 mg, 3,26 mmol; Exemplo 1, Etapa H), TEA (1,4 mL, 9,78 mmol), e Ac_2O (0,7 mL, 6,85 mmol) foram colocados em THF (15 mL) e agitado por 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada, e o sólido foi seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (595 mg, 67% de rendimento), que foi usado sem outra purificação.

[00713] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (400 mg, 1,47 mmol) e (R)-terc-Butil piperidin-3-ilcarbamato (1,0 g, 5,15 mmol) foram colocados em n-butanol (4 mL) e aquecidos até 155ºC em um tubo selado por 18 horas. A reação foi então resfriada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25M, 5-85% CH_3CN/água) para gerar (R)-terc-Butil 1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (543 mg, 77% de rendimento).

[00714] Etapa C: 1-(3-acetamida-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (70 mg, 0,15 mmol) foi colocado em TFA (2 mL) e agitado por 30 minutos. A reação foi então concentrada, e o resíduo líquido foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 Flash 12M, 0-45% CH_3CN/água com TFA 0,1%). O produto purificado foi então dissolvido em MeOH 10% em DCM (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. O precipitado foi filtrado e seco para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-

aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (15 mg, 23% de rendimento). ^{1}H RMN (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* 494, 496 (M+H)+, Tempo de retenção = 1,87 minutos (Método 3).

Exemplo 76



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

[00715] Etapa A: NaH (738 mg, 18,44 mmol; 60% dispersão em óleo) foi adicionado a uma solução de 1-hidroxiciclopropanocarboxilato de metila (1,83 g, 14,18 mmol) em THF anidro (15 mL) resfriado em um banho de gelo. A mistura foi agitada por for 15 minutos, em seguida, iodometano (3,22 g, 1,42 mL, 22,69 mmol) foi adicionado lentamente, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi temperada com cloreto de amônia e extraída com EtOAc (3 X 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em $MgSO_4$ e filtrados. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para gerar 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metila. Uma solução aquosa de NaOH 6N (4 mL) foi adicionada a uma solução de 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metila (1,08 g, 8,3 mmol) em THF anidro (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, em seguida acidificada com HCl aquoso 6N HCl e extraída com EtOAc (3 X 15 mL). A camada orgânica combinada foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada para gerar ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico (892 mg, 54% de rendimento) como um

óleo. ^{1}H RMN (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).

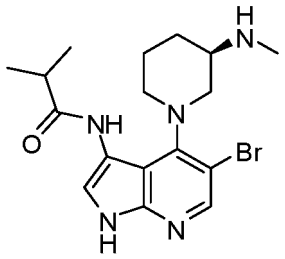
[00716] Etapa B: Trietilamina (550 mg, 0,757 mL, 5,43 mmol) foi lentamente adicionada a uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-indol-3-amina (250 mg, 1,087 mmol, Exemplo 1, Etapa H), ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (151 mg, 1,30 mmol) e cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (415 mg, 1,63 mmol) em diclorometano anidro (10 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, coluna C-18 25M, 10-75% CH_3CN/água, 25CV) para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (216,5 mg, 60%) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,96 minutos.

[00717] Etapa C: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (366 mg, 1,83 mmol) foi adicionado a uma suspensão de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclo-propanocarboxamida (200 mg, 0,6 mmol) em n-BuOH (3 mL). A mistura resultante foi aquecida em um tubo selado a 160ºC por 24 horas. A mistura resfriada foi diluída com água (40 mL) e extraída com EtOAC (3 X 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e filtradas, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH_3CN/água, 25CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(1-metoxiciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (103 mg, 33% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 510 (M+2H)+, Tempo de retenção = 3,84 minutos.

[00718] Etapa D: 1-(5-bromo-3-(1-metoxiciclopropanocarboxamida)-

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (103 mg, 0,203 mmol) foi agitado em ácido trifluoracético (3 mL) em temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 1-50% CH_3CN/água, 16CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (28 mg, 28% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,14 minutos.

Exemplo 77



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

[00719] Etapa A: Trietilamina (0,757 mL, 5,43 mmol) foi adicionado, sob gotejamento, a uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,087 mmol; Exemplo 1, Etapa H) e cloreto de isobutila (139 mg, 0,137 mL, 1,30 mmol) em diclorometano seco (10 mL) resfriado em uma banho de gelo, e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi agitado em THF (10 mL), tratado com solução de LiOH aquosa 2N (3

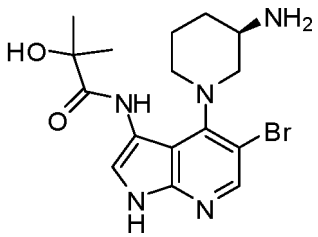
mL), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente orgânico foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi agitado em água (20 mL). O sólido, que separou, foi coletado por filtração, lavado com água e diclorometano (10 mL), e seco para N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (228,5 mg, 70% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,80 minutos.

[00720] Etapa B: metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (471 mg, 2,20 mmol; Exemplo E) foi adicionado a uma suspensão de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (220 mg, 0,733 mmol) em n-BuOH (2,5 mL). A mistura resultante foi aquecida em um tubo selado a 160ºC por 24 horas. A mistura resfriada foi diluída com água (40 mL) e extraída com EtOAC (3 X 20 mL). A camada orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-90% CH_3CN/água, 25CV) para gerar 1-(5-bromo-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato (R)-terc-butila (48 mg, 13% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 494,1, 497,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,18 minutos.

[00721] Etapa C: 1-(5-bromo-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (65 mg, 0,12 mmol) foi agitado em ácido trifluoracético (3 mL) em temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% CH_3CN/água, 16CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-

(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (29 mg, 64% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,13 minutos.

Exemplo 78



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

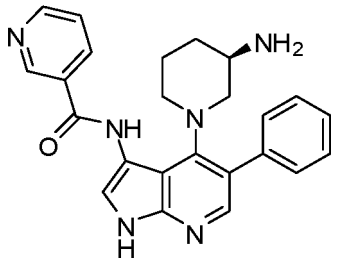
[00722] Etapa A: acetato de 1-Cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ila (215 mg, 1,30 mmol) em diclorometano seco (2 mL) foi adicionado sob gotejamento a uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,087 mmol; Exemplo 1, Etapa H) e trietilamina (550 mg, 0,757 mL, 5,43 mmol) em diclorometano seco (10 mL) resfriado em banho de gelo. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado em THF (10 mL), tratado com solução de LiOH aquosa 2N (3 mL), e agitado em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em EtOAc e lavado com água (3 X 20 mL). A camada orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida (289 mg, 84% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,51 minutos.

[00723] Etapa B: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (538 mg, 2,69 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (347 mg, 0,468 mL, 2,69 mmol) foram adicionados a uma suspensão de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida (283 mg, 0,895 mmol) em n-BuOH (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 150ºC em um tubo selado por 24 horas. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAC (3 X 20 mL). As camas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e filtradas, e o filtrado concentrado até um óleo e purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-75% CH_3CN/água, 25CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(2-hidróxi-2-metilpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (242 mg, 55% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 496,2, 498,2 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,53 minutos.

[00724] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(2-hidróxi-2-metilpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (242 mg, 0,488 mmol) foi agitado em temperatura ambiente em ácido trifluoracético (3 mL) por 1,5 hora. O TFA foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-55% CH_3CN/água, 16CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado dom acetonitrila e seco sob vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida (200 mg, 87% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,14 minutos.

Exemplo 79



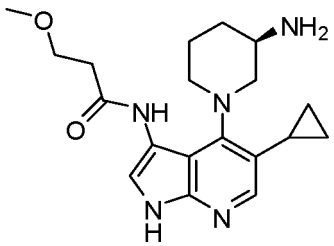
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00725] Etapa A: Ácido fenilborônico (28,4 mg, 0,233 mmol), tetrakis PS-paládio (88,2 mg, 0,00970 mmol, 0,10 mmol/1g) e carbonato de sódio 2N (194 µL, 0,388 mmol) foram adicionados a 1-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (100 mg, 0,194 mmol; Exemplo 1A, Etapa 1) em dioxano desgaseificado (1 mL). A reação foi aquecida até 150°C por 1 hora sob irradiação de micro-ondas. Ácido fenilborônico (28,4 mg, 0,233 mmol) e carbonato de sódio 2N (194 µL, 0,388 mmol) foram adicionados, e a reação foi aquecida até 150°C por 2 horas adicionais sob irradiação de micro-ondas e em seguida resfriada e filtrada. O filtrado foi diluído com DCM, seco com $MgSO_4$ e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-90% CH_3CN/água) para gerar (60 mg, 60% de rendimento) como um sólido.

[00726] Etapa B: 1-(3-(nicotinamida)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (60 mg, 0,12 mmol) em TFA (2 mL) foi agitado por 30 minutos. A reação foi então concentrada, e o resíduo líquido foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 12S, 0-45% CH_3CN/água com TFA 0,1%). O sólido resultante foi dissolvido em MeOH 10% em DCM (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A concentração gerou cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-3-il)nicotinamida como um sólido (24 mg, 39% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,25 minutos (Método 3).

Exemplo 80



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

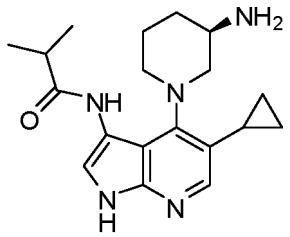
[00727] Etapa A: di-terc-Butil dicarbonato (422 mg, 1,93 mmol), trietilamina (674 µL, 4,83 mmol), e N,N-dimetilpiridin-4-amina (98,4 mg, 0,806 mmol) foram adicionados a uma solução de (R)-terc-Butil 1-(5-bromo-3-(3-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (800 mg, 1,61 mmol; Exemplo 54, Etapa B) em CH_2Cl_2 (15 mL). A mistura foi então agitada em temperatura ambiente. Após 18 horas, dicarbonato de di-terc-butila adicional (422 mg, 1,93 mmol) e trietilamina (674 µL, 4,83 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi então vertida em água, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2(2 X 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Biotage Flash 40S+, 40% EtOAc/hexano) para fornecer o 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(3-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (378 mg, 39% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 596,2, 598 (M+H)+.

[00728] Etapa B: Uma mistura de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(3-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridine-1-carboxilato de (R)-terc-Butila (370 mg, 0,620 mmol), ácido ciclopropilborônico (213 mg, 2,48 mmol), ciclo-hextriciclo-hexilfosfino (20,9 mg, 0,0744 mmol), K_3PO_4 (461 mg, 2,17 mmol), e diacetoxipaládio (13,9 mg, 0,0620 mmol) em tolueno/água (mistura 10:1, 9 mL) foi agitada a 80ºC por 22 horas. A mistura foi então diluída com EtOAc (60 mL) e água (10 mL) foi adicionada. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo oleoso foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20%-90% CH_3CN/água, 24 CV) para fornecer o 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(3-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (77 mg, 22% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 558(M+H)+.

[00729] Etapa C: Uma solução de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(3-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (70 mg, 0,13 mmol) em TFA puro foi agitada em temperatura ambiente por 50 minutos e concentrada a vácuo . O resíduo foi dissolvido em uma mistura de MeOH:CH_2Cl_2 (1:2, 1 mL) e HCl 2M em éter foi adicionado. A suspensão foi concentrada a vácuo e rinsada com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL) e triturada com CH_3CN (3 mL). O sólido resultante foi seco sob alto vácuo para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (15 mg, 33% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 81



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

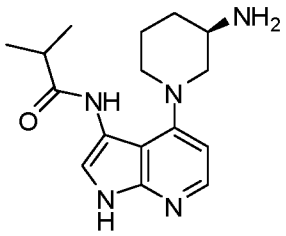
[00730] Etapa A: 1-(5-bromo-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,300 g, 0,624 mmol; Exemplo 15, Etapa B) foi colocado em DCM (8 mL). Boc_2O (0,150 g, 0,687 mmol) e trietilamina (0,261 mL, 1,87 mmol) foram adicionados, seguido pela adição de DMAP (0,0381 g, 0,312 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos adicionais, em seguida, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia (500:8 DCM:MeOH) para gerar 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,33 g, 91% de rendimento).

[00731] Etapa B: 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,340 g, 0,586 mmol), ácido ciclopropilborônico (0,201 g, 2,34 mmol), K_3PO_4 (0,435 g, 2,05 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,0131 g, 0,0586 mmol), e $P(Cy)_3$ (0,0197 g, 0,0703 mmol) foram colocados em 10:1 tolueno:água (volume total 4,4 mL) e desgaseificado sob argônio e, em seguida, aquecido a 80ºC por 18 horas. A reação foi então resfriada até

temperatura ambiente, vertida em água e extraída com DCM. A fração orgânica foi seca, filtrada e concentrada para gerar o produto bruto que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/H_2O) para gerar ambos 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,15 g, 47% de rendimento) e uma pequena quantidade de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridine-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,01 g, 3% de rendimento).

[00732] Etapa C: 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,150 g, 0,277 mmol) foi colocado em DCM (5 mL). TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O produto resultante foi dissolvido em DCM mínimo (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,085 g, 74% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

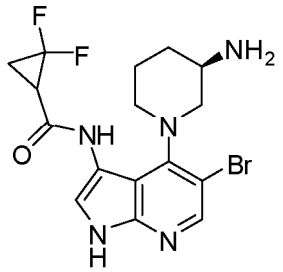
Exemplo 82



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

[00733] 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,010 g, 0,020 mmol; Exemplo 81, Etapa B) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% ACN em água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,002 g, 27% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* 302(M+H)+.

Exemplo 83



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

[00734] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmol; Exemplo 1, Etapa H), ácido 2,2-difluorciclopropanocarboxílico (212 mg, 1,74 mmol), e trietilamina (606

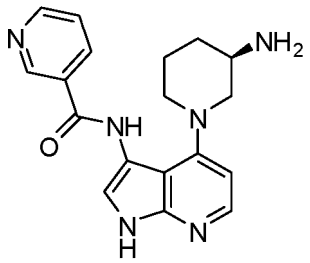
µL, 4,35 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) em temperatura ambiente foi tratada com BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. $LiOH.H_2O$ 2M (3 mL) foi então adicionado à mistura e agitada por 30 minutos. Água (10 mL) foi adicionada, e o sólido formado foi filtrado, lavado com água adicional (3 X 5 mL), e seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorciclopropanocarboxamida (158 mg, 54% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 334, 336 (M+H)+.

[00735] Etapa B: Um tubo selado foi carregado com N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,449 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (270 mg, 1,35 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (235 µL, 1,35 mmol) e n-BuOH (3 mL). Em seguida, N_2 foi borbulhado na mistura por 5 minutos. O tubo foi selado sob N_2 e agitado a 120ºC por 5 horas e em seguida a 130ºC por 48 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH_3CN/água, 23 CV) para gerar (3R)-1-(5-bromo-3-(2,2-difluorciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (81 mg, 35% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 514,1, 516,1 (M+H)+.

[00736] Etapa C: Uma solução de terc-Butil (3R)-1-(5-bromo-3-(2,2-difluorciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (80 mg, 0,16 mmol) em TFA puro (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo . O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-40% CH_3CN/água, 14 CV). O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução de HCl 2N em éter. O sólido resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorciclopropanocarboxamida (15 mg, 20% de rendimento) como um

sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 84

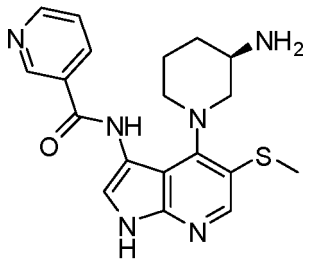


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00737] 1-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (125 mg, 0,243 mmol; Exemplo 1A, Etapa A) foi dissolvido em dioxano (20 mL) e resfriado até -78ºC. MeLi (455 µL, 0,728 mmol) foi lentamente adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos. n-Butil lítio (146 µL, 0,364 mmol) foi lentamente adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos a -78ºC. Cloreto de amônio saturado foi então adicionado, e a mistura foi extraída várias vezes com DCM. As camadas foram separadas, secas, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage Horizon, C18 25M+, 0-80% CH_3CN 10/água + 10mM de acetato de amônio e IPA1%). O produto foi dissolvido em TFA (2 mL), agitado por 30 minutos, concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage Horizon, C-18 12M+, 0-30% CH_3CN/água+0,1% TFA). O produto foi redissolvido em MeOH 10% em DCM (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A reação foi concentrada para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (18,5 mg, 17% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 0,43 minutos (Método 3).

Exemplo 85



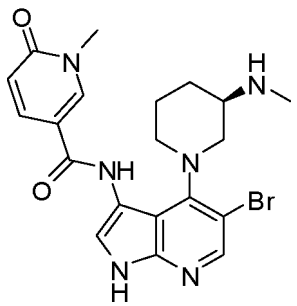
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00738] Etapa A: 1-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (150 mg, 0,291 mmol; Exemplo 1A, Etapa A) foi dissolvido em THF (20 mL) e resfriado até -78ºC. MeLi (546 µL, 0,873 mmol) foi lentamente adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos. n-Butil lítio (128 µL, 0,320 mmol) foi adicionado em seguida, e a reação foi agitada por 10 minutos adicionais, seguido pela adição de 1,2-dimetildissulfano (31,5 mg, 0,335 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e em seguida temperada com água. A reação foi extraída várias vezes com DCM. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-85% CH_3CN/água) para fornecer 50% de 1-(5-(metiltio)-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila puro, que foi usado sem outra purificação.

[00739] Etapa B: 1-(5-(metiltio)-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (80 mg, 0,16 mmol) foi colocado em TFA (2 mL) e agitado por 15 minutos. A reação foi então concentrada e dissolvida em MeOH 10% em DCM e, em seguida, lavada com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica

foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por LC de fase reversa. O produto foi então dissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionado a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A mistura de reação foi concentrada para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (18,7 mg, 17% de rendimento). ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,99 minutos (Método 3).

Exemplo 86



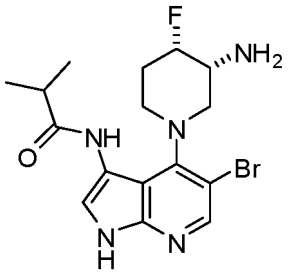
(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

[00740] Etapa A: Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida (0,26 g, 0,72 mmol; Exemplo 23, Etapa A), metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (0,46 g, 2,15 mmol) e DIEA (0,38 mL, 2,15 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi agitada a 143°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em THF (2 mL). Boc_2O (0,39 g, 1,79 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado, lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo foi purificado por cromatografia de fase

reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-90% CH_3CN/água, 30 CV) para gerar 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,072 g, 15%) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 659(M+H)+.

