

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 577**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2015** **PCT/US2015/033769**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015** **WO15187684**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2015** **E 15738156 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023** **EP 3152210**

54 Título: **Compuestos inhibidores de la quinasa de unión al TANK**

30 Prioridad:

03.06.2014 US 201462007322 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

DU, ZHIMIN;
GUERRERO, JUAN, ARNALDO;
KAPLAN, JOSHUA, AARON;
KNOX, JR., JOHN EDWARD;
NADUTHAMBI, DEVAN;
PHILLIPS, BARTON, W.;
VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR;
WANG, PEIYUAN;
WATKINS, WILLIAM, J. y
ZABLOCKI, JEFF

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 961 577 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de la quinasa de unión al TANK

5 Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a compuestos químicos que pueden inhibir o modular de otro modo la actividad de la quinasa de unión a TANK (TBK1) y la quinasa I-Kappa-B (IKK ϵ , IKBKE), y a composiciones y formulaciones que contienen dichos compuestos, y a métodos para usar y preparar tales compuestos.

Antecedentes de la invención

- 10 TBK1 es una serina/treonina quinasa con diversas funciones en el cáncer, la inflamación y la respuesta huésped-patógeno. Shen, R. R. y W. C. Hahn (2011) *Oncogene* 30 (6): 631-641. TBK1 activa sus sustratos IRF3 e IRF7 mediante la fosforilación directa de sitios específicos que induce su localización en el núcleo para impulsar la transcripción de genes IFN tipo I. Sankar, S., H. Chan, et al., (2006) *Cell Signal* 18(7): 982-993. Además, la activación de NFkB puede verse reforzada por la actividad quinasa de TBK1 mediante la fosforilación de los inhibidores de NFkB, lo que permite la activación de los factores de transcripción de NFkB canónicos o no canónicos.

- Se ha implicado que TBK1 es un gen clave necesario para los cánceres dependientes de KRAS, necesario para los cánceres de mama HER2+ y que contribuye a la adquisición de resistencia a erlotinib. El agotamiento de TBK1 por ARNsh produce letalidad sintética con líneas celulares cancerosas dependientes de KRAS y modelos de xenoinjerto (Barbie, D. A., P. Tamayo, et al. (2009) *Nature* 462(7269): 108-112) y TBK1 es necesario para la transformación mediada por RAS de fibroblastos embrionarios murinos (Ou, YH, M. Torres, et al. (2011) *Mol Cell* 41 (4): 458-470). TBK1 está corriente abajo de RAS y obtiene sus propiedades oncogénicas a través de las vías RALB-NFkB y AKT (Chien, Y., S. Kim, et al. (2006) *Cell* 127(1): 157-170). Además, TBK1 fosforila directamente AKT en S473 y da como resultado la activación corriente abajo de la vía mTORC1/2 (Ou, YH, M. Torres, et al. (2011) *Mol Cell* 41 (4): 458-470). TBK1 también se identificó como importante para la supervivencia de las líneas celulares de cáncer de mama HER2+ mediante un cribado de ARNsh kinome y mostró efectos combinados con el inhibidor de la quinasa EGFR/HER2, lapatinib (Deng, T., JC Liu, et al. (2014) *Cáncer Res* 74(7): 2119-2130). Además, se identificó la integrina α V β 3 como un marcador de células resistentes a las terapias con EGFR y que tienen propiedades similares a las de un tallo. La cascada de señalización necesaria para la supervivencia de estas células se atribuyó al eje KRAS-TALB-TBK1-NFkB y la inhibición de TBK1 fue suficiente para bloquear la supervivencia de estas células. Sigan, L., S. Kato, et al. (2014), *Nat Cell Biol* 16(5): 457-468.

- IKK ϵ es una serina/treonina quinasa y sus amplificaciones genéticas se han identificado en hasta 30% de los cánceres de mama. El agotamiento de IKK ϵ en líneas celulares con ARNsh que tienen estas amplificaciones da como resultado una disminución de su viabilidad (Boehm, JS, JJ Zhao, et al. (2007) *Cell* 129(6): 1065-1079). Se ha demostrado que la sobreexpresión de IKK ϵ en el cáncer de ovario media la resistencia al cisplatino y es un factor de mal pronóstico. Guo, JP, SK Shu, et al. (2009) *Am J Pathol* 175(1): 324-333).