[00741] Etapa B: TFA (0,020 mL, 0,26 mmol) foi adicionado a 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (0,034 g, 0,052 mmol) em DCM (1 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida (25 mg, 91%) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 87

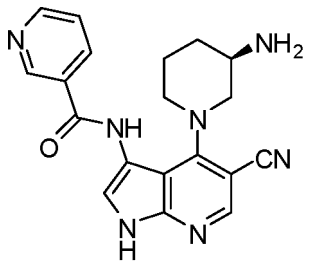


N-(4-(cis-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00742] Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,11 g, 0,37 mmol; Exemplo 15, Etapa A), benzil-cis-4-fluorpiperidin-3-ilcarbamato (0,19 g, 0,75 mmol; Exemplo F) e DIEA

(0,26 mL, 1,49 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi agitada a 155°C (banho) por 22 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH_3CN/água, 30 CV). O produto isolado foi dissolvido em DCM (3 mL) e TMS-I (0,16 mL, 1,12 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, água (10 mL) e éter (30 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi separada, basificada com carbonato de potássio 30% até um pH de cerca de 9 e extraído com DCM (2 X 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e concentradas a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM (3 mL) e HCl 2N em éter (2 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato de N-(4-(cis-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (36 mg, 21%) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 88



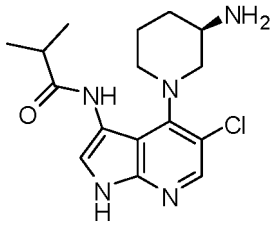
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

[00743] Etapa A: 1-(5-bromo-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (883 mg, 1,71 mmol; Exemplo 1A, Etapa A) foi dissolvido em DCM (8 mL). Boc_2O (411

mg, 1,88 mmol) e trietilamina (716 µL, 5,14 mmol) foram então adicionados, seguido pela adição de DMAP (105 mg, 0,857 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi então vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (0-3% MeOH em DCM) para gerar 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-Butila (903 mg, 85% de rendimento).

[00744] Etapa B: 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(nicotinamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato (R)-terc-butila (150 mg, 0,244 mmol), $Zn(CN)_2$ (19 mg, 0,158 mmol), pó de Zn (4 mg, 0,0585 mmol), Pd_2dba_3 (4,5 mg, 0,00487 mmol) e dppf (5,4 mg, 0,00975 mmol) foram colocados em DMA (5 mL) e aquecidos a 90°C por 24 horas. A reação foi então vertida em água (20 mL) e extraída com éter. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% água:ACN). O produto foi redissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionado lentamente a uma solução em agitação de HCl 2 M em éter (25 mL). A reação foi concentrada para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (24,8 mg, 22% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,78 minutos (Método 3).

Exemplo 89



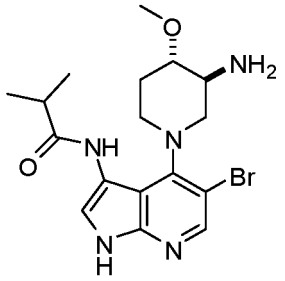
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00745] Etapa A: 1-(5-bromo-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,300 g, 0,624 mmol; Exemplo 15, Etapa B) foi colocado em THF (10 mL) e resfriado até -78ºC. MeLi (1,17 µL, 1,87 mmol) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos. Excesso de THF (10 mL) foi adicionado para ajudar a solubilidade. n-BuLi (0,525 mL, 1,31 mmol) foi então adicionado e agitado por 10 minutos adicionais, seguido pela adição de uma solução de hexacloroetano (0,296 g, 1,25 mmol) em THF (3 mL). A reação foi então agitada por 10 minutos adicionais a 0ºC, vertida em água e extraída em DCM. As frações orgânicas foram secas, filtradas e concentradas para gerar um óleo bruto que foi purificado por HPLC de fase reversa (50-75% ACN em água) para gerar o produto 1-(5-cloro-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,100 g, 36,7% de rendimento).

[00746] Etapa B: 1-(5-cloro-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,100 g, 0,229 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por HPLC de fase reversa (0-50% ACN em água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 90

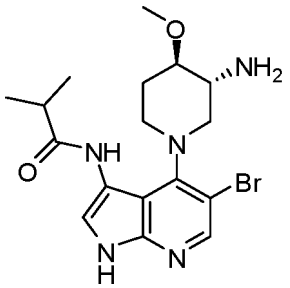


N-(4-(Trans-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00747] Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,18 g, 0,58 mmol; Exemplo 15, Etapa A), trans-4-metoxipiperidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (0,40 g, 1,75 mmol; Exemplo G) e DIEA (0,31 mL, 1,75 mmol) em álcool terc-amila (3 mL) foi agitada a 146°C (banho) por 22 horas. O solvente foi removido. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH_3CN/água, 30 CV). O produto isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato 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 um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

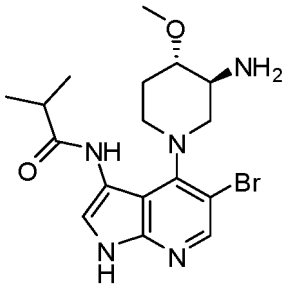
Exemplo 90A



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

[00748] Separação quiral do Exemplo 90: Quiral OD-H (20 mm X 250 mm); 70% hexano, 30% 1:1 etanol:metanol; velocidade de fluxo 15 mL/min. ^{1}H RMN (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)+. Excesso enantiomérico determinado por HPLC quiral (Chiral OD-H (4,6 mm X 250 mm); 70% hexano, 30% 1:1 etanol:metanol; velocidade de fluxo 0,8 mL/min), 96,2% ee.

Exemplo 90B

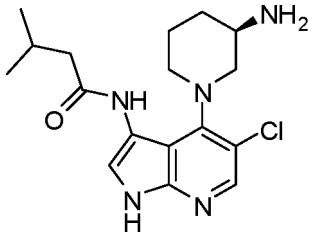


N-(4-((3S,4S)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00749] Separação quiral do Exemplo 90: Quiral OD-H (20 mm X 250 mm); 70% hexano, 30% 1:1 etanol:metanol; velocidade de fluxo 15 mL/min. ^{1}H RMN (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)+. Excesso enantiomérico determinado por HPLC quiral (Chiral OD-H (4,6 mm X 250 mm); 70% hexano, 30% 1:1 etanol:metanol; velocidade de fluxo 0,8 mL/min), 100% ee.

Exemplo 91



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

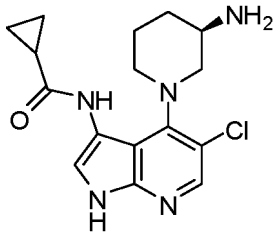
[00750] Etapa A: Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (1,6 g, 8,62 mmol; Exemplo 8, Etapa D), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (5,18 g, 25,9 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,51 mL, 25,9 mmol), e NMP (15,5 mL). Em seguida, N_2 foi borbulhado à mistura por 5 minutos e agitada a 120ºC sob atmosfera de N_2 por 16 horas para fornecer o 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila bruto. LCMS (APCI+) *m/z* 366,1(M+H)+.

[00751] Etapa B: Trietilamina (522 µL, 3,83 mmol) foi adicionado a uma alíquota de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 0,547 mmol) em NMP (3 mL) a 0ºC sob atmosfera de N_2. A mistura foi então tratada, sob gotejamento com cloreto de 3-metilbutanoil (231 mg, 1,91 mmol) e agitada a 0ºC. Após 1 hora, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (4 mL) e $LiOH.H_2O$ 2M (3 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi então diluída com CH_2Cl_2 adicional (50 mL) e lavada com água (3 X 10 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa

(Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% CH_3CN/água, 40 CV) para gerar 1-(5-cloro-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (130 mg, 53% de rendimento) como um sólido.

[00752] Etapa C: Uma solução de 1-(5-cloro-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (128 mg, 0,284 mmol) em TFA puro (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo oleoso foi evaporado a partir de CH_3CN (4 X 10 mL) para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (95 mg, 79% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 92



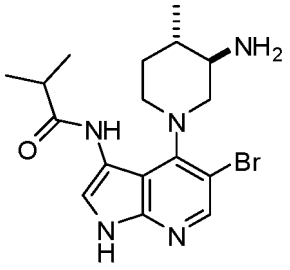
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

[00753] Etapa A: Trietilamina (1018 µL, 7,462 mmol) foi adicionada a uma alíquota de (R)- 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)terc-butila (390 mg, 1,066 mmol; Exemplo 91, Etapa A) em NMP (3 mL) a 0ºC sob atmosfera de N_2. A mistura foi tratada, sob gotejamento, com cloreto de ciclopropanocarbonil (580,4 µL, 6,396 mmol) e agitada a 0ºC por 1 hora.

A mistura foi então diluída com CH_2Cl_2 (4 mL). $LiOH.H_2O$ 2M (9 mL) foi adicionado, e a mistura foi deixada para em agitação por 24 horas. A mistura foi então diluída com MeOH/EtOAc 2% (100 mL) e lavada com água (4 X 20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% CH_3CN/água, 38 CV) para gerar 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R) terc- butila como um sólido.

[00754] Etapa B: Uma solução de 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)terc-butila (462 mg, 1,06 mmol) em TFA puro (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo oleoso obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL) e tratado com HCl 2M em éter (4 mL). O precipitado resultante foi evaporado a partir de CH_3CN (4 X 10 mL) para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (271 mg, 63% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

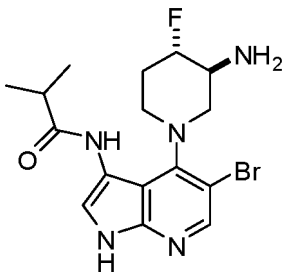
Exemplo 93



N-(4-(Trans-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00755] Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,20 g, 0,67 mmol; Exemplo 15, Etapa A), trans-4-metilpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,43 g, 2,00 mmol; Exemplo I) e DIEA (0,35 mL, 2,00 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi agitada a 146°C (banho) por 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH_3CN/água, 30 CV). O sólido isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-80% gradiente CH_3CN/água, 20 CV). O produto isolado foi dissolvido em MeOH (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato 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 um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 94

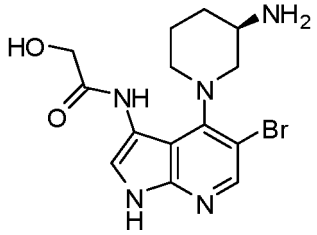


N-(4-(Trans-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00756] Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,10 g, 0,33 mmol; Exemplo 15, Etapa A), trans-4-

fluorpiperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,22 g, 1,00 mmol, Exemplo J) e DIEA (0,17 mL, 1,00 mmol) em n-BuOH (3 mL) foi agitada a 146°C (banho) por 40 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH_3CN/água, 20 CV). O sólido isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato de N-(4-(trans-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,017 g, 11%) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 95



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

[00757] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,600 g, 2,61 mmol; Exemplo 1, Etapa H), ácido 2-acetoxiacético (0,647 g, 5,48 mmol), BOP-Cl (1,39 g, 5,48 mmol), e trietilamina (1,82 mL, 13,0 mmol) foram colocados em DCM (10 mL) e agitados em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 2 horas, vertida em água e extraída com DCM.

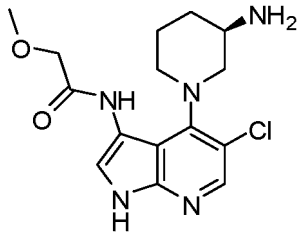
As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/água) para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, 53% de rendimento).

[00758] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-acetamida (0,200 g, 0,694 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,417 g, 2,08 mmol), e DIEA (0,363 mL, 2,08 mmol) foram colocados em n-BuOH (2 mL) e aquecidos a 140ºC por 18 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-75% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,220 g, 68% de rendimento).

[00759] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,220 g, 0,470 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente . TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH mínimo para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 96



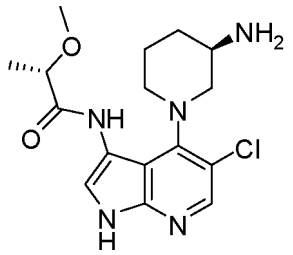
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

[00760] Etapa A: Uma solução de NMP (2 mL) de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,200 g, 0,547 mmol; Exemplo 91, Etapa A), cloreto de 2-metoxiacetil (0,302 mL, 3,28 mmol), e trietilamina (0,533 mL, 3,83 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 10 horas, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/água) para gerar 1-(5-cloro-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (0,185 g, 77% de rendimento).

[00761] Etapa B: 1-(5-cloro-3-(2-metoxiacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (0,185 g, 0,422 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido foi filtrado, lavado

com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 97



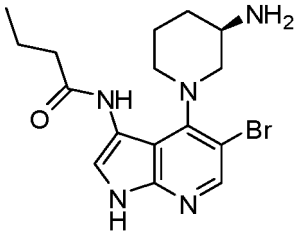
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

[00762] Etapa A: Uma solução de NMP (2 mL) de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,200 g, 0,547 mmol; Exemplo 91, Etapa A), ácido (S)-2-metoxipropanoico (0,310 mL, 3,28 mmol), BOP-Cl (0,835 g, 3,28 mmol) e trietilamina (0,533 mL, 3,83 mmol) foi agitada por 18 horas. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 10 horas, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/água) para gerar o produto (R)-1-(5-cloro-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,190 g, 77% de rendimento).

[00763] Etapa B: (R)-1-(5-cloro-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,190 g, 0,420 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura

ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 98



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

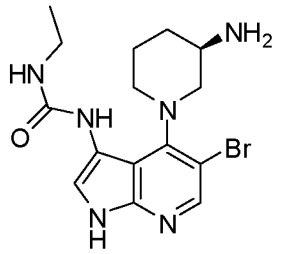
[00764] Etapa A: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (7,84 g, 39,12 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (5,06 g, 6,82 mL, 39,12 mmol) foram adicionados a uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (3,00 g, 13,04 mmol; Exemplo 1, Etapa H) em NMP (32 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120ºC em um banho de óleo sob atmosfera de nitrogênio por 18 horas. A mistura de reação bruta foi usada na Etapa seguinte. LCMS (APCI+) m/z 410 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,32 minutos.

[00765] Etapa B: Cloreto de Butirila (234 mg, 2,19 mmol) diclorometano anidro (0,5 mL) foi adicionado, sob gotejamento, a uma solução de 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-

ilcarbamato de (R)-terc-butila (150 mg, 0,366 mmol) e trietilamina (259 mg, 0,357 mL, 2,56 mmol) em NMP (0,900 mL) resfriada em um banho de gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com THF (10 mL), tratado com solução de LiOH aquosa 2N (3 mL), e agitada por 1 hora. O THF foi evaporado. O resíduo foi agitado com água (20 mL) e extraído com EtOAC (3 X 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH_3CN/água, 25 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-butiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (176 mg, 100% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 482,1, 382, 380 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,80 minutos.

[00766] Etapa C: 1-(5-bromo-3-butiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila(176 mg, 0,366 mmol) foi agitado em TFA (3 mL) em temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% CH_3CN/água, 16CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo para gerar (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida (110 mg, 66% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,38 minutos.

Exemplo 99



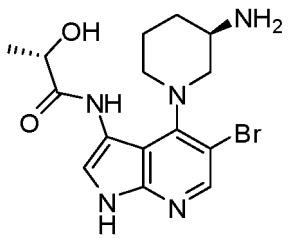
(R)-1-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-etilureia

[00767] Etapa A: 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,150 g, 0,366 mmol; Exemplo 98, Etapa A) foi colocado em 1:1 NMP:piridina (volume total 2 mL). Isocianatoetano (0,146 mL, 1,83 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e em seguida concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5:95 ACN em água) para 1-(5-bromo-3-(3-etilureído)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,130 g, 74% de rendimento).

[00768] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(3-etilureído)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,130 g, 0,270 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% ACN em água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-1-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-etilureia (0,100 g, 81,5% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 100



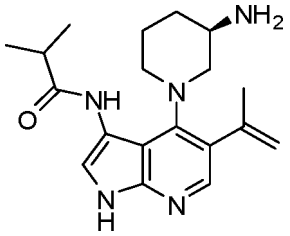
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida

[00769] Etapa A: 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,200 g, 0,487 mmol; Exemplo 98, Etapa A), ácido (S)-2-acetoxipropanoico (0,386 g, 2,92 mmol), BOP-Cl (0,745 g, 2,92 mmol), e trietilamina (0,679 mL, 4,87 mmol) foram colocados em DCM (6 mL) e agitados em temperatura ambiente por 18 horas. LiOH aquoso 3M (6 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 10 horas, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH_3CN/água) para gerar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-Butila (0,120 g, 51% de rendimento).

[00770] Etapa B: (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,120 g, 0,249 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e

adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar (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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 101



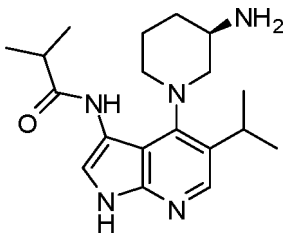
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00771] Etapa A: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 1,03 mmol), PS-paládio tetrakis (470 mg, 0,0517 mmol, 0,10 mmol/1g) e carbonato de sódio 2N (775 µL, 1,55 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (300 mg, 0,517 mmol; Exemplo 81, Etapa A) em dioxano desgaseificado (1 mL). A reação foi aquecida até 120°C por 1 hora sob irradiação de micro-ondas. 4,4,5,5-Tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 1,03 mmol) e carbonato de sódio 2N (775 µL, 1,55 mmol) foram adicionados, e a reação foi aquecida a 120°C por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi então resfriada e filtrada. O filtrado foi diluído com DCM e lavado com água. As camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de

fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-100% CH_3CN/água) para gerar 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridine-1-carboxilato de (R)-terc-butila (141 mg, 50% de rendimento) como um sólido.

[00772] Etapa B: 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato (R)-terc-Butila (20 mg, 0,0369 mmol) foi colocado em TFA (2 mL) e agitado por 30 minutos. A reação foi concentrada e re-dissolvida em MeOH 10% em DCM. Esta solução foi adicionada, sob gotejamento, a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A reação foi então concentrada e seca para fornecer cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,13 minutos (Método 3).

Exemplo 102

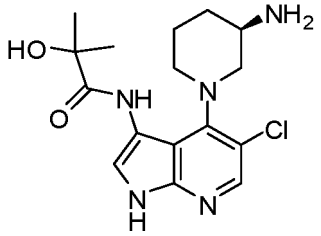


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00773] 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-isobutiramida-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (125 mg, 0,231 mmol; Exemplo 101, Etapa A), Pd/C (123 mg, 0,115 mmol), e etanol (5 mL) foram colocados sob pressão de

hidrogênio de cerca de 1 a 2 atm (balão) por 24 horas. 0,5 equivalente extra de Pd/C (61,5 mg, 0,058 mmol) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 16 horas adicionais. A mistura de reação foi filtrada e concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (Gilson, C-18, 0-95% CH_3CN/água com TFA 0,1%). O produto foi então dissolvido em MeOH 10% em DCM (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução de HCl 2M em éter. A reação foi concentrada para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (29,1 mg, 30% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,26 minutos (Método 3).

Exemplo 103



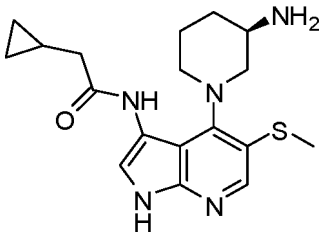
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida

[00774] Etapa A: Uma solução de acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ila (540 mg, 0,469 mL, 3,28 mmol) em diclorometano anidro (2 mL) foi adicionada, sob gotejamento, a uma solução de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 547 mmol; Exemplo 91, Etapa A) e trietilamina (387 mg, 0,533 mL, 3,83 mmol) em NMP (15 mL) e resfriada em uma banho de gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. THF (10 mL) foi adicionado. A mistura foi tratada com uma

solução aquosa LiOH 2N (10 mL) e agitada durante a noite. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAC (3 X 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-75% CH_3CN/água, 25 CV) para gerar 1-(5-cloro-3-(2-hidróxi-2-metilpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (221 mg, 89% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 452, 454 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,44 minutos.

[00775] Etapa B: 1-(5-cloro-3-(2-hidróxi-2-metilpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (221 mg, 0,489 mmol) foi agitado em ácido trifluoracético (3 mL) em temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55% CH_3CN/água, 25CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida (103 mg, 50% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,02 minutos.

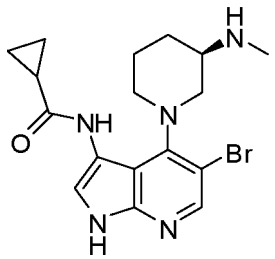
Exemplo 104



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

[00776] 1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (225 mg, 0,457 mmol; Exemplo 58, Etapa B) foi dissolvido em THF (25 mL) e resfriado até -78ºC. MeLi (1142 µL, 1,83 mmol) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos. n-Butil lítio (366 µL, 0,914 mmol) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos, e em seguida 1,2-dimetildissulfano (129 mg, 1,37 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e em seguida temperada com água. A mistura de reação foi extraída várias vezes com DCM. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Gilson, C-18, 0-95% CH_3CN/água com TFA 0,1%). O produto foi então dissolvido em MeOH 10% em DCM (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução de HCl 2M em éter. A reação foi concentrada para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (45 mg, 23% de rendimento). ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,19 minutos (Método 3).

Exemplo 105



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

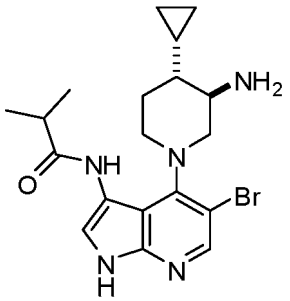
[00777] Etapa A: Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (1,00 g, 4,35 mmol; Exemplo 1, Etapa H), metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-Butila (1,86 g, 8,69 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,27 mL, 13,0 mmol), e NMP (10,8 mL). Nitrogênio foi borbulhado na mistura por 5 minutos. A reação foi agitada a 125ºC (banho de óleo) sob atmosfera positiva de nitrogênio por 20 horas para fornecer o 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila bruto.

[00778] Etapa B: Uma solução de 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (305 mg, 0,7188 mmol) em NMP (3 mL) foi resfriada até 0ºC e piridina (1,5 mL) foi adicionada. Em seguida, a mistura foi tratada, sob gotejamento, com cloreto de ciclopropanocarbonila (195,7 µL, 2,156 mmol) e agitada a 0ºC por 30 minutos. $LiOH.H_2O$ 2M (4 mL) foi então adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Após 48 horas, a mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água (3 X 20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% CH_3CN/água, 35 CV) para fornecer cloridrato de 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila(127 mg, 36% de rendimento) como

um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 492 (M+H)+.

[00779] Etapa C: Uma solução de 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (125 mg, 0,254 mmol) em TFA puro (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo oleoso foi dissolvido em CH_2Cl_2 e evaporado a partir de CH_3CN (5 mL) para gerar cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 76% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 106

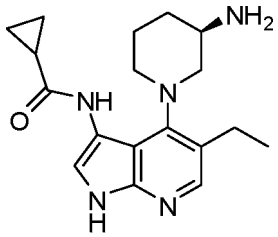


N-(4-(Trans-3-amino-4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00780] Uma mistura de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,20 g, 0,67 mmol; Exemplo 15, Etapa A), terc-butil-trans-4-ciclopropilpiperidin-3-ilcarbamato (0,48 g, 2,00 mmol; Exemplo K) e DIEA (0,35 mL, 2,00 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi agitada a 146°C (banho) por 20 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo. O resíduo foi

purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80% CH_3CN/água, 25 CV). O sólido isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato 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 um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 107



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

[00781] Etapa A: Dicarbonato de di-terc-Butila (150 mg, 0,687 mmol), DMAP (21 mg, 0,172 mmol) e trietilamina (174 mg, 0,239 mL, 1,72 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (274 mg, 0,573 mmol; Exemplo 29, Etapa B) em diclorometano anidro (6 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio por 2 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi recolhido em EtOAc, lavado com água (3 X 10 mL) e salmoura (3 X 10 mL), seco em $MgSO_4$ e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado

por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-95% dicarbonato de CH di-terc-Butil (150 mg, 0,687 mmol), DMAP (21 mg, 0,172 mmol) e trietilamina (174 mg, 0,239 mL, 1,72 mmol)CN/água, 25CV) para gerar 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-Butila (237 mg, 71% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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)+, Tempo de retenção = 4,53 minutos.

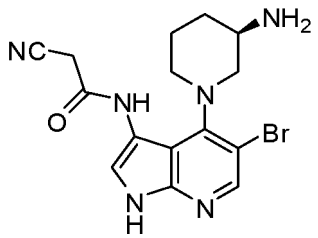
[00782] Etapa B: Uma solução de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil-amina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (200 mg, 0,346 mmol), trifluor(vinil)borato de potássio (60 mg, 0,449 mmol), $PdCl_2$(dppf) aducto de diclorometano (31 mg, 0,038 mmol) e trietilamina (39 mg, 0,053 mL, 0,38 mmol) em etanol (6 mL) foi aquecida a 100ºC sob nitrogênio por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80% CH_3CN/água, 25CV) para gerar 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-tutila (64 mg, 35% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 526 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,53 minutos.

[00783] Etapa C: Pd/C 10% (65 mg, 0,061 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (64 mg, 0,12 mmol) em etanol (6 mL). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) por 3,5

horas. A mistura foi filtrada por um leito de Celite® e lavada com metanol, e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% CH_3CN/água, 25CV) para gerar 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato (R)-terc-butila (29,4 mg, 46% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 528 (M+H)+, Tempo de retenção = 4,37 minutos.

[00784] Etapa D: 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila(29 mg, 0,056 mmol) foi agitado em temperatura ambiente em ácido trifluoracético (1,5 mL) por 1,5 hora. O ácido foi removido a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 (12M+) em uma unidade Biotage SP4 eluindo com gradiente de 2-50% CH_3CN/água (16CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob alto vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (22 mg, 98% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,28 minutos.

Exemplo 108



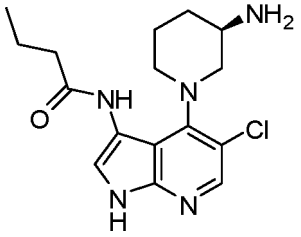
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-cianoacetamida

[00785] Etapa A: Ácido 2-cianoacético (0,332 g, 3,90 mmol), BOP-Cl (0,993 g, 3,90 mmol), e trietilamina (1,02 mL, 7,31 mmol) foram adicionados a uma solução NMP (2 mL) de 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,200 g, 0,487 mmol; Exemplo 98, Etapa A). A reação foi então agitada por 18 horas, em seguida vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-bromo-3-(2-cianoacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,06 g, 26% de rendimento).

[00786] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(2-cianoacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,050 g, 0,10 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^1H RMN

(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)+.

Exemplo 109



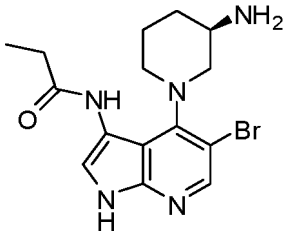
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida

[00787] Etapa A: Cloreto de butirila (350 mg, 3,28 mmol) em diclorometano anidro (0,5 mL) foram adicionados, sob gotejamento, a uma solução de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 0,547 mmol; Exemplo 91, Etapa A) e trietilamina (387 mg, 0,533 mL, 3,83 mmol) em NMP (1,0 mL) resfriada em um banho de gelo. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com THF (10 mL), tratada com solução de LiOH aquosa 2N (3 mL), e agitada por 1 hora. O THF foi evaporado, e o resíduo foi agitado com água (20 mL) e extraído com EtOAC (3 X 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH_3CN/água, 25 CV) para gerar 1-(3-butiramida-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (221 mg, 93% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 336,1, 436,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,75 minutos.

[00788] Etapa B: 1-(3-butiramida-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (221 mg, 0,507 mmol) foi agitado em TFA (3 mL) em temperatura ambiente por 1,5 hora. O

solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% CH_3CN/água, 16CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo para gerar (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)butiramida (153 mg, 74% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,38 minutos.

Exemplo 110



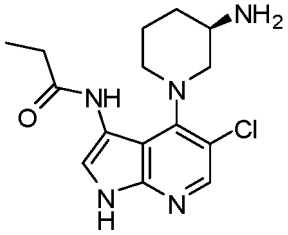
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

[00789] Etapa A: DCM (2 mL), piridina (0,5 mL) cloreto de propionila (0,180 g, 1,95 mmol) foram adicionados a 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,200 g, 0,487 mmol; Exemplo 98, Etapa A) em NMP (3 mL). A reação foi então agitada em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram então adicionados e a fração orgânica foi seca e concentrada para gerar o produto bruto. A purificação por HPLC de fase reversa (5-95% ACN em água) gerou o produto 1-(5-bromo-3-propionamida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de

(R)-terc-butila (0,120 g, 52,8% de rendimento).

[00790] Etapa B: 1-(5-bromo-3-propionamida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (0,150 g, 0,322 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por HPLC de fase reversa (0-50% ACN em água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 111



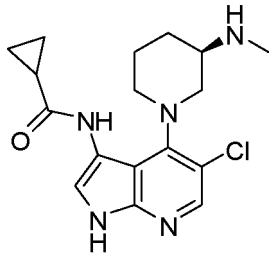
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

[00791] Etapa A: DCM (2 mL) e piridina (1 mL) foram adicionados a 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,3 g, 0,820 mmol; Exemplo 91, Etapa A) em NMP (2 mL), e em seguida, cloreto de propionila (0,228 g, 2,46 mmol) foi adicionado. A reação foi então agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, LiOH aquoso 3M (3 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram então

adicionados, e a fração orgânica foi seca, filtrada e concentrada. A purificação do produto bruto por HPLC de fase reversa (5-95% ACN em água) gerou o produto 1-(5-cloro-3-propionamida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,220 g, 63,6% de rendimento).

[00792] Etapa B: 1-(5-cloro-3-propionamida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,22 g, 0,521 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por HPLC de fase reversa (0-50% ACN em água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 112



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

[00793] Etapa A: 5-Cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,60 g, 3,2 mmol; Exemplo 8, Etapa D), metil(piperidin-3-il)carbamato

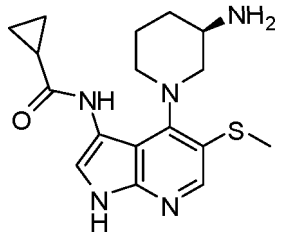
de (R)-terc-butila (2,1 g, 9,7 mmol) e DIEA (1,7 mL, 9,7 mmol, d 0,742) foram colocados em NMP (6 mL) e aquecidos a 120ºC por 20 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente, e solução de NMP bruto de 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila foi usada na Etapa seguinte sem outra purificação.

[00794] Etapa B: Piridina (1 mL) e cloreto de ciclopropanocarbonila (0,413 g, 3,95 mmol) foram adicionados a 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,300 g, 0,790 mmol) em NMP (2 mL), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram então adicionados, e a fração orgânica foi separada, seca, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,170 g, 48% de rendimento).

[00795] Etapa C: 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,150 g, 0,335 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,120 g, 85% de

rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 113

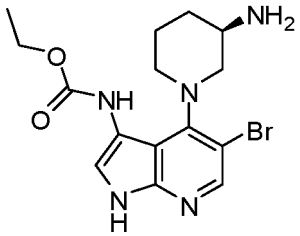


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

[00796] 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (820 mg, 1,71 mmol; Exemplo 15, Etapa B) foi dissolvido em THF (35 mL) e resfriado até -78ºC. MeLi (4285 µL, 6,86 mmol) foi lentamente adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos. n-Butil lítio (1714 µL, 4,29 mmol) foi lentamente adicionado, e a reação foi agitada por 1 minuto. 1,2-Dimetildissulfano (646 mg, 6,86 mmol) foi então adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e em seguida temperada com água. A fase aquosa foi extraída várias vezes com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida C-18 de fase reversa (Gilson prep LC, eluindo com gradiente 5-95 água:ACN com TFA 0,1% durante 20 minutos). O sólido resultante foi dissolvido em TFA (2 mL) e agitado por 20 minutos. A mistura de reação foi então concentrada e o resíduo dissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionada a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A concentração gerou cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (177 mg, 24,7% de rendimento) como um

sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,97 minutos (Método 3).

Exemplo 114



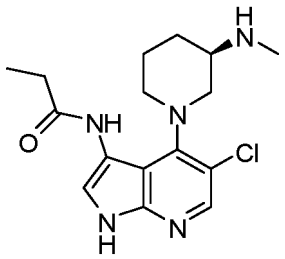
4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamato de (R)-Etila

[00797] Etapa A: 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,200 g, 0,487 mmol; Exemplo 98, Etapa A) e trietilamina (0,204 mL, 1,46 mmol) foram colocados em DCM (5 mL), seguido pela adição de dicarbonato de dietila (0,237 g, 1,46 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi então vertida em água e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-bromo-3-(etoxicarbonilamina)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,130 g, 55% de rendimento).

[00798] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(etoxicarbonilamina)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (0,120 g, 0,249 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-

18 12M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de 4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamato de (R)-etila (0,090 g, 79% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 115



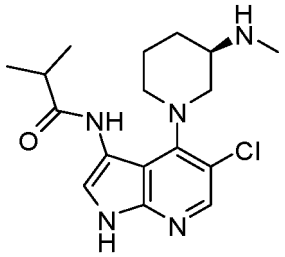
(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

[00799] Etapa A: 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,300 g, 0,790 mmol; Exemplo 112, Etapa A) em NMP (2 mL), piridina (1 mL) e cloreto de propionila (0,365 g, 3,95 mmol) foram agitados em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram então adicionados, e a fração orgânica foi separada, seca, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-95% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-cloro-3-propionamida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-Butila (0,160 g, 46% de rendimento).

[00800] Etapa B: 1-(5-cloro-3-propionamida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-

4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,180 g, 0,413 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida (0,150 g, 89% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 116



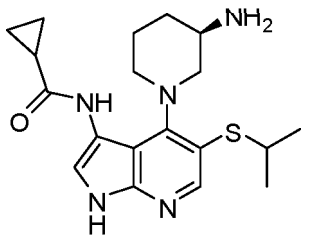
(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

[00801] Etapa A: Piridina (1 mL) e cloreto de isobutirila (0,421 g, 3,95 mmol) foram adicionados a 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil) carbamato de (R)-terc-butila (0,300 g, 0,790 mmol; Exemplo 112, Etapa A) em NMP (2 mL), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Água (10 mL) e DCM (10 mL) foram então adicionados, e a camada orgânica foi separada,

seca, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-cloro-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,180 g, 51% de rendimento).

[00802] Etapa B: 1-(5-cloro-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butila (0,180 g, 0,400 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,150 g, 89% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 117

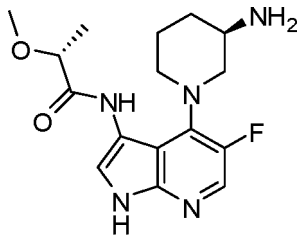


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(isopropiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

[00803] 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (150 mg, 0,314 mmol; Exemplo 29, Etapa B), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfino) (18,1 mg, 0,0314 mmol), Pd_2dba_3 (14,4 mg, 0,0157 mmol), propano-2-tiol (71,6 mg, 0,941 mmol), e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (109 µL, 0,627 mmol) foram colocados em dioxano (1 mL) e aquecidos a 150°C sob irradiação de micro-ondas por 2 horas. DCM e água foram então adicionados à mistura de reação. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com NaOH 1M. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água). O produto foi dissolvido em TFA (2 mL) e agitado por 15 minutos. A reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionada a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A reação foi concentrada para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(isopropiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (72 mg, 51% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,38 minutos (Método 3).

Exemplo 118



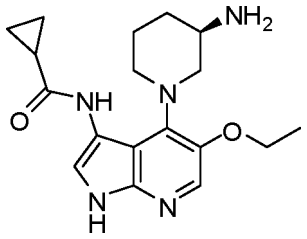
(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

[00804] Etapa A: TEA (0,82 mL, 5,91 mmol) foi adicionado a uma mistura de 4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 1,18 mmol; Exemplo 13, Etapa C), ácido (R)-2-metoxipropanoico (0,25 g, 2,37 mmol) e BOP-Cl (0,60 g, 2,37 mmol) em DCM (5 mL) em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, LiOH aquoso 2N (3 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e água (10 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio), e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:2) para gerar (R)-N-(4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,21 g, 70%) como um sólido.

[00805] Etapa B: Uma mistura de (R)-N-(4,5-diflúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,21 g, 0,82 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,33 g, 1,65 mmol) e DIEA (0,43 mL, 2,47 mmol) em n-BuOH (2 mL) foi agitada a 140°C (banho) por 12 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), seco (sulfato de sódio), e concentrado a vácuo . O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH_3CN/água, 25CV). O produto isolado foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e HCl 2N em éter (3 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado para gerar cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,31 g, 93%) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 119



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

[00806] Etapa A: sec-Butillítio (27 mL, 38 mmol; 1,4M em ciclo-hexano) foi adicionado, sob gotejamento, a 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 17 mmol; Exemplo 1, Etapa D) em THF (200 mL) a -78°C, e a reação foi agitada por 30 minutos. (1S)-(+)-(10-Canforsulfonil)oxaziridina (9,4 g, 41 mmol) em THF (40 mL) foi adicionado rapidamente, e a reação foi agitada a -78°C por 30 minutos. Uma solução de cloreto de amônio saturado (50 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi deixada para atingir a temperatura ambiente. Após uma hora, a fase aquosa foi extraída com AcOEt, seca em $MgSO_4$ e concentrada até um sólido, que foi triturado com éter. O sólido (maior parte do produto colateral cânfora) foi filtrado, e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 40M+, água/ACN 40/60->0/100, 12 CV) para gerar 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (2,6 g, 49 % de rendimento) como uma pasta.

[00807] Etapa B: Carbonato de potássio (3,49 g, 25,3 mmol) e bromoetano (1,10 g, 10,1 mmol) foram adicionados a 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (2,6 g, 8,43 mmol) em DMF (5 mL). A reação foi aquecida a 60°C em um tubo selado por 24 horas e em seguida, filtrada. Após a concentração, o filtrado foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, água/ACN, 90/10->10/90, 20CV) para gerar 5-etóxi-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(360 mg, 12% de rendimento) como um sólido.

[00808] Etapa C: Ácido nítrico frio fumegante (cerca de 0 até cerca de 5°C) (10 mL) foi adicionado a 5-etóxi-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (340 mg, 0,944 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 15 minutos e em seguida, gelo foi adicionado. O sólido resultante foi filtrado e seco para gerar 5-etóxi-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (165 mg, 78% de rendimento) como um sólido.

[00809] Etapa D: Cloreto de estanho (674 mg, 3,55 mmol) foi adicionado a 5-etóxi-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (160 mg, 0,711 mmol) em 6N HCl (5 mL) em cerca de 0 até cerca de 5°C, e em seguida a reação foi agitada a 0 até cerca de 5°C por 2 horas. A solução foi neutralizada pela adição de NaOH 6N e, em seguida, extraída com $CHCl_3$/IPA (3:1). As fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentradas para gerar 5-etóxi-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 86% de rendimento) como um sólido.