- TBK1 e IKK ϵ también están implicados en respuestas inflamatorias y trastornos asociados. Se ha demostrado que IKK ϵ está involucrado en manifestaciones de la artritis reumatoide (AR) que incluyen destrucción de la matriz extracelular, inflamación sinovial y activación de la respuesta inmune innata (Sweeney, S. E., D. Hammaker, et al. (2005) *J Immunol* 174(10): 6424-6430). Los niveles de proteína IKK ϵ e IRF3 aumentan en la membrana sinovial de pacientes con AR y los ratones con deficiencia de IKK ϵ muestran signos clínicos reducidos de artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno, así como una reducción asociada de la inflamación y la erosión. Corr, M., D. L. Boyle, et al. (2009), *Ann Rheum Dis* 68(2): 257-263. Es probable que otros trastornos inflamatorios que se manifiestan como resultado de la respuesta de IFN tipo I y la activación de TLR3/TLR4 o sensores de ácido nucleico citosólico también dependan de un eje de señalización TBK1/IKK ϵ para iniciar y mantener su estado patológico, TAL como el síndrome de Sjogrens, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis, polimiositis, esclerosis sistémica. Baccala, R., K. Hoebe, et al. (2007), *Nat Med* 13(5): 543-551. Además, se ha demostrado que tanto TBK1 como IKK ϵ desempeñan un papel en el mantenimiento de los macrófagos en un estado activado en respuesta al IFN. Solís, M., R. Romieu-Mourez, et al. (2007) *Eur J Immunol* 37(2): 528-539.

- 50 El documento WO 2011/046970 se refiere a compuestos de aminopirimidina que supuestamente inhiben TBK1 y/o IKK ϵ .

- Además de la inflamación y el cáncer, IKK ϵ está implicado en la obesidad, la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina. Los ratones con deficiencia de IKK ϵ están protegidos de la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, esteatosis hepática, resistencia a la insulina e inflamación crónica del hígado y la grasa. Chiang, S.H., M. Bazuine, et al. (2009) *Cell* 138(5): 961-975. De acuerdo con esto, se han observado altos niveles de activación de NFkB en el hígado, adipocitos y macrófagos residentes en el tejido adiposo, así como niveles elevados de IKK ϵ en ratones sanos. El tratamiento con un inhibidor de la quinasa de TBK1/IKK ϵ mejoró la disfunción metabólica relacionada con la obesidad en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (Reilly, S. M., S. H. Chiang, et al. (2013) *Nat Med* 19(3): 313-321).

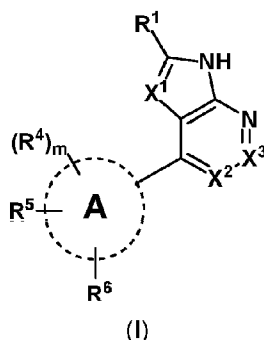
En consecuencia, existe una necesidad de inhibidores de la actividad quinasa de TBK1 y/o IKKε para tratar cánceres, trastornos inflamatorios y metabólicos que pueden tener una vía activa de TBK1 y/o IKKε.

Resumen de la invención

- 5 La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier tema mencionado en el presente documento a continuación y que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la presente invención.

Cualquier referencia a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde,

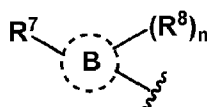
A es un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

X¹ es CR² o N;

- 15 X² y X³ son independientemente CR³ o N, siempre que como máximo solo uno de X² y X³ son N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -CN, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R²⁰;

o R¹ tiene la siguiente estructura:



20

en donde B se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros;

- 25 R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b y -NR^aS(O)₂R^b;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -NR^aR^b, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b y -NR^aS(O)₂R^b;

- 30 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -NR^aR^b, halógeno, C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, -NO₂ y -OR^a;

- 35 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, NR^aR^b, halógeno, C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y -OR^a, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R²⁰;

o R^5 y un R^4 se toman juntos para formar un arilo C_6 fusionado, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 5-10 miembros o cicloalquilo C_{3-6} cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{20} ;

R^6 es -CN ubicado en la posición *meta* (3) con respecto al punto de unión del anillo A;

5 R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-NR^aR^b$, halógeno, $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0.2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, -CN, $-NO_2$, -OR^a, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20} ;

10 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, $-NR^aR^b$, halógeno, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0.2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, -CN, $-NO_2$ y -OR^a, en donde cada alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{20} ; o R^7 y R^8 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-10} condensado, espiro o con puente o heterociclilo de 3-12 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{20} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 3- 12 miembros, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{20} ;

n es 0-2;

m es 0-3;

20 cada R^{20} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, -OR^a, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0.2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, -CN, o $-NO_2$, o dos grupos R^{20} pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros condensado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0.2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, -CN, o $-NO_2$;

25 cada R^{21} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-6} , -CN o halógeno; y

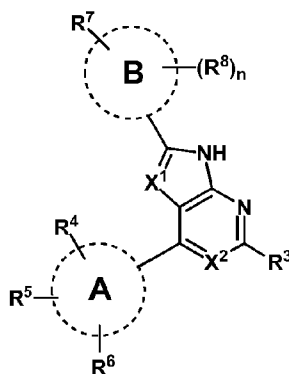
30 cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5- 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{21} ; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21} ;

con la condición de que, si R' es H, entonces todos los grupos R^2 y R^3 son H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, A es un fenilo o heteroarilo de 6 miembros.

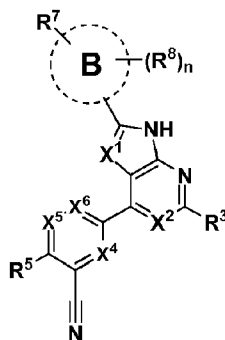
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

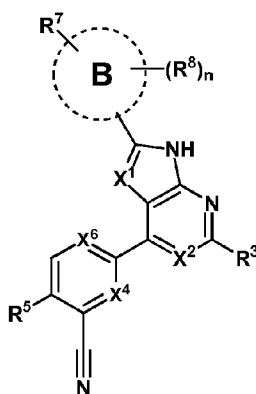
en donde,

X^4 , X^5 y X^6 son independientemente N o CR^4 ;

5 siempre que al menos uno de X^4 , X^5 y X^6 es CR^4 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

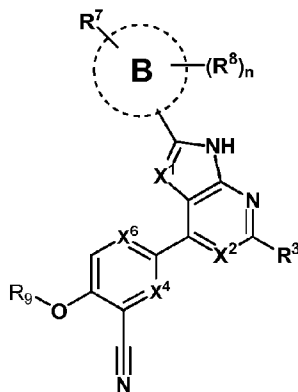
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

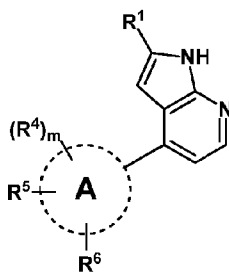
10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

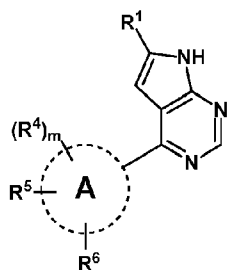
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (If):

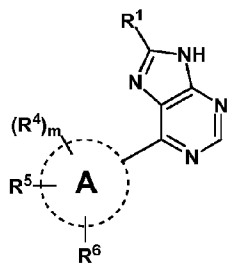


(If)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

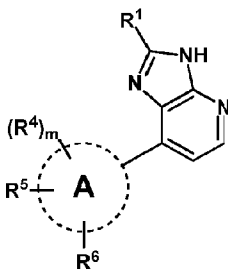
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ig):



(Ig)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

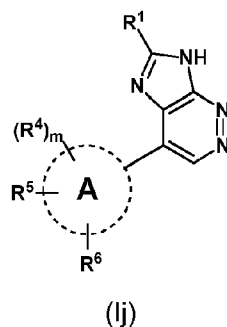
10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ih):



(Ih)

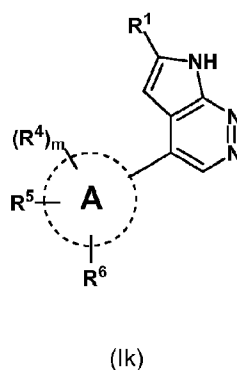
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (lj):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (lk):