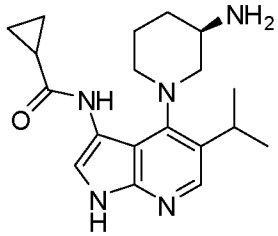
[00810] Etapa E: Cloreto de ciclopropanocarbonila (63,1 µL, 0,676 mmol) foi adicionado, sob gotejamento, a 5-etóxi-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 0,615 mmol) em piridina (5 mL) a 0°C. A reação foi agitada em cerca de 0 até cerca de 5ºC por 2 horas e em seguida concentrada até secagem. Água (10 mL) foi adicionada e extraída com $CHCl_3$/IPA (3:1). As fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentradas para gerar N-(5-etóxi-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 55% de rendimento) como um sólido.

[00811] Etapa F: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (205 mg, 1m0 mmol) foi adicionado a N-(5-etóxi-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,34 mmol) em n-butanol (2 mL). A reação foi aquecida a 160°C em por 24 horas um tubo selado. Após resfriamento e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, água/ACN 90/10->10/90, 30

CV) para gerar 1-(3-(ciclopropanocarboxamida)-5-etóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (39 mg) como um sólido.

[00812] Etapa G: TFA (3 mL) foi adicionado a 1-(3-(ciclopropanocarboxamida)-5-etóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (39 mg, 0,088 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente for 30 minutos. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e adicionado a uma solução de HCl 2N em éter. O sólido resultante foi coletado e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-etóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (28 mg, 93% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 120



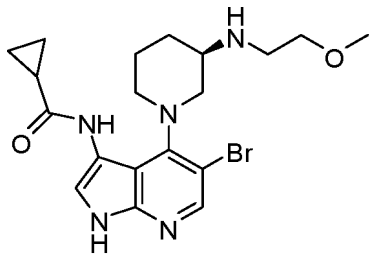
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

[00813] Etapa A: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (436 mg, 2,59 mmol), PS-tetrakis (trifenilfosfino) paládio (786 mg, 0,0864 mmol, 0,10 mmol/1 g) e carbonato de sódio 2N (1296 µL, 2,59 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-Butila (500 mg, 0,864 mmol; Exemplo 107, Etapa A) em dioxano desgaseificado (1 mL). A reação foi aquecida até 120°C por 1 hora sob irradiação de micro-ondas.

A reação foi então aquecida até 150ºC por 30 minutos. A reação foi filtrada e extraída com DCM. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (Gilson, C-18, 5-95% CH_3CN/água) para gerar (R)-terc-Butil 1-(3-(ciclopropanocarboxamida)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (236 mg, 62% de rendimento).

[00814] Etapa B: 1-(3-(ciclopropanocarboxamida)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (236 mg, 0,53 mmol), 2,2,2-trifluoracetato (290 mg, 0,524 mmol) e Pd/C 10% (558 mg, 0,524 mmol) foram colocados em etanol (10 mL). A reação foi então hidrogenada em cerca de 1 até cerca de 2 atm (balão) em temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi filtrada através de um plugue de celite e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Gilson, C-18, 5-95% CH_3CN/água). O produto foi então dissolvido em TFA e agitado por 15 minutos. A reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionada a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A reação foi purificada por cromatografia de fase reversa (Gilson, C-18, 0-60% CH_3CN/água). O produto foi então dissolvido em MeOH 10% em DCM e adicionado a uma solução em agitação de HCl 2M em éter. A reação foi concentrada para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (21 mg, 10% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,37 minutos (Método 3).

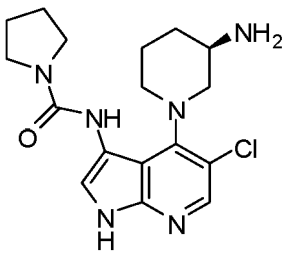
Exemplo 121



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

[00815] Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,100 g, 0,222 mmol; Exemplo 29, Etapa C), 1-bromo-2-metoxietano (0,0246 mL, 0,266 mmol), e DIEA (0,154 mL, 0,887 mmol, d 0,742) foram colocados em DMF (2 mL) e aquecidos até 80ºC por 18 horas. A reação foi então vertida em água e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-50% CH_3CN/água). O produto foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-metoxietilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,03 g, 30%). ^1H RMN (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)+.

Exemplo 122



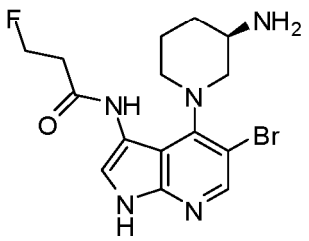
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxamida

[00816] Etapa A: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila(1619 mg, 8,08 mmol) foi adicionado a uma mistura de 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,69 mmol; Exemplo 8, Etapa D) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1408 µL, 8,08 mmol) em NMP (6,75 mL). N_2 foi borbulhado na mistura por 5 minutos, e a reação foi agitada a 120ºC sob N_2 por 24 horas. A mistura foi deixada para resfriar, foi diluída com 20% EtOAc/Et_2O (200 mL) e lavada com água (5 X 50 mL). A camada orgânica foi então seca em $MgSO_4$, filtrada, e concentrada a vácuo para fornecer 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila bruto. LCMS (APCI+) *m/z* 366 (M+H)+.

[00817] Etapa B: Di(1H-imidazol-1-il)metanona (2185 mg, 13,5 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila bruto (986 mg, 2,70 mmol) em THF (10 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Após 18 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com água (4 X 20 mL) e salmoura (1 X 20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH_3CN/água). O produto foi extraído da fase aquosa em EtOAc (3 X 50 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água (2 X 10 mL), secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas a vácuo para fornecer (R)-terc-Butil 1-(5-cloro-3-(pirrolidina-1-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (920 mg, 74% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 463,1 (M+H)+.

[00818] Etapa C: Uma solução de 1-(5-cloro-3-(pirrolidina-1-carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (130 mg, 0,281 mmol) em TFA puro (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e em seguida o TFA foi removido a vácuo. O resíduo oleoso resultante foi dissolvido em CH_3OH (5 mL) e evaporado a partir de CH_3CN (2 X 5 mL) para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxamida (112 mg, 91% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 123



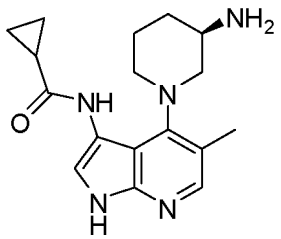
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorpropanamida

[00819] Etapa A: 1-(3-amina-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,280 g, 0,682 mmol; Exemplo 98, Etapa A), ácido 3-fluorpropanoico (0,314 g, 3,41 mmol), BOP-Cl (0,869 g, 3,41 mmol), e trietilamina (0,761 mL, 5,46 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitados por 1 hora. LiOH aquoso 3M (5 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 1 hora, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18

25M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar 1-(5-bromo-3-(3-fluorpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,050 g, 15% de rendimento).

[00820] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(3-fluorpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (50 mg, 0,103 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar o produto cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-flúor-propanamida (0,018 g, 38% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+.

Exemplo 124



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

[00821] Etapa A: Trietilamina (551 µL, 3,96 mmol) foi adicionada a uma suspensão de sal cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-

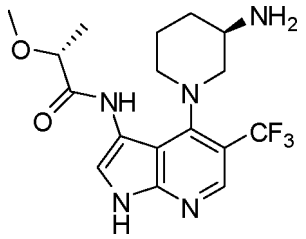
bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (357 mg, 0,791 mmol; Exemplo 29, Etapa C) em CH_2Cl_2 (15 mL) em temperatura ambiente. A solução resultante foi tratada com dicarbonato de di-terc-Butila (363 mg, 1,66 mmol), seguida por N,N-dimetilpiridin-4-amina (9,67 mg, 0,0791 mmol) e agitada em temperatura ambiente. Após 18 horas, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (100 mL) e lavada com água (3 X 20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (Biotage, 40S+, 20% EtOAc/hexano) para fornecer 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (173 mg, 38% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 578,1, 580,1 (M+H)+.

[00822] Etapa B: Uma solução de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (175 mg, 0,303 mmol) em dioxano (5 mL) em temperatura ambiente foi tratada com carbonato de potássio (107 mg, 0,771 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (31,5 mg, 0,0272 mmol), e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (34,2 mg, 0,272 mmol). N_2 foi borbulhado na mistura por 5 minutos, e a mistura foi agitada em refluxo 24 horas sob atmosfera de N_2. A mistura foi então diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água (1 X 5 mL). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 40-95% CH_3CN/água, 24 CV) para fornecer 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (86 mg, 55% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 514,1 (M+H)+.

[00823] Etapa C: TFA (3 mL) foi adicionado ao sólido 4-(3-(terc-butoxicarbonilamina)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamida)-5-

metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (70 mg, 0,14 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. TFA foi então removido a vácuo, e resíduo oleoso resultante foi dissolvido em MeOH (1 gota) e CH_2Cl_2 (2 mL). Esta solução foi tratada com HCl 2M em éter (3 mL). O precipitado formado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi evaporado a partir de CH_3CN (3 X 5 mL) e seco sob alto vácuo por 24 horas para fornecer cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (48 mg, 91% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 125



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

[00824] Etapa A: Trietilamina (430 mg, 0,592 mL, 4,25 mmol) foi lentamente adicionada a uma mistura de 4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,849 mmol; Exemplo 12, Etapa G), ácido (R)-2-metoxipropanoico (106 mg, 1,02 mmol) e cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (238 mg, 0,934 mmol) em diclorometano anidro (10 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo agitado em THF (5 mL) e tratado com água (20 mL). O sólido, que separou, foi coletado por

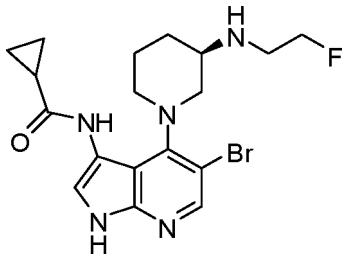
filtração e lavado com água, em seguida, seco sob vácuo para gerar (R)-N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (263 mg, 96% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,49 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 3,93 (q, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

[00825] Etapa B: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (456 mg, 2,28 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (294 mg, 0,396 mL, 2,28 mmol) foram adicionados a uma suspensão de (R)-N-(4-cloro-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (244 mg, 0,759 mmol) em n-BuOH (3 mL). A mistura resultante foi aquecida em um tubo selado sob atmosfera de nitrogênio a 160ºC por 24 horas. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAC (3 X 20 mL). A camada orgânica combinada foi seca em $MgSO_4$ e filtrada, e o filtrado foi concentrado até um óleo, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% CH_3CN/água, 25CV) para gerar (R)-1-(3-((R)-2-metoxipropanamida)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (151 mg, 41%) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 386,1, 486,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,85 minutos.

[00826] Etapa C: (R)-1-(3-((R)-2-Metoxipropanamida)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (152 mg, 0,292 mmol) foi agitado em ácido trifluoracético (3 mL) em temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-60% CH_3CN/água, 25CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo para gerar cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (76 mg, 53% de rendimento) como

um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,30 minutos.

Exemplo 126

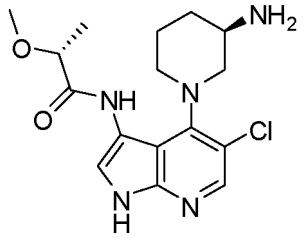


(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(2-fluoretilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

[00827] Cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,112 g, 0,248 mmol; Exemplo 29, Etapa C), 1-bromo-2-fluoretano (0,0222 mL, 0,298 mmol) e DIEA (0,173 mL, 0,993 mmol, d 0,742) foram colocados em DMF (2 mL) e aquecidos a 80°C por 36 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente, vertida em água e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 5-50% água:ACN). O produto foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-fluoretilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,018 g, 15% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

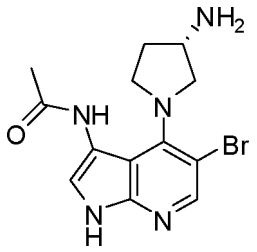
Exemplo 127



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

[00828] NMP (4 mL), DIEA (2,47 g, 19,1 mmol), ácido (R)-2-metoxipropanoico (1,42 g, 13,7 mmol), e BOP-Cl (3,48 g, 13,7 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-(3-amina-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila bruto (1,00 g, 2,73 mmol; Exemplo 91, Etapa A) em NMP (3,3 mL). A reação foi agitada por 30 minutos. LiOH 3M (25 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Água e DCM foram adicionados à mistura de reação e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 40M+, 5-95% água:ACN) para fornecer cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,28 minutos (Método 3).

Exemplo 128



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

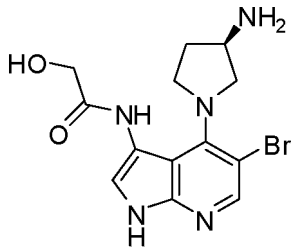
[00829] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (750 mg, 3,26 mmol; Exemplo 1, Etapa H), TEA (1363 µL, 9,78 mmol), e Ac_2O (646 µL, 6,85 mmol) foram colocados em THF (15 mL) em temperatura ambiente e agitados por 30 minutos. A reação foi então filtrada e o produto sólido foi seco para fornecer N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (595 mg, 2,19 mmol, 67% de rendimento).

[00830] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (0,190 g, 0,698 mmol), DIEA (0,365 mL, 2,10 mmol), e pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,390 g, 2,10 mmol) foram colocados em n-BuOH (2 mL) e aquecidos a 135ºC por 8 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (500:18 DCM:MeOH) para gerar 1-(3-acetamida-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-Butila (0,240 g, 78% de rendimento).

[00831] Etapa C: 1-(3-acetamida-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,250 g, 0,570 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% água:ACN). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a

uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (S)-N-(4-(3-aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (0,21 g, 90% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 129



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

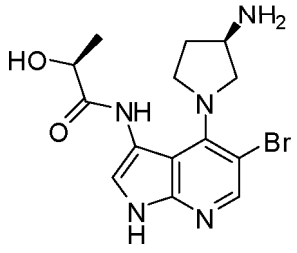
[00832] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,600 g, 2,61 mmol; Exemplo 1, Etapa H), ácido 2-acetoxiacético (0,647 g, 5,48 mmol), BOP-Cl (1,39 g, 5,48 mmol), e trietilamina (1,82 mL, 13,0 mmol) foram colocados em DCM (10 mL) e agitados em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 2 horas, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, 53% de rendimento).

[00833] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,200 g, 0,694 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,388 g, 2,08 mmol), e DIEA (0,121 mL, 0,694 mmol, d 0,742) foram colocados em n-BuOH e aquecidos a 135ºC por 8 horas. A reação

foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-75% CH_3CN/água) para gerar o produto 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,150 g, 48% de rendimento).

[00834] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,150 g, 0,330 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,120 g, 85% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H0, 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)+.

Exemplo 130



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

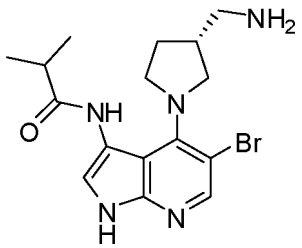
[00835] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,350 g, 1,52 mmol; Exemplo 1, Etapa H), ácido (S)-2-acetoxipropanoico (0,422 g, 3,20 mmol), BOP-Cl (0,813 g, 3,20 mmol), e trietilamina (1,06 mL, 7,61 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitado por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 1 hora e em seguida vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-60% CH_3CN/água) para gerar (S)-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida (0,040 g, 9% de rendimento).

[00836] Etapa B: (S)-N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropanamida (0,040 g, 0,13 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,074 g, 0,40 mmol) e DIEA (0,069 mL, 0,40 mmol, d 0,742) foram colocados em n-BuOH (1 mL) e aquecidos a 135ºC por 8 horas. A reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-60% CH_3CN/água) para gerar o produto (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato (0,040 g, 65% de rendimento).

[00837] Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,040 g, 0,085 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido

resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato 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 rendimento). ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 131



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

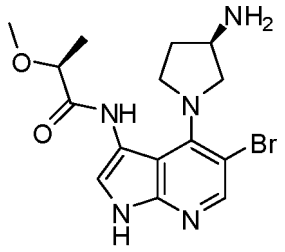
[00838] Etapa A: Uma solução de cloreto de isobutila (500 mg, 0,492 mL, 4,695 mmol) em diclorometano anidro (2 mL) foi adicionada, sob gotejamento, a uma solução de 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (900 mg, 3,912 mmol; Exemplo 1, Etapa H) e trietilamina (1,78 g, 2,73 mL, 19,56 mmol) em diclorometano anidro (30 mL) resfriado em um banho de gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com THF (30 mL), tratado com solução de LiOH aquosa 2N (8 mL), e agitado por 2 hora. O solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi agitado em água (30 mL). O sólido, que separou, foi coletado por filtração, lavado com água e diclorometano (10 mL) e seco sob vácuo para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (778,5 mg, 66% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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+)+, Tempo

de retenção = 2,80 minutos.

[00839] Etapa B: pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de (S)-terc-Butila (505 mg, 2,52 mmol) foi adicionado a uma suspensão de N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (252 mg, 0,84 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (326 mg, 0,439 mL, 2,52 mmol) em n-BuOH (2,5 mL). A mistura resultante foi aquecida em um tubo selado sob atmosfera de nitrogênio a 160ºC por 18 horas. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAC (3 X 20 mL). A camada orgânica combinada foi seca em $MgSO_4$ e filtrada, e o filtrado foi concentrado até um óleo, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-85% CH_3CN/água, 25CV) para gerar (1-(5-bromo-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (R)-terc-butila (245 mg, 61% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 480,1, 482,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 3,66 minutos.

[00840] Etapa C: (1-(5-bromo-3-isobutiramida-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (R)-terc-butila (245 mg, 0,510 mmol) foi agitada em TFA (3 mL) em temperatura ambiente for 1,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55% CH_3CN/água, 25CV). O produto isolado foi recolhido em um volume mínimo de metanol e adicionado a uma solução em agitação de HCl-Et_2O 2N. O sal formado foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob vácuo gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (128 mg, 55% de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,11 minutos.

Exemplo 132A



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

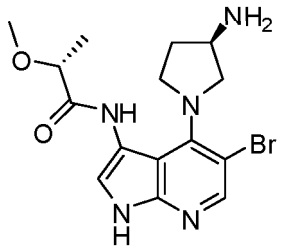
[00841] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,5 g, 2,17 mmol; Exemplo 1, Etapa H), (S)-2-metoxipropanamida (0,471 g, 4,56 mmol), BOP-Cl (1,16 g, 4,56 mmol), e trietilamina (1,51 mL, 10,9 mmol) foram colocados em DCM (10 mL) e agitados por 18 horas em temperatura ambiente, em seguida, vertido em água, e extraído com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH_3CN/água) para gerar (S)-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 87% de rendimento).

[00842] Etapa B: (S)-N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 1,9 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (1,1 g, 5,7 mmol), e DIEA (0,99 mL, 5,7 mmol) foram colocados em n-BuOH (4 mL) e aquecidos a 135ºC por 12 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, concentrada e purificada por cromatografia de sílica-gel (500:15 DCM:MeOH) para gerar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,55 g, 60% de rendimento).