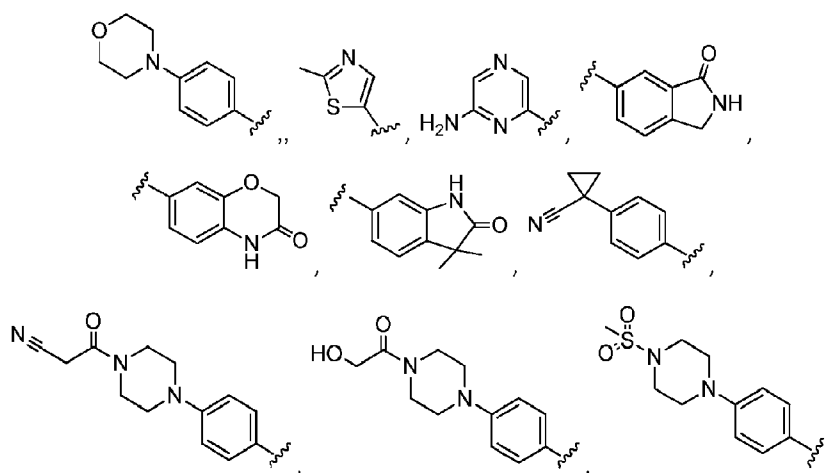
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

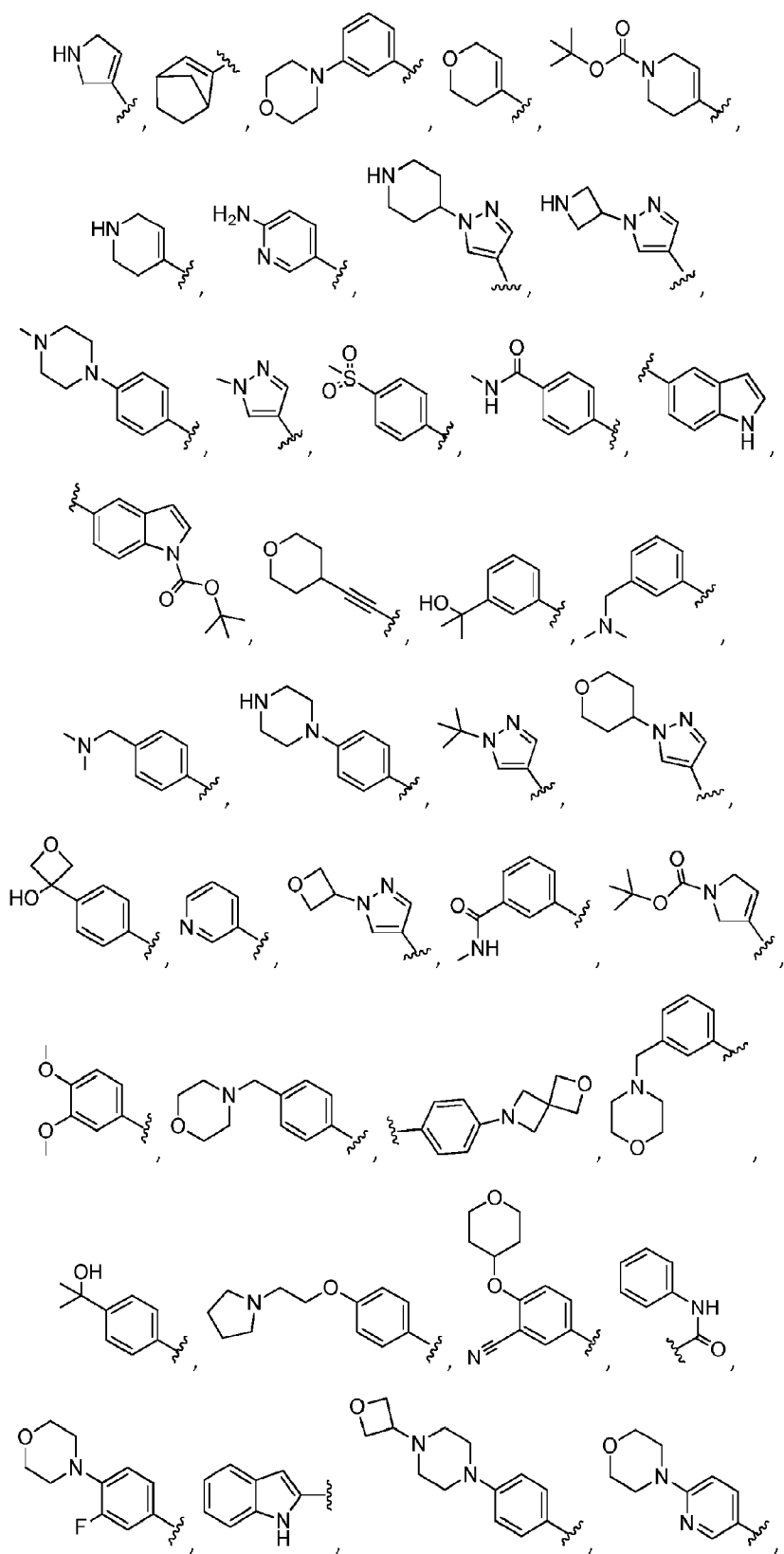
10 En otra realización, X¹ es CH. En otra realización, X¹ es N. En otra realización, X² es CH. En otra realización, X² es N. En otra realización, X³ es N. En otra realización, X³ es CH. En otra realización, tanto X² y X³ son CH.

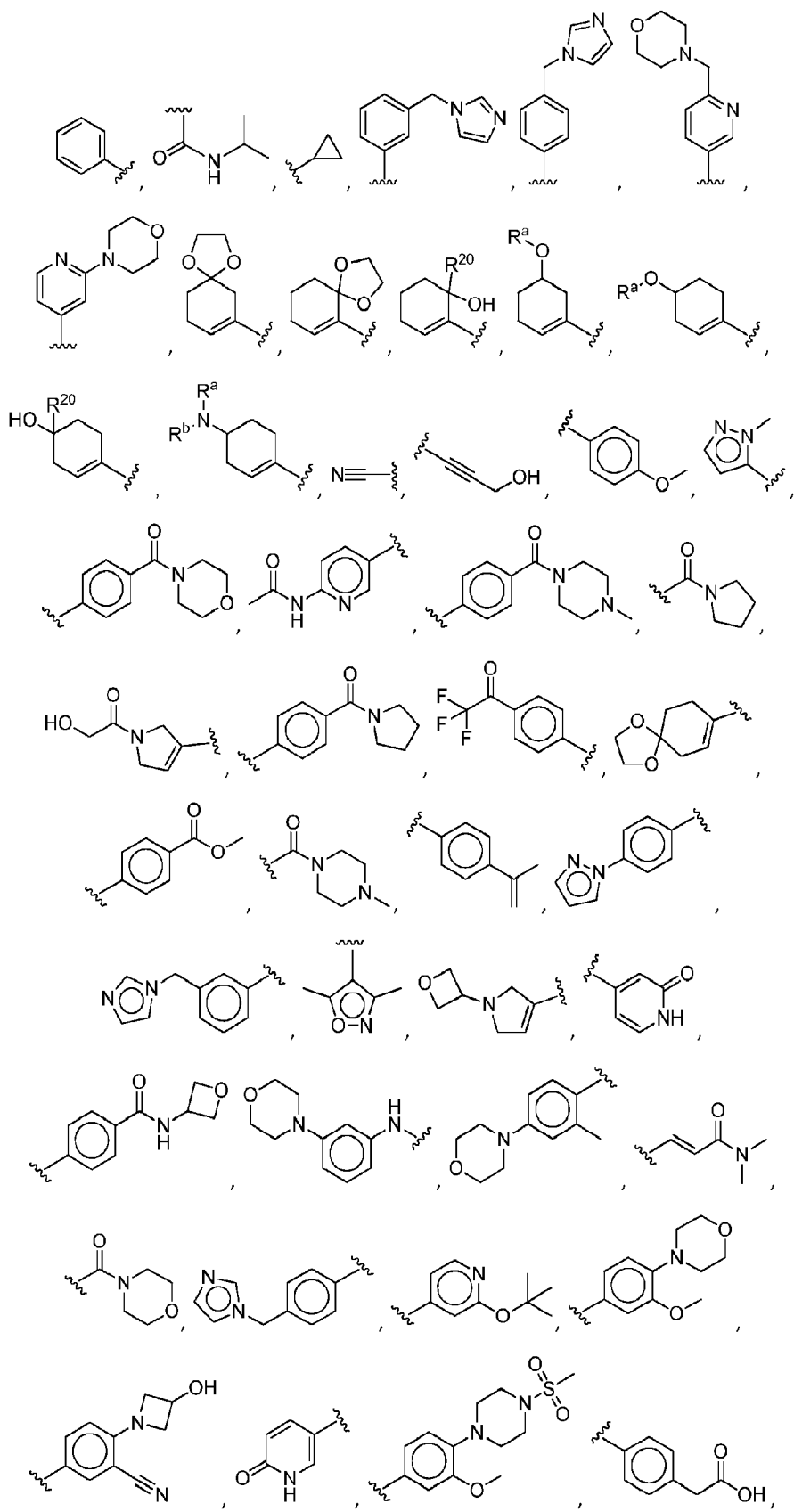
En otra realización, R' se selecciona del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, carboxilo, cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆ de 5-7 miembros, heterociclil-alquinilo C₂₋₆ de 5-7 miembros, arilaminocarbonilo C₆₋₁₀ y cicloalquenilo C₅₋₇ opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰.