[00843] Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,41 g, 0,85 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura

ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,35 g, 90% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 132B



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

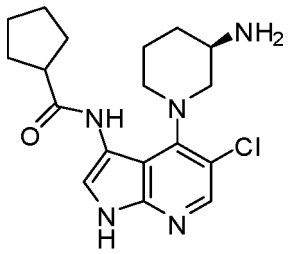
[00844] Etapa A: 5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (0,5 g, 2,17 mmol; Exemplo 1, Etapa H), ácido (R)-2-metoxipropanoico (0,475 g, 4,56 mmol), BOP-Cl (1,16 g, 4,56 mmol), e trietilamina (1,51 mL, 10,9 mmol) foram colocados em DCM (5 mL) e agitados em temperatura ambiente por 1 hora. LiOH aquoso 3M (3 mL) foi então adicionado. A reação foi agitada por 10 minutos, vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de sílica-gel (500:15 DCM:MeOH) para gerar (R)-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-

metoxipropanamida.

[00845] Etapa B: (R)-N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 1,9 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (1,1 g, 5,7 mmol), e DIEA (0,99 mL, 5,7 mmol, d 0,742) foram colocados em n-BuOH (4 mL) e aquecidos a 135ºC por 12 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, concentrada e purificada por cromatografia de sílica-gel (500:15 DCM:MeOH) para gerar (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila(0,56 g, 61% de rendimento).

[00846] Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-((R)-2-metoxipropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,150 g, 0,311 mmol) foi colocado em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. TFA (1 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até secagem. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia de fase reversa (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50%% CH_3CN/água). O produto resultante foi em seguida dissolvido em DCM mínimo (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionado a uma solução em agitação de HCl 1M em éter. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,110 g, 78% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 133



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

[00847] Etapa A: 5-Cloro-4-flúor-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,00 g, 4,6 mmol) e platina-0,5% Fe (0,452 g, 0,06 mmol) foram suspendidos em THF (12,4 mL) com IPA (6,2 mL). A mistura foi hidrogenada em 20 psi por 20 horas, e em seguida, o catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado até secagem, e 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (923 mg, 107% de rendimento) foi isolado como um sólido.

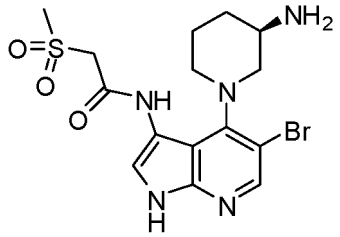
[00848] Etapa B: N-Etil-N-isopropilpropan-2-amina (279 mg, 2,16 mmol) seguido por cloreto de ciclopentanocarbonil (143 mg, 1,08 mmol) foram adicionados, sob gotejamento, a 5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,08 mmol) em THF (10 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0ºC por 1 hora e em seguida concentrada até secagem. O resíduo foi triturado em água e em seguida filtrado. O sólido foi lavado com ACN e seco sob vácuo para fornecer N-(5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (186 mg, 61% de rendimento) como um sólido.

[00849] Etapa C: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila(192 mg, 0,96 mmol) foi adicionado a N-(5-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (90 mg, 0,32 mmol) em s-BuOH (2 mL), e a mistura de reação foi aquecida a 130°C por 30 horas em um tubo selado. Após resfriamento, a reação foi concentrada até secagem, dissolvida em AcOEt (10 mL) e lavada com ácido cítrico aquoso 10% e salmoura. A fase aquosa foi diluída com hexanos (10 mL) e passada por um pequeno plugue de sílica-gel. A sílica-gel foi rinsada com AcOEt/hexanos (1/1, 100 mL) e as fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo. O sólido resultante foi cristalizado a partir de AcOEt para gerar 1-(5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (85

mg, 58% de rendimento) como um sólido.

[00850] Etapa D: 1-(5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (80 mg, 0,17 mmol) foi agitado em HCl 4N em IPA (5 mL) em cerca de 30-40°C por 24 horas. A reação foi concentrada até secagem para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (72 mg, 115% de rendimento) como um sólido.

Exemplo 134



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

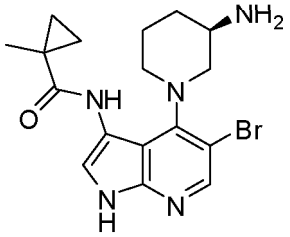
[00851] Etapa A: Ácido 2-(Metilsulfonil)acético (601 mg, 4,35 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmol) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol) em DCM (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso 2N (50 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi rinsado com DCM e água. Após secagem, N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida (503 mg, 66,1% de rendimento) foi obtido como um sólido.

[00852] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil) acetamida (300 mg, 0,857 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (515 mg, 2,57 mmol) em s-BuOH (5 mL) foram aquecidos até 135°C em um tubo selado por 24 horas. Após resfriamento, o resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 80/20->0/100, 30 CV) para gerar

(R)-terc-Butil 1-(5-bromo-3-(2-(metilsulfonil)acetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (306 mg, 67,3% de rendimento) como um sólido.

[00853] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(2-(metilsulfonil)acetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-Butila (300 mg, 0,566 mmol) foi dissolvido em TFA (10 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concentrada até secagem, dissolvida em MeOH (4 mL), e em seguida, adicionada a uma solução de HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 135



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

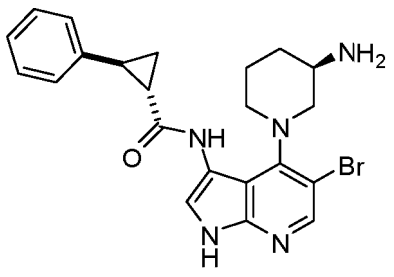
[00854] Etapa A: Ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (435 mg, 4,35 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (553 mg, 2,17 mmol) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol) em DCM (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso 2N (50 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi rinsado com DCM e água. Após secagem, N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-

metilciclopropanocarboxamida (464 mg, 68,4% de rendimento) foi obtido como um sólido.

[00855] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclo-propanocarboxamida (464 mg, 1,49 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (298 mg, 1,49 mmol) em s-BuOH (5 mL) foram aquecidos a 135°C em um tubo selado por 24 horas. Após resfriamento, o resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 80/20->0/100, 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(1-metilciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (382 mg, 52,2% de rendimento) como um sólido.

[00856] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(1-metilciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (380 mg, 0,772 mmol) foi dissolvido em TFA (10 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concentrada até secagem, dissolvida em MeOH (4 mL), e em seguida, adicionada a uma solução de HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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).

Exemplo 136



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

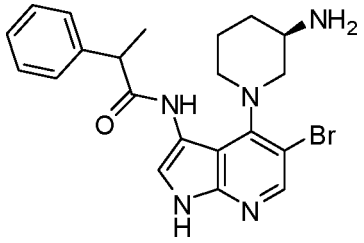
[00857] Etapa A: Ácido trans-2-fenilciclopropanocarboxílico (705 mg, 4,35 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmol) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol) em DCM (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso 2N (50 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi rinsado com DCM e água. Após secagem, trans-N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (503 mg, 61,8% de rendimento) foi obtido como um sólido.

[00858] Etapa B: trans-N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenil-ciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,34 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (1338 mg, 6,68 mmol) em s-BuOH (5 mL) foram aquecidos a 135°C em um tubo selado por 24 horas. Após resfriamento, o resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 80/20->0/100, 30 CV) para gerar (R)-1-(5-bromo-3-(trans-2-fenilciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila(359 mg, 48,5% de rendimento) como um sólido.

[00859] Etapa C: (R)-1-(5-bromo-3-(trans-2-fenilciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (350 mg, 0,631 mmol) dissolvido em TFA (10 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concentrada até secagem, dissolvida em MeOH (4 mL), e em seguida, adicionada a uma solução de HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um

sólido (mistura de diastereoisômeros). ^{1}H RMN (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).

Exemplo 137



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

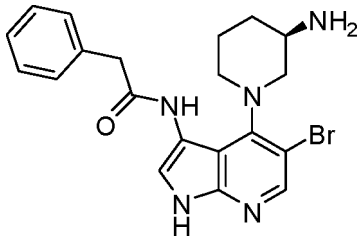
[00860] Etapa A: Ácido 2-fenilpropanoico (653 mg, 4,35 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmol) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol) em DCM (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso 2N (50 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi rinsado com DCM e água. Após secagem, N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida (384 mg, 48,8% de rendimento) foi obtido como um sólido.

[00861] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenil-propanamida (170 mg, 0,469 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (282 mg, 1,41 mmol) em s-BuOH (5 mL) foram aquecidos a 135°C em um tubo selado por 24 horas. Após resfriamento, o resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 80/20->0/100, 30 CV) para gerar (3R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilpropanamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (142 mg, 55,8% de rendimento) como um sólido.

[00862] Etapa C: (3R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilpropanamida)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (140 mg, 0,258 mmol) foi dissolvido em TFA (10 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concentrada até secagem, dissolvida em MeOH (4 mL), e em seguida, adicionada a uma solução de HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato 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 rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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).

Exemplo 138



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

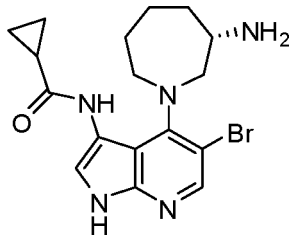
[00863] Etapa A: Ácido 2-fenilacético (592 mg, 4,35 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmol) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmol) foram adicionados a 5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol) em DCM (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso 2N (50 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi rinsado com DCM e água. Após secagem, N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (606 mg, 80,1% de rendimento) foi obtido como um sólido.

[00864] Etapa B: N-(5-Bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (300 mg, 0,86 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (518 mg, 2,58 mmol) em s-BuOH (5 mL) foram aquecidos a

135°C em um tubo selado por 24 horas. Após resfriamento, o resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 80/20->0/100, 30 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(2-fenilacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (320 mg, 70% de rendimento) como um sólido.

[00865] Etapa C: 1-(5-bromo-3-(2-fenilacetamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (310 mg, 0,587 mmol) foi dissolvido em TFA (10 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concentrada até secagem, dissolvida em MeOH (4 mL), e em seguida, adicionada a uma solução de HCl 2N em éter. O precipitado resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (280 mg, 111% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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).

Exemplo 139



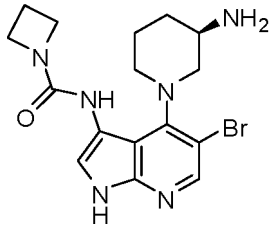
(S)-N-(4-(3-aminaazepan-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

[00866] Etapa A: azepan-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila (431 mg, 2,01 mmol; comercialmente disponível ou Moon, Sung-Hwan, *et al.* "An Efficient Conversion of Chiral α-Amino Acids to Enantiomerically Pure 3-Amine Cyclic Amines." Synthetic Communications. Vol. 28, No. 21 (1998): pp. 3919-3926) foi adicionado a N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,671 mmol)

em n-BuOH (3 mL), e a reação foi aquecida por 18 horas até 160°C em um tubo selado. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia (SP4, 25M, água/ACN 100/0->0/100, 40 CV) para gerar 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azepan-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila (30 mg, 9% de rendimento) como um sólido.

[00867] Etapa B: 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)azepan-3-ilcarbamato de (S)-terc-butila (30 mg, 0,061 mmol) foi agitado em TFA (5 mL) por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e em seguida adicionada, sob gotejamento, uma solução de HCl 2N em éter. O sólido resultante foi coletado e seco para gerar cloridrato de (S)-N-(4-(3-aminaazepan-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (16 mg, 67% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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).

Exemplo 140



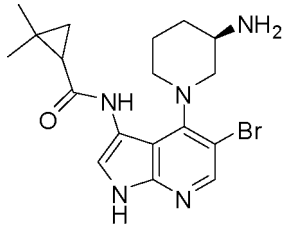
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)azetidina-1-carboxamida

[00868] Etapa A: Di(1H-imidazol-1-il)metanona (3,2 g, 19 mmol) foi adicionada a 1-(3-amina-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (2,0 g, 4,9 mmol; Exemplo 98, Etapa A) em THF (100 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A solução de reação foi usada como é. Azetidina (113 mg, 1,98 mmol) foi adicionada a 1-(5-bromo-3-(1H-imidazol-1-

carboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 0,397 mmol) em THF (20 mL), e a reação foi agitada por 18 horas. A reação foi concentrada até secagem e em seguida purificada por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 90/10->0/100, 30 CV) para gerar 1-(3-(azetidina-1-carboxamida)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (90 mg, 46,0% de rendimento) como um sólido.

[00869] Etapa B: 1-(3-(azetidina-1-carboxamida)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (74 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em TFA (3 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e adicionado a uma solução de HCl 2N em éter. O sólido resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)azetidina-1-carboxamida (43 mg, 73% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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)+.

Exemplo 141



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

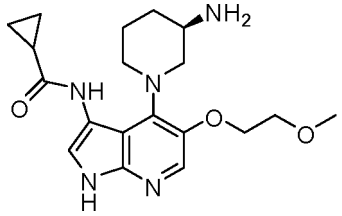
[00870] Etapa A: Ácido 2,2-Dimetilciclopropanocarboxílico (0,992 g, 8,69 mmol), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (2,21 g, 8,69 mmol) e trietilamina (2,20 g, 21,7 mmol) foram adicionados a 5-bromo-

4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (1 g, 4,35 mmol) em DCM (100 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, Na_2CO_3 aquoso 2N foi adicionado. A mistura foi filtrada, e o sólido rinsado com água e seco para gerar N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (672 mg, 47,4% de rendimento) como um sólido.

[00871] Etapa B: N-(5-bromo-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclo-propanocarboxamida (500 mg, 1,53 mmol) e piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (921 mg, 4,60 mmol) em s-BuOH (10 mL) foram agitados a 130°C por 18 horas. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 90/10->0/100, 30 CV) para gerar (1R)-3-(5-bromo-3-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (360 mg, 46,5% de rendimento) como um sólido.

[00872] Etapa C: (1R)-3-(5-bromo-3-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamida)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (341 mg, 0,675 mmol) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em MeOH (2 mL) e adicionado, sob gotejamento, a uma solução de HCl 2N em éter. O sólido resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato de N-(4-((3R)-3-aminaciclo-hexil)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (237 mg, 86,7% de rendimento) como um sólido (mistura 1/1 de diastrereoisômeros). ^{1}H RMN (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).

Exemplo 142



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

[00873] Etapa A: 1-Bromo-2-metoxietano (0,586 g, 4,21 mmol) e carbonato de potássio (1,16 g, 8,43 mmol) a 4-flúor-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (1,3 g, 4,21 mmol; Exemplo 119, Etapa A) em DMF (13 mL). A reação foi aquecida a 65°C em um tubo selado por 18 horas, resfriada e em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN, 90/100->0/100, 30 CV) para gerar 4-flúor-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (440 mg, 49,7% de rendimento) como um óleo.

[00874] Etapa B: 4-Flúor-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (440 mg, 2,09 mmol) foi adicionado a HNO_3 fumegante (4 mL) a 0-5°C, e a reação foi agitada por 15 minutos. Gelo foi adicionado, e o sólido resultante foi filtrado e seco para gerar 4-flúor-5-(2-metoxietóxi)-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (360 mg, 67% de rendimento) como um sólido.

[00875] Etapa C: $SnCl_2$ (1337 mg, 7,05 mmol) foi adicionado a 4-flúor-5-(2-metoxietóxi)-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (360 mg, 1,41 mmol) em 6N HCl (10 mL) a 0-5°C, e a reação foi agitada a 0-5°C por 1 hora. A solução foi neutralizada pela adição de NaOH 6N e, em seguida, extraída com $CHCl_3$/IPA 3:1. As fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentradas para gerar 4-flúor-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 95% de rendimento) como um óleo.

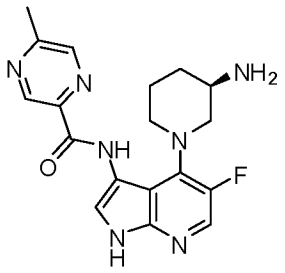
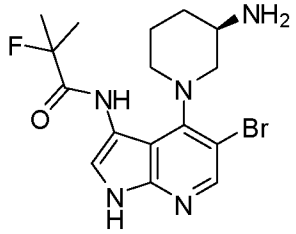
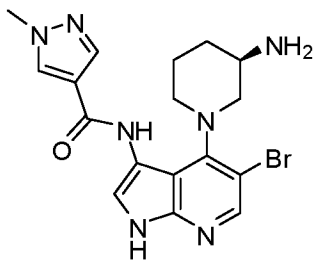
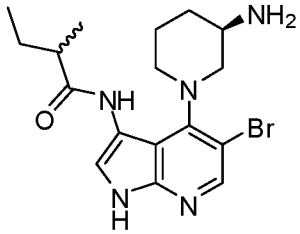
[00876] Etapa D: piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (307 mg, 1,53 mmol) foi adicionado a N-(4-flúor-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-

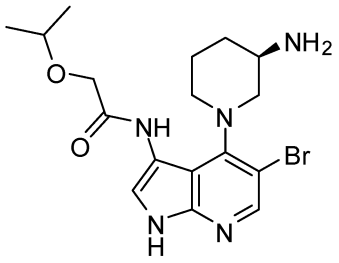
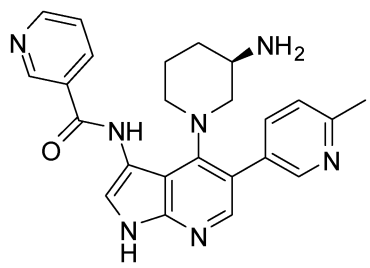
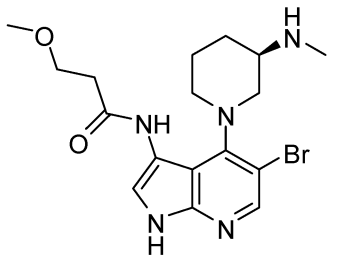
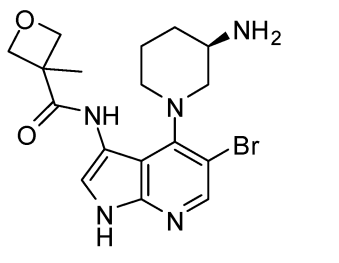
b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,511 mmol) em s-BuOH (3 mL), e a reação foi agitada a 150°C por 24 horas em um tubo selado. Após resfriamento e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa (SP4, 25M, água/ACN 90/10->0/100, 30 CV) para gerar 1-(3-(ciclopropanocarboxamida)-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (113 mg, 46,7% de rendimento) como um sólido.

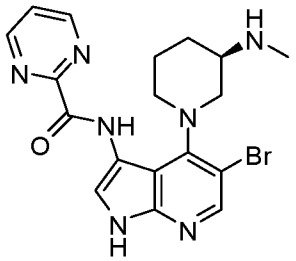
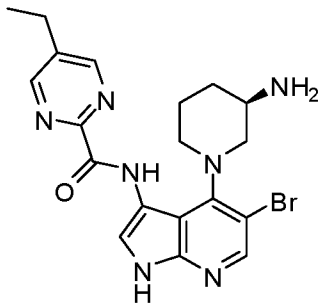
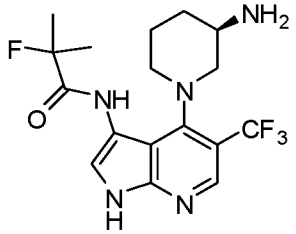
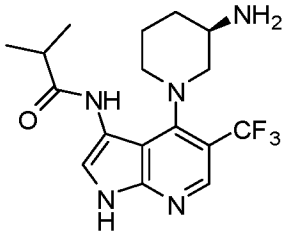
[00877] Etapa E: 1-(3-(ciclopropanocarboxamida)-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (0,110 g, 0,232 mmol) foi dissolvido em 5N HCl (2,32 mL, 11,6 mmol) em IPA e agitado em temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi concentrada até secagem, suspendida em acetonitrila (5 mL) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O precipitado resultante foi filtrado e seco para gerar cloridrato de (R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(2-metoxietóxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,094 g, 90,7% de rendimento) como um sólido. ^{1}H RMN (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).

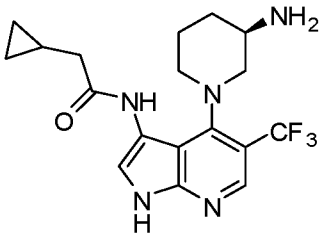
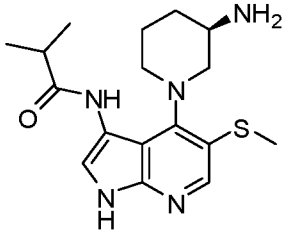
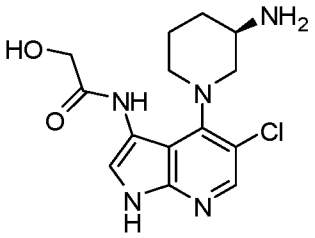
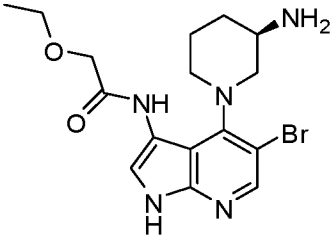
[00878] Exemplos 143-184 apresentados na Tabela 1 também podem ser feitos de acordo com os Métodos descritos acima.

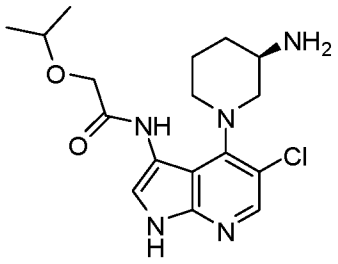
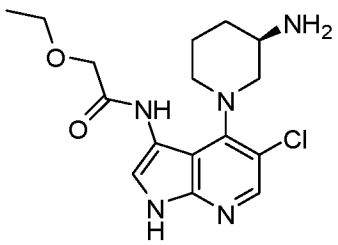
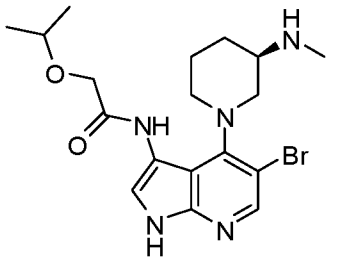
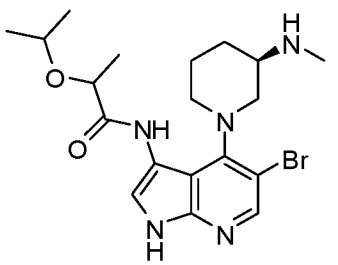
Tabela 1

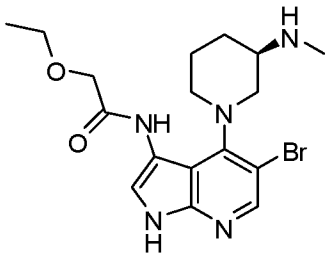
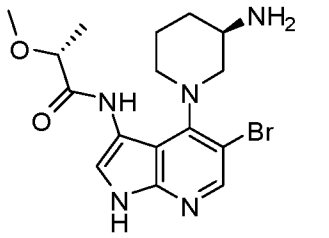
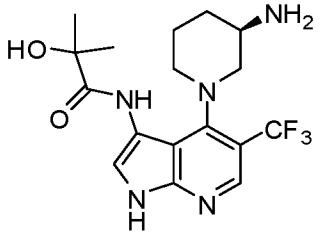
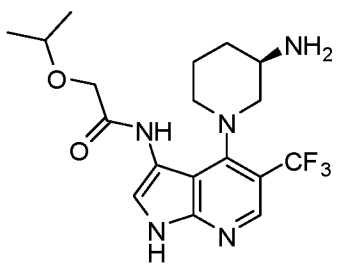
143		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,01-1,99 (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-flúor-2-metilpropanamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 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	^{1}H RMN (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	1H RMN (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)+

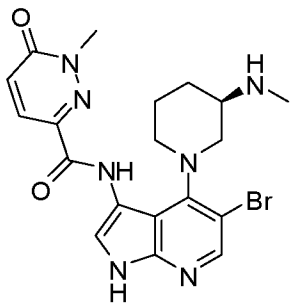
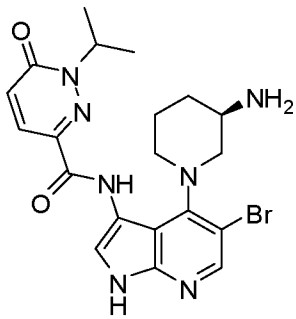
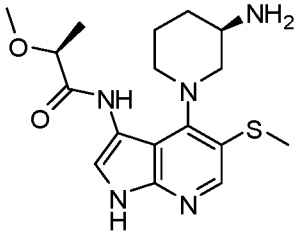
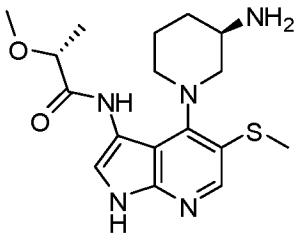
147		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,28 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 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	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,94 minutos (Método 3)
149		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida	^{1}H RMN (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)+
150		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metiloxetane-3-carboxamida	LCMS (APCI+) *m/z* 408, 410 (M+H)+

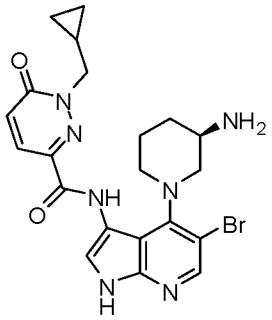
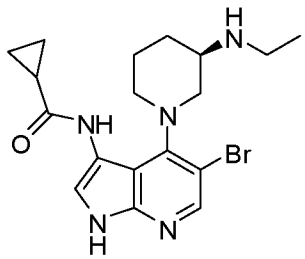
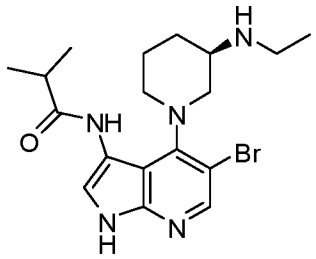
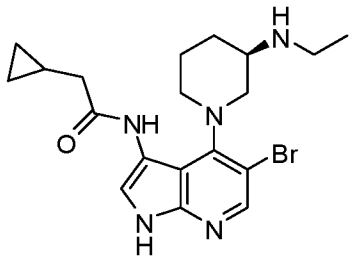
151		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,66 (br s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,56–3,43 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28–2,15 (m, 1H), 1,94–1,79 (m, 1H), 1,75–1,60 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 1H); LCMS (APCI+) *m/z* 430,1, 432,1 (M+H)+, Tempo de retenção = 2,11 minutos
152		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-etilpirimidina-2-carboxamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,30 minutos
153		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-flúor-2-metilpropanamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,25 minutos
154		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,02 minutos

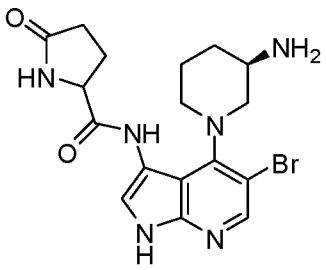
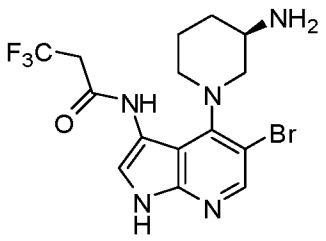
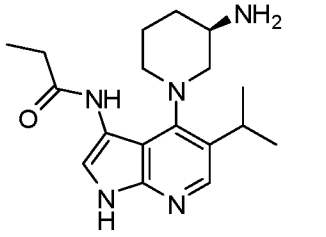
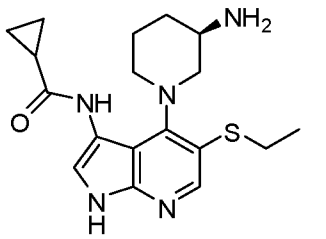
155		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida	^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12,06 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (br s, 2H), 7,36 (d, 1H), 3,05-3,00 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,95-1,85 (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)+, Tempo de retenção = 2,13 minutos
156		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,99 minutos (Método 3)
157		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida	^{1}H RMN (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	^{1}H RMN (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)+

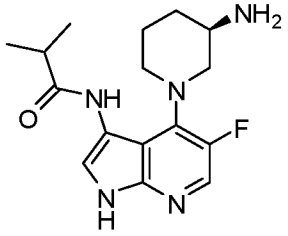
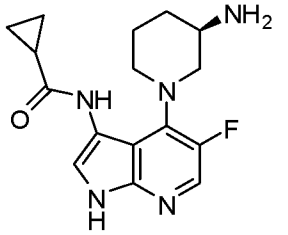
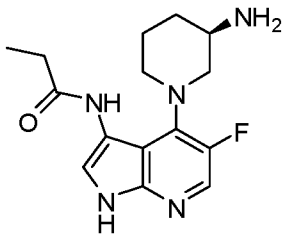
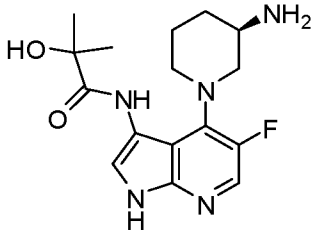
159		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,81 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,18-2,11 (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	^{1}H RMN (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-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	^{1}H RMN (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-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxipropanamida	^{1}H RMN (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)+

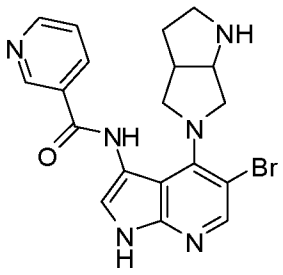
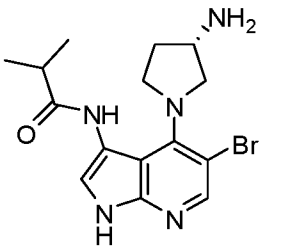
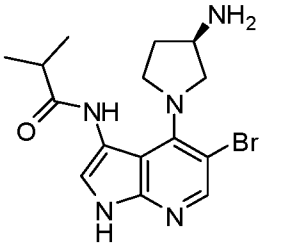
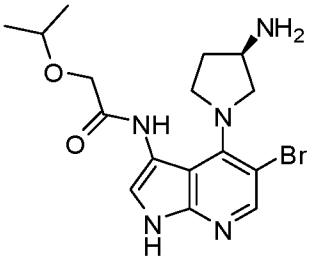
163		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11,79 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,33 (br s, 1H),9,16-9,06 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,32-3,22 (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)+
164		(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,26 minutos (Método 3)
165		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,14 minutos
166		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,32 minutos

167		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida	^{1}H RMN (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-di-hidropiridazina-3-carboxamida	^{1}H RMN (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	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 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	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,26 minutos (Método 3)

170		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida	^{1}H RMN (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-(etilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	^{1}H RMN (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-(etilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	^{1}H RMN (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-(etilamina)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida	^{1}H RMN (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-oxopirrolidina-2-carboxamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,38 minutos
175		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,3,3-trifluorpropanamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,47 minutos
176		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,25 minutos (Método 3)
177		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(etiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,21 minutos (Método 3)

178		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,11 minutos
179		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,99 minutos
180		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propionamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 1,95 minutos
181		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidróxi-2-metilpropanamida	^{1}H RMN (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)+, Tempo de retenção = 2,06 minutos

182		N-(5-Bromo-4-(hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida	^{1}H RMN (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-Aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	^{1}H RMN (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-Aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	^{1}H RMN (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)+
184		(R)-N-(4-(3-aminapirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	^{1}H RMN (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)+

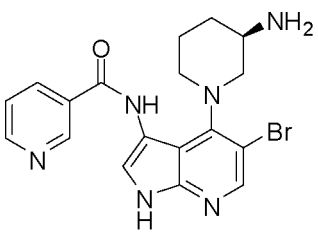
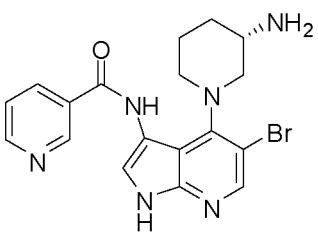
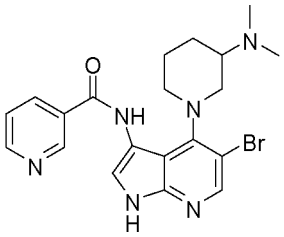
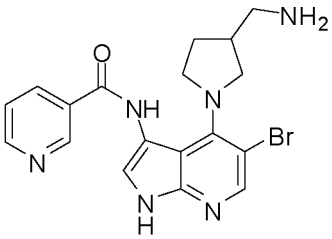
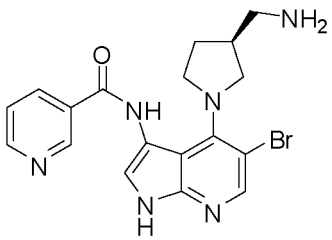
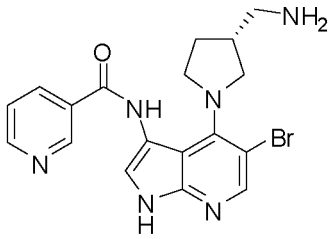
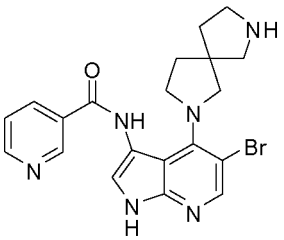
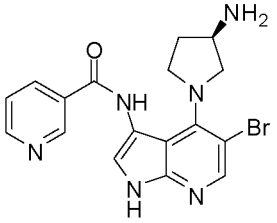
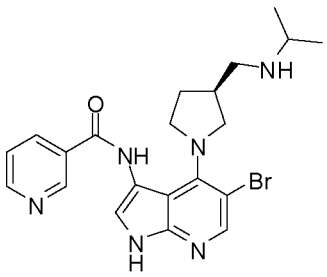
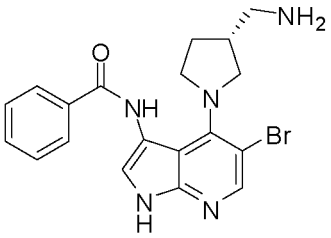
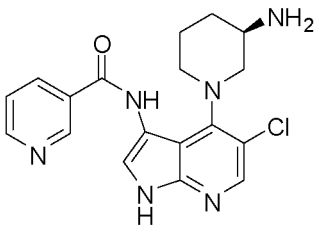
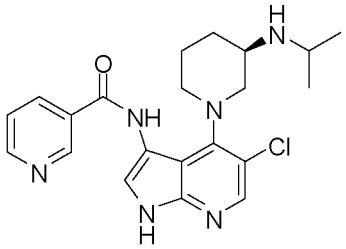
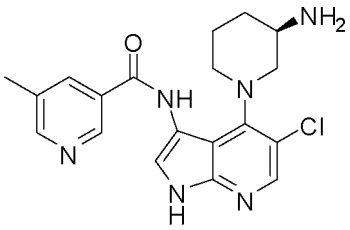
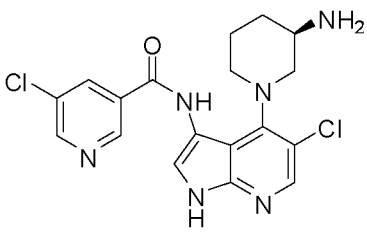
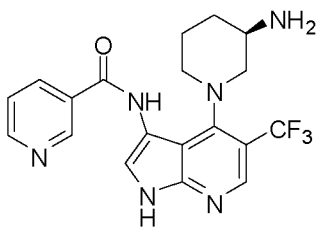
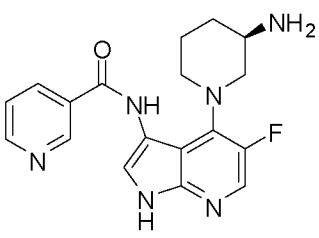
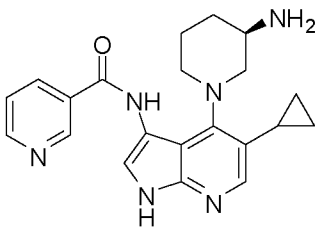
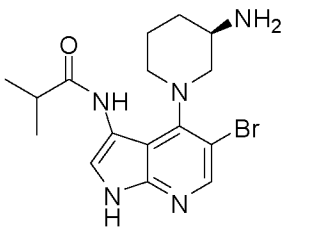
[00879] Enquanto a invenção foi descrita em conjunto com inúmeras modalidades, deve ser entendido que não têm a intenção de limitar a invenção destas modalidades. Pelo contrário, a invenção tem a intenção de cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes, que podem ser incluídas no escopo da presente invenção, como definido pelas reivindicações. Assim, a descrição acima é considerada como somente

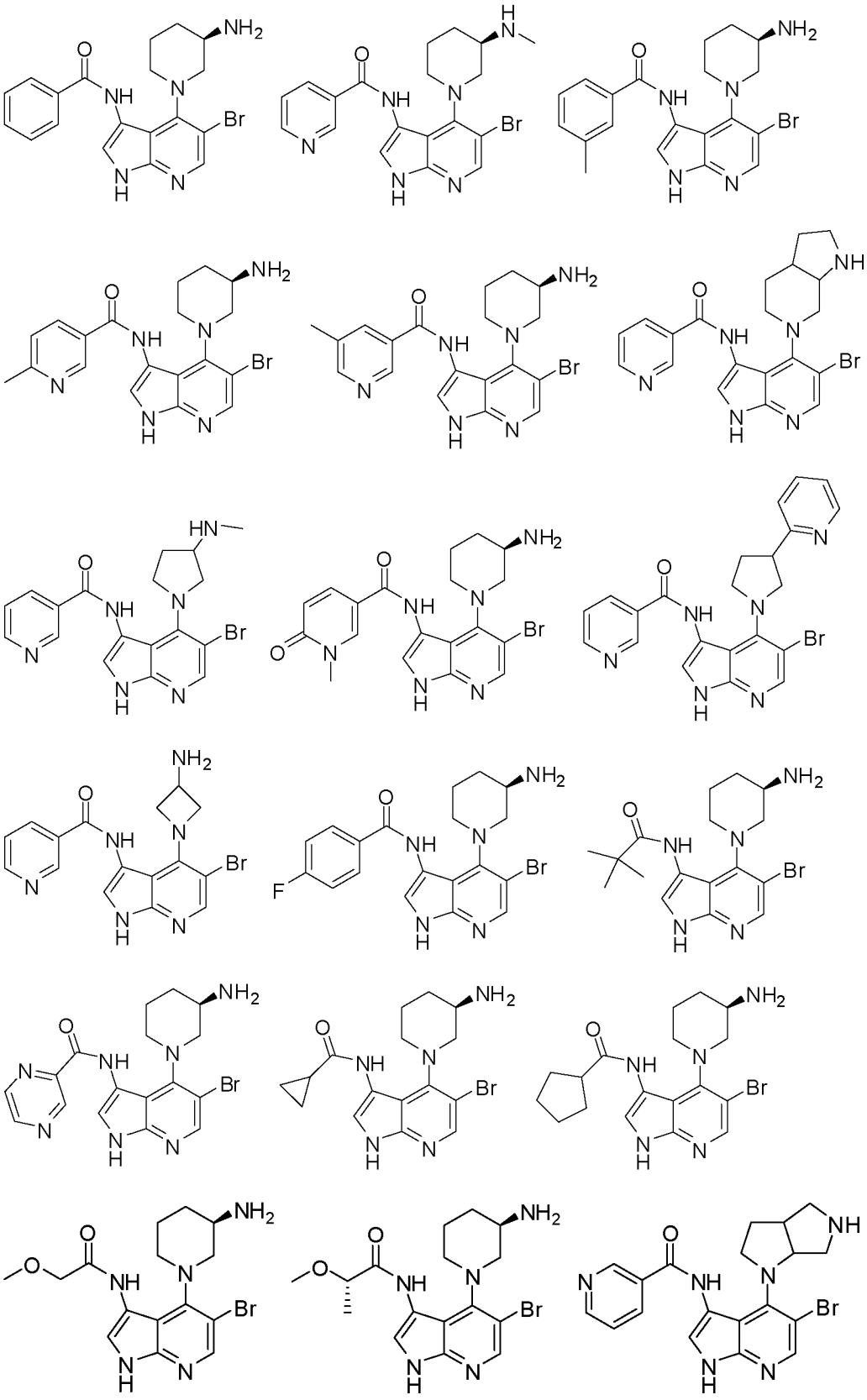
ilustrativa dos princípios da invenção.