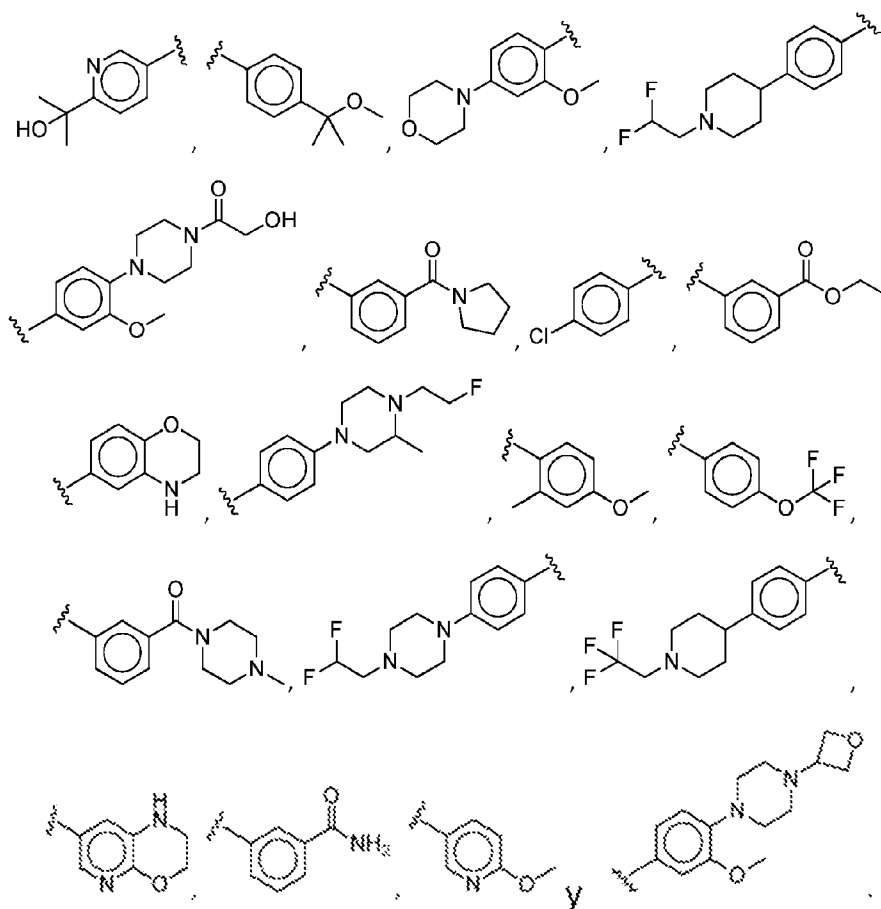
En otra realización, R' se selecciona del grupo que consiste en:

15



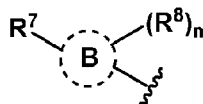






5

En otra realización, R' tiene la estructura:



En otra realización, B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, pirrolilo, tiazolilo, dihidropirrolilo, piperidenilo, pirrolidenilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, isoindolinonilo, indolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo y benzoxazinonilo.

10

En otra realización, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en amino, heterociclilo de 3-7 miembros, alquilamionocarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆ de 5-7 miembros, hidroxilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil-heterociclilo C₁₋₆ de 5-7 miembros, heterociclil alcoxi C₁₋₆ de 5-7 miembros, heterocicliloxi de 5-7 miembros, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterociclilo de 4-7 miembros)-heterociclilo de 4-7 miembros. En otra realización, R⁷ es un heterociclilo de 5-7 miembros.

15

En otra realización, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, amino, oxetanilo, hidroxioxetanilo, azetidino, tetrahidropiranilo, tetrahidropiraniloxi, dihidropiranilo, piperidenilo, tetrahidrofuranilo, 1-(metilsulfonil)piperazinilo, 3-(4-piperazin-1-il)-3-oxopropanonitrilo, tetrahidrofuraniloxi, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo y pirrolidinilo. En otra realización, R⁷ es morfolinilo.