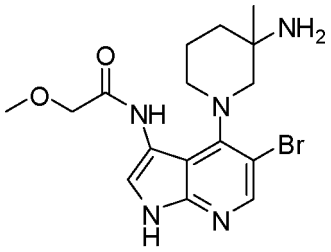
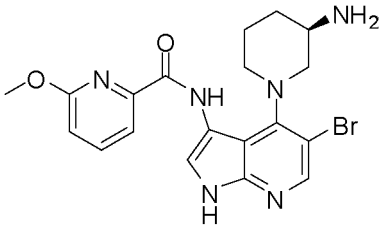
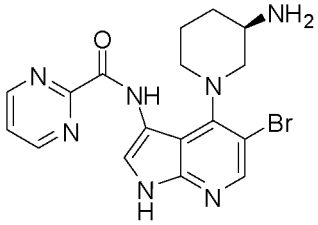
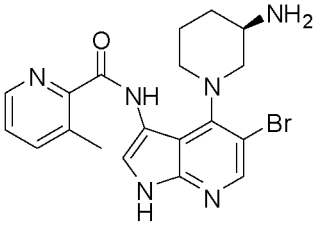
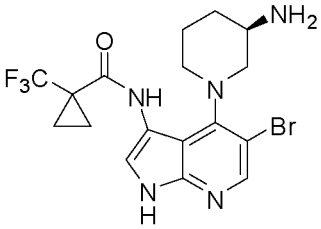
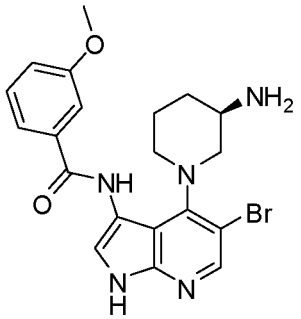
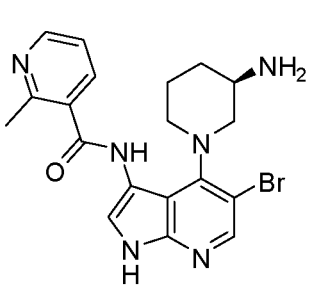
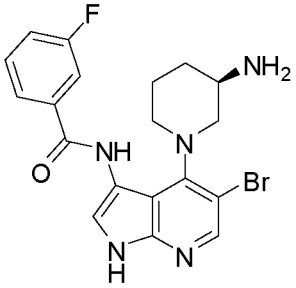
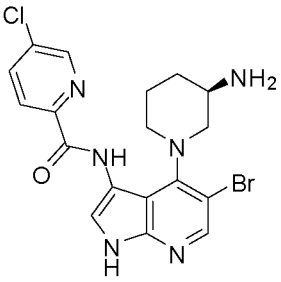
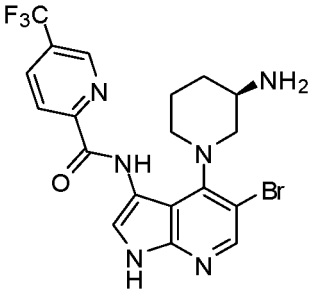
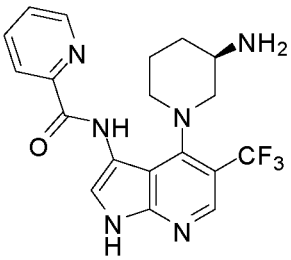
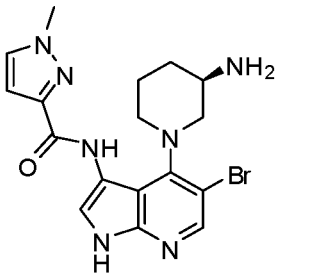
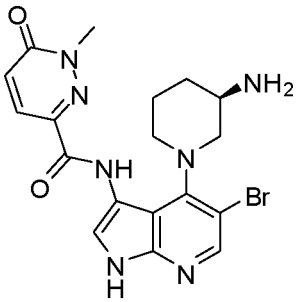
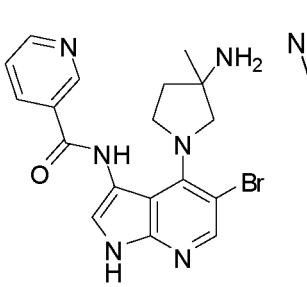
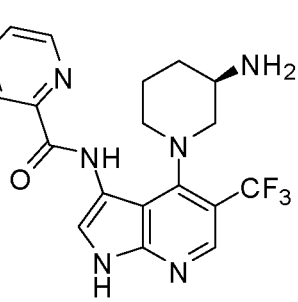
[00880] As palavras “compreende”, “compreendendo”, “incluir”, “incluindo” e “inclui” quando usadas nesta especificação e nas reivindicações a seguir têm a intenção de especificar a presença de características, inteiros, componentes ou etapas determinadas, mas não elimina a presença ou a adição de uma ou mais características, inteiros, componentes, etapas ou grupos dos mesmos.

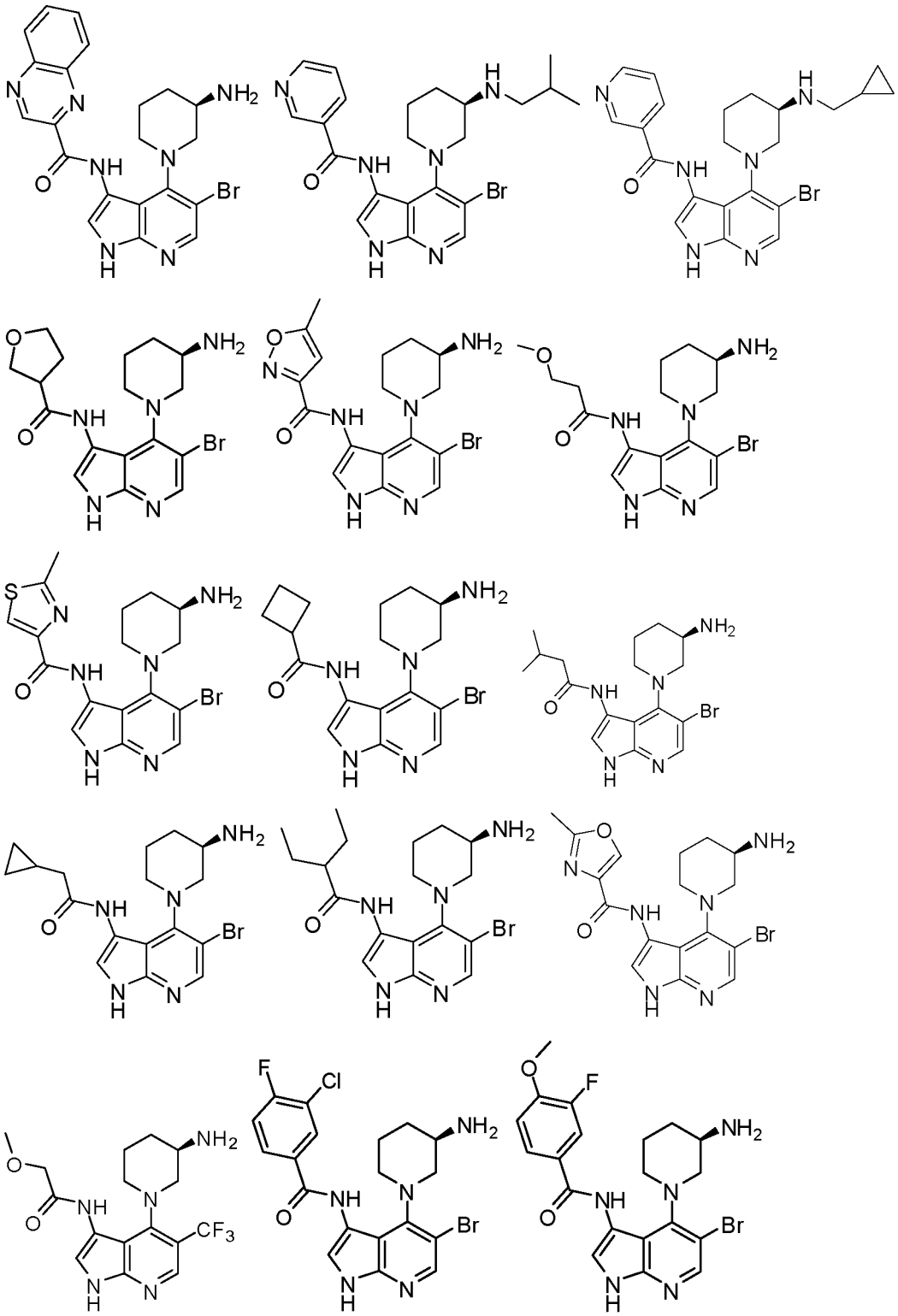
REIVINDICAÇÕES

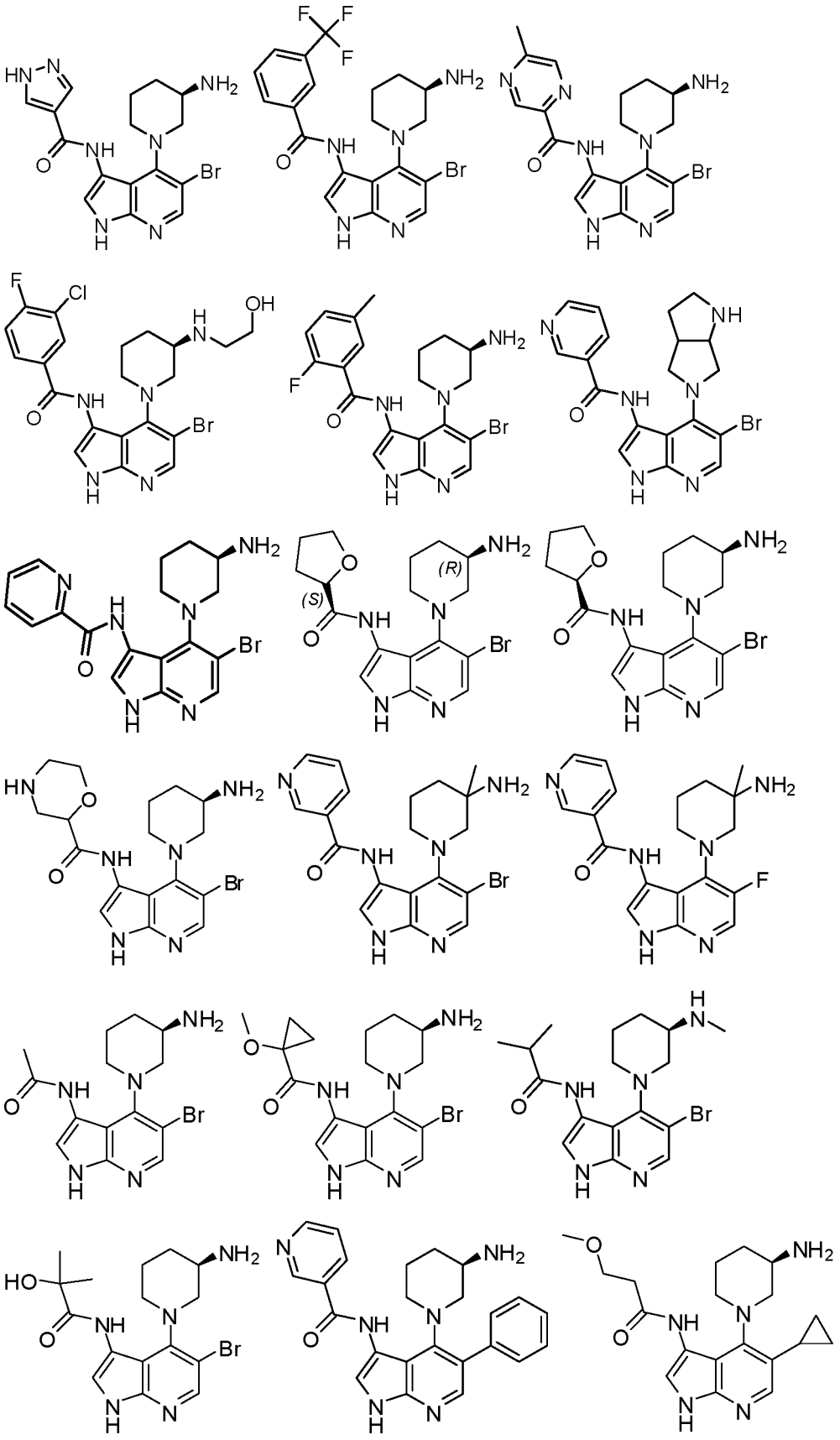
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:

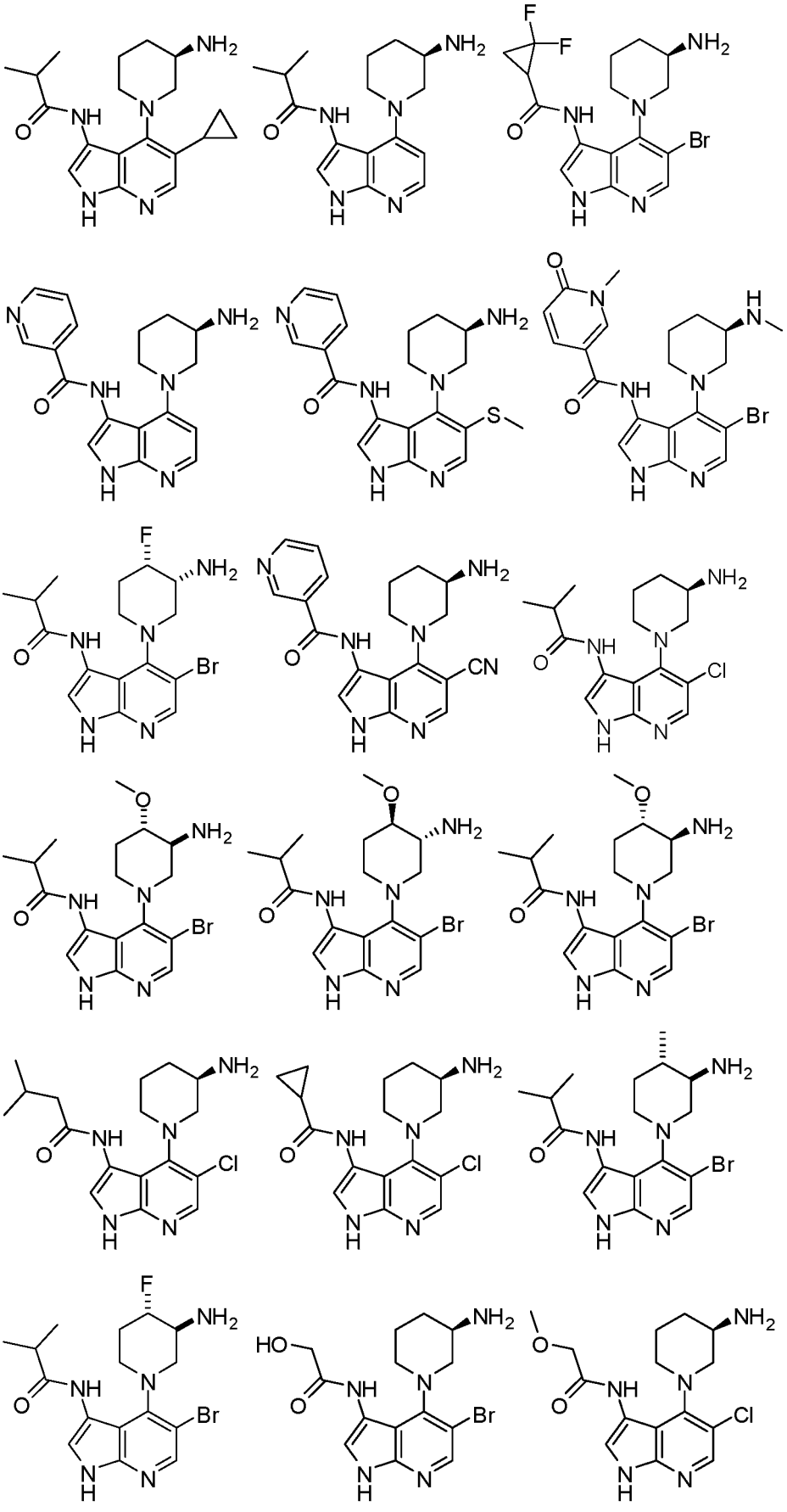



















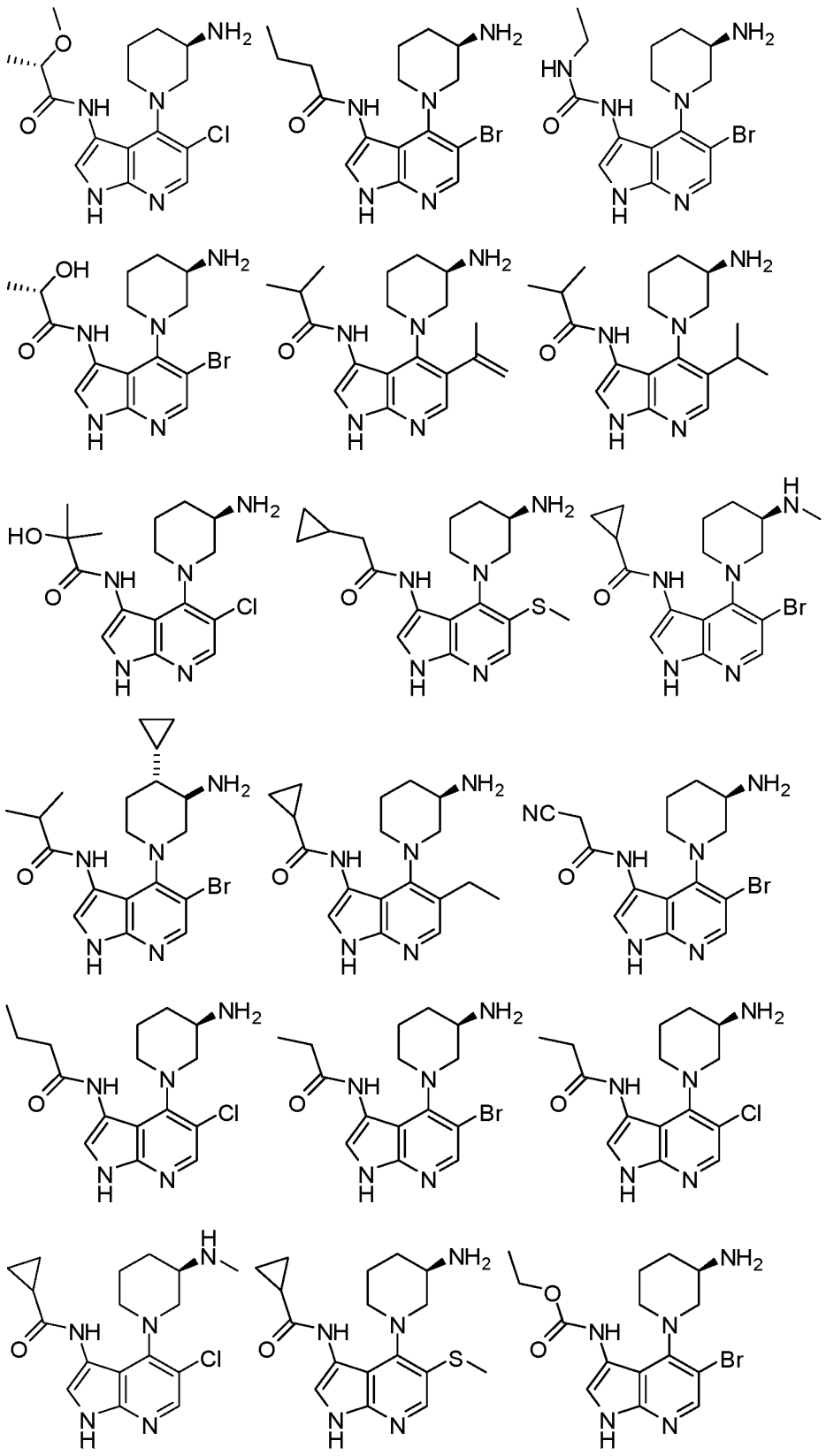


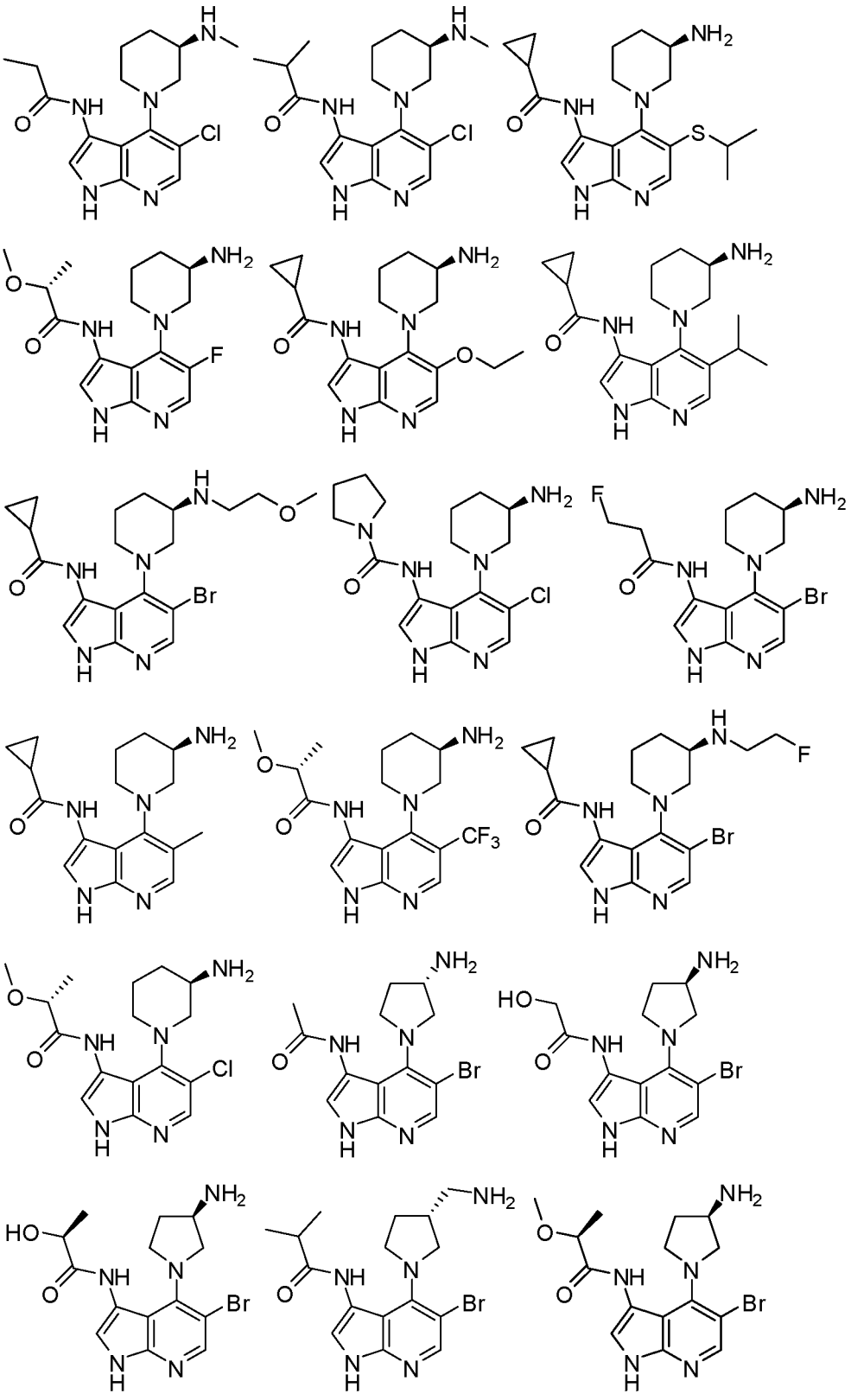
















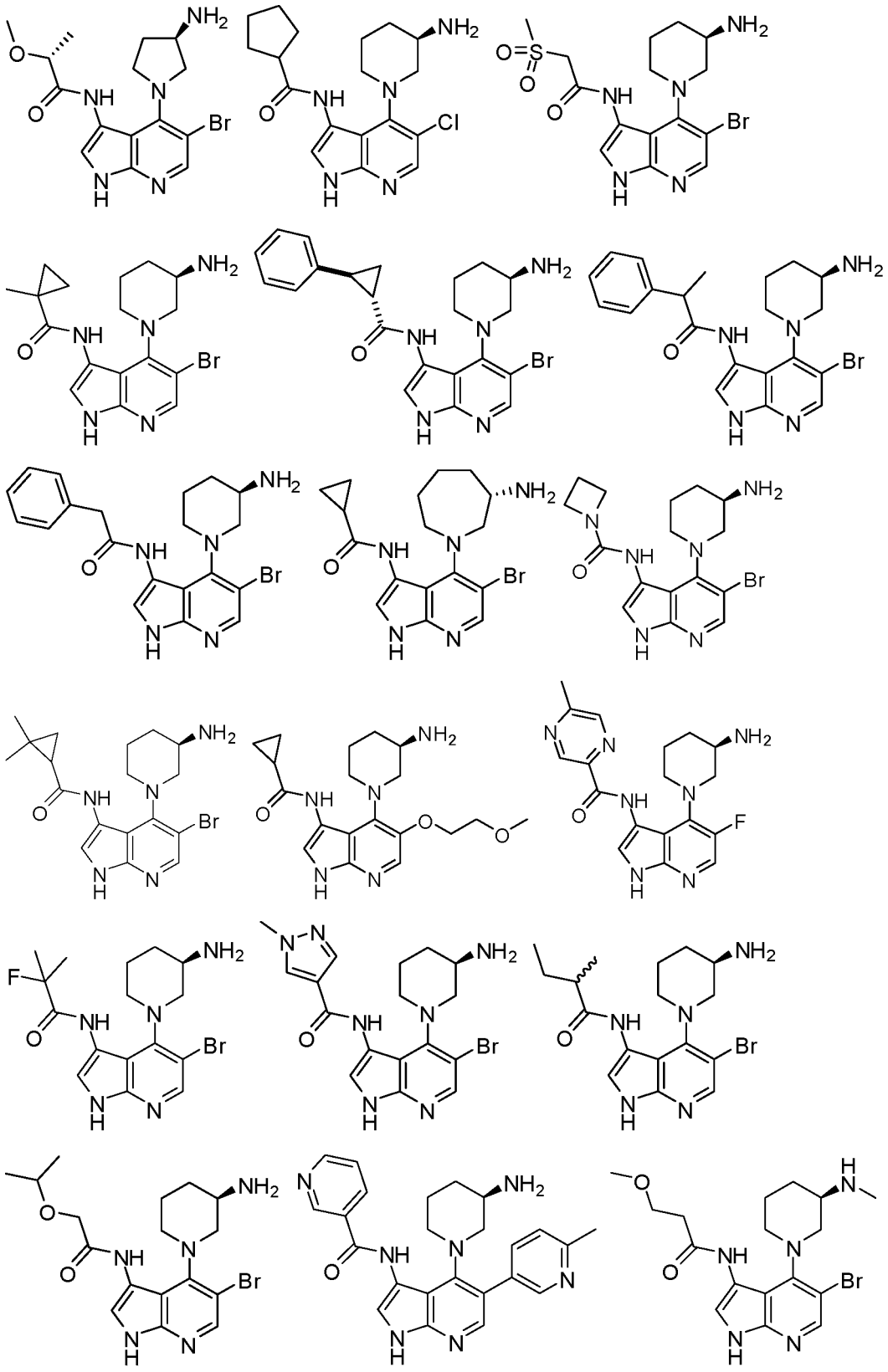


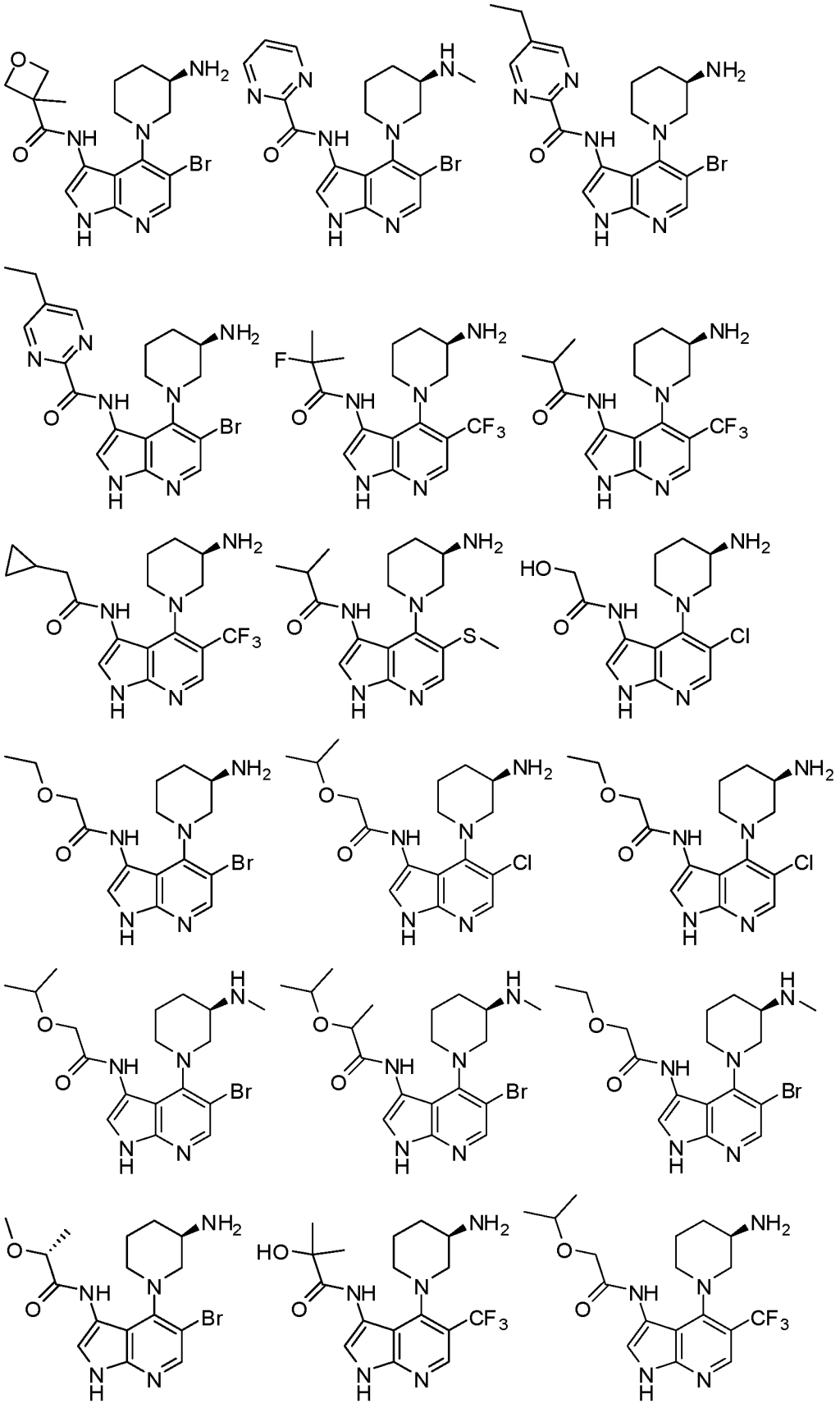


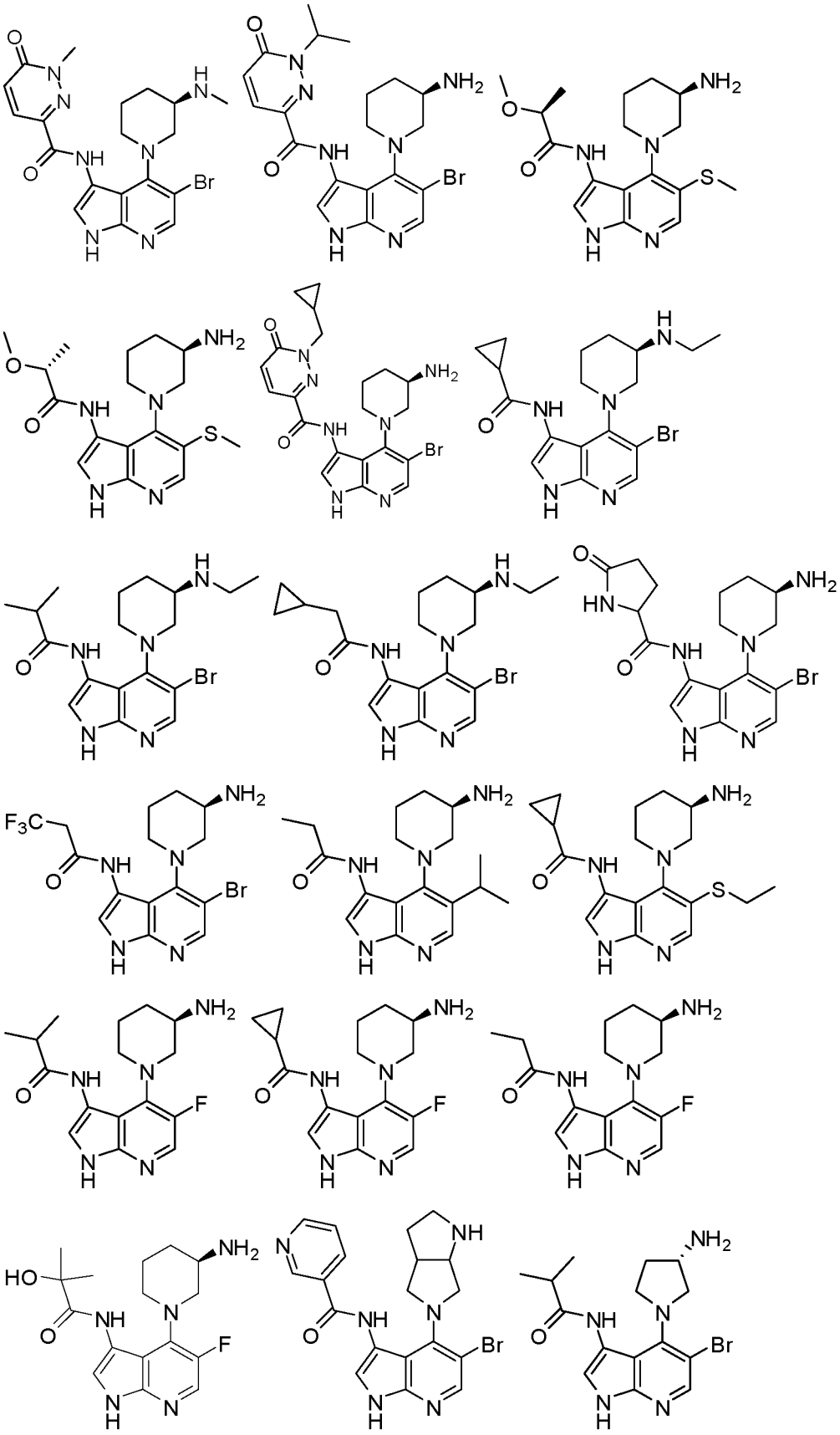


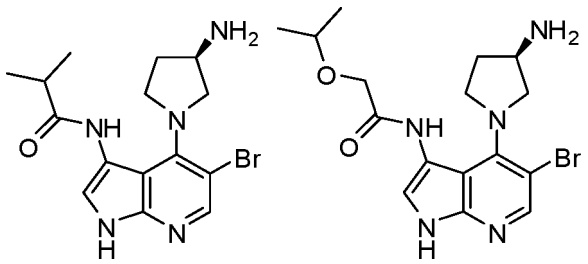






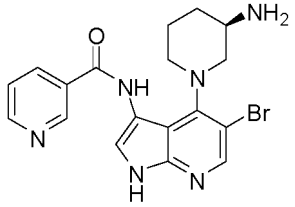






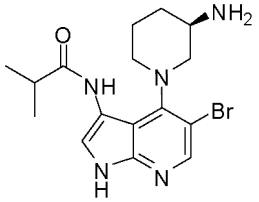
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura



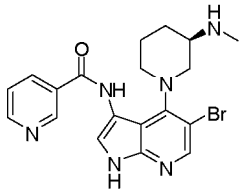
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



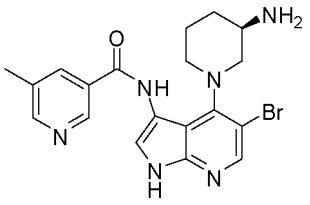
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura



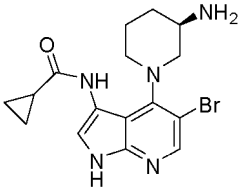
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



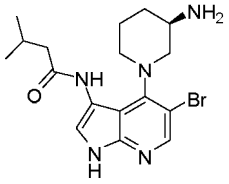
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura



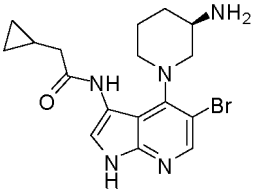
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.