20

En otra realización, R⁷ está en la posición *meta* (3) o *para* (4) con respecto al punto de unión al anillo B.

En otra realización, R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR^aR^b, halógeno, -CN y -OR^a.

En otra realización, R⁸ es -CN o alcoxi C₁₋₆ y n es 1. En otra realización, n es 0.

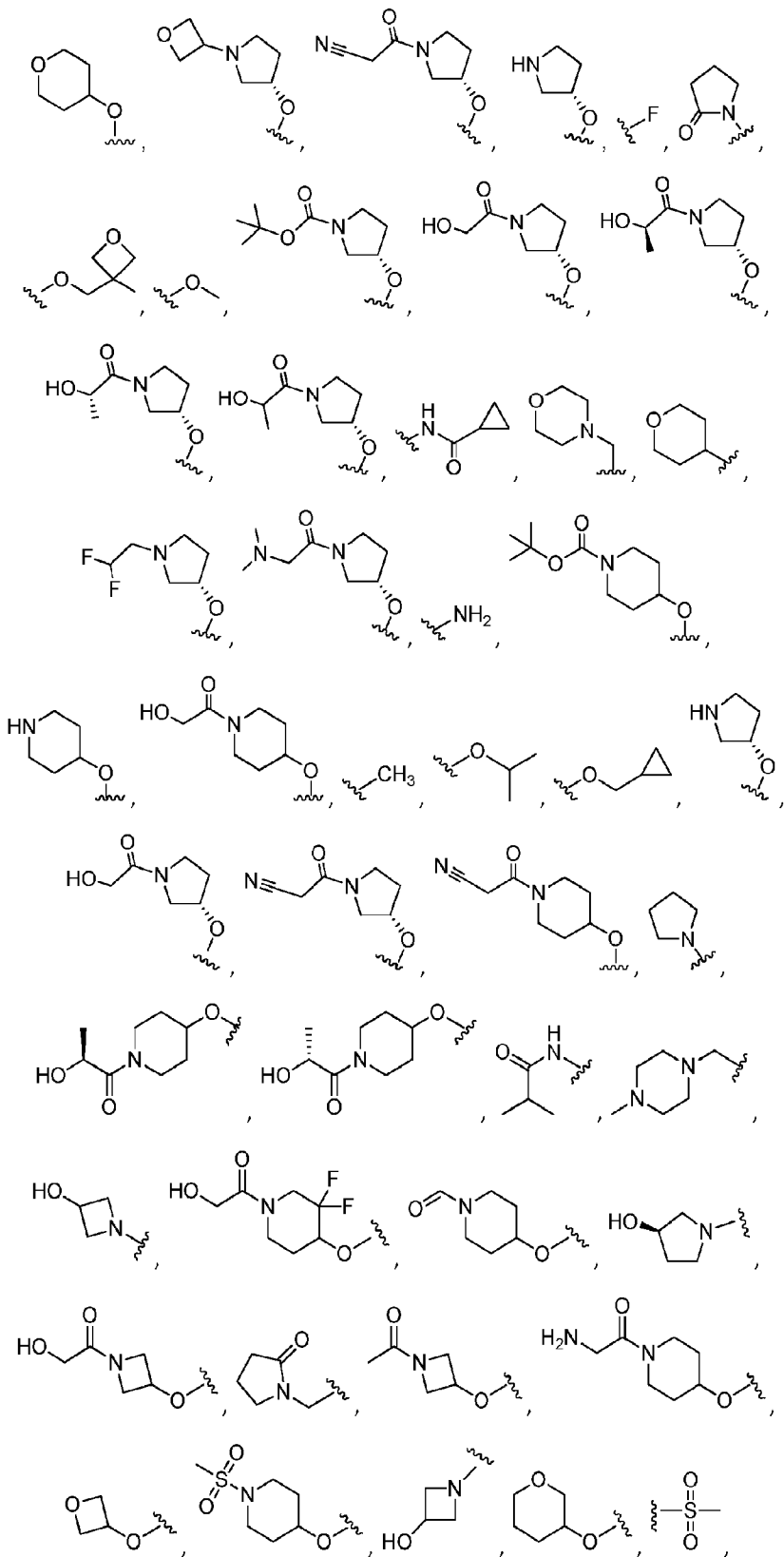
En otra realización, m es 0-2. En otra realización, m es 0 o 1.

25

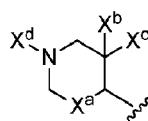
En otra realización, R' no es H. En otra realización, R², R³ y R⁴ son H. En otra realización, X⁵ es CR⁴.

En otra realización, R^5 es $-NR^aR^b$. En otra realización, R^a y R^b en R^5 se unen con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino CN, o alquilamino C_{1-6} .

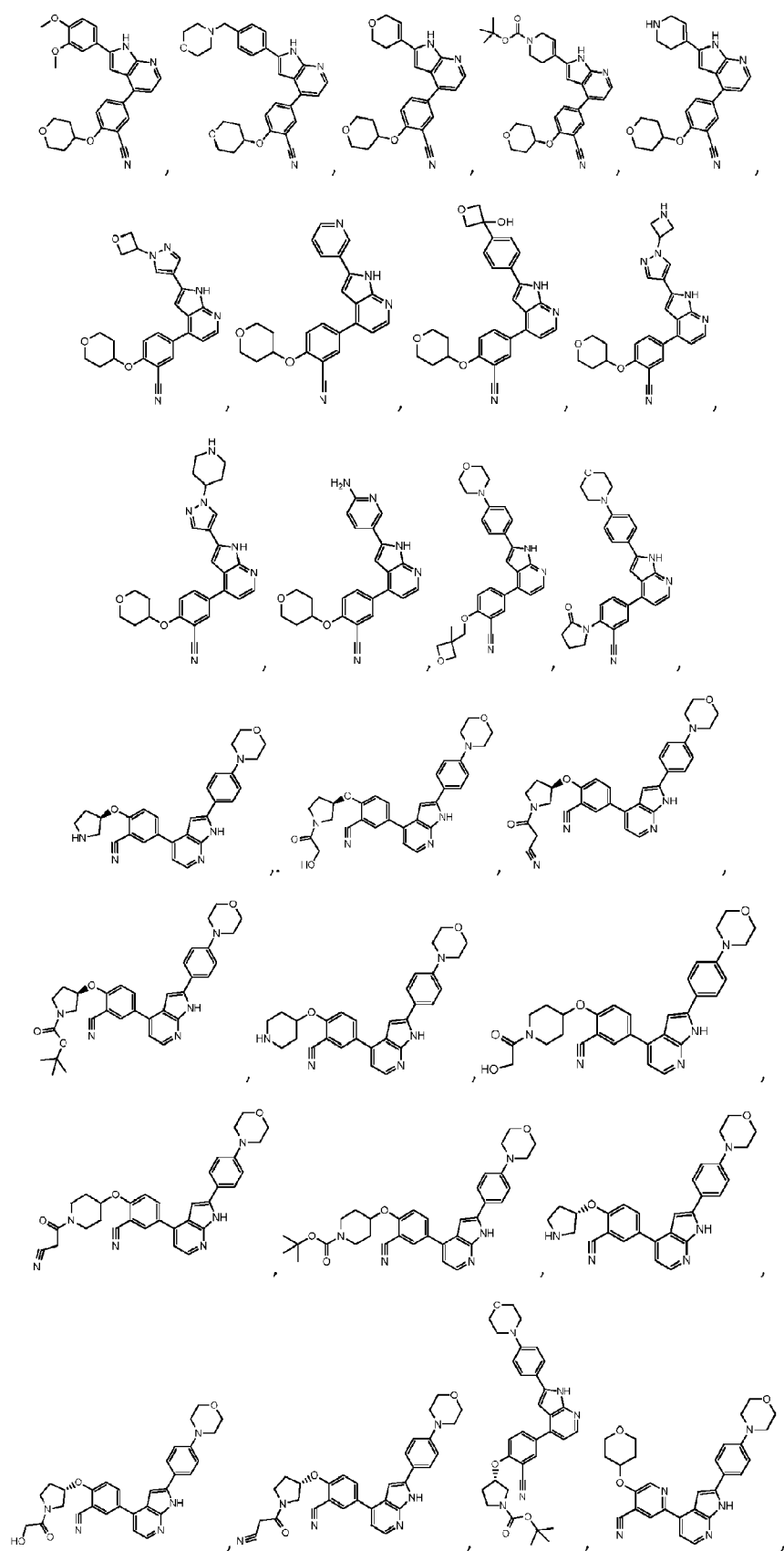
En otra realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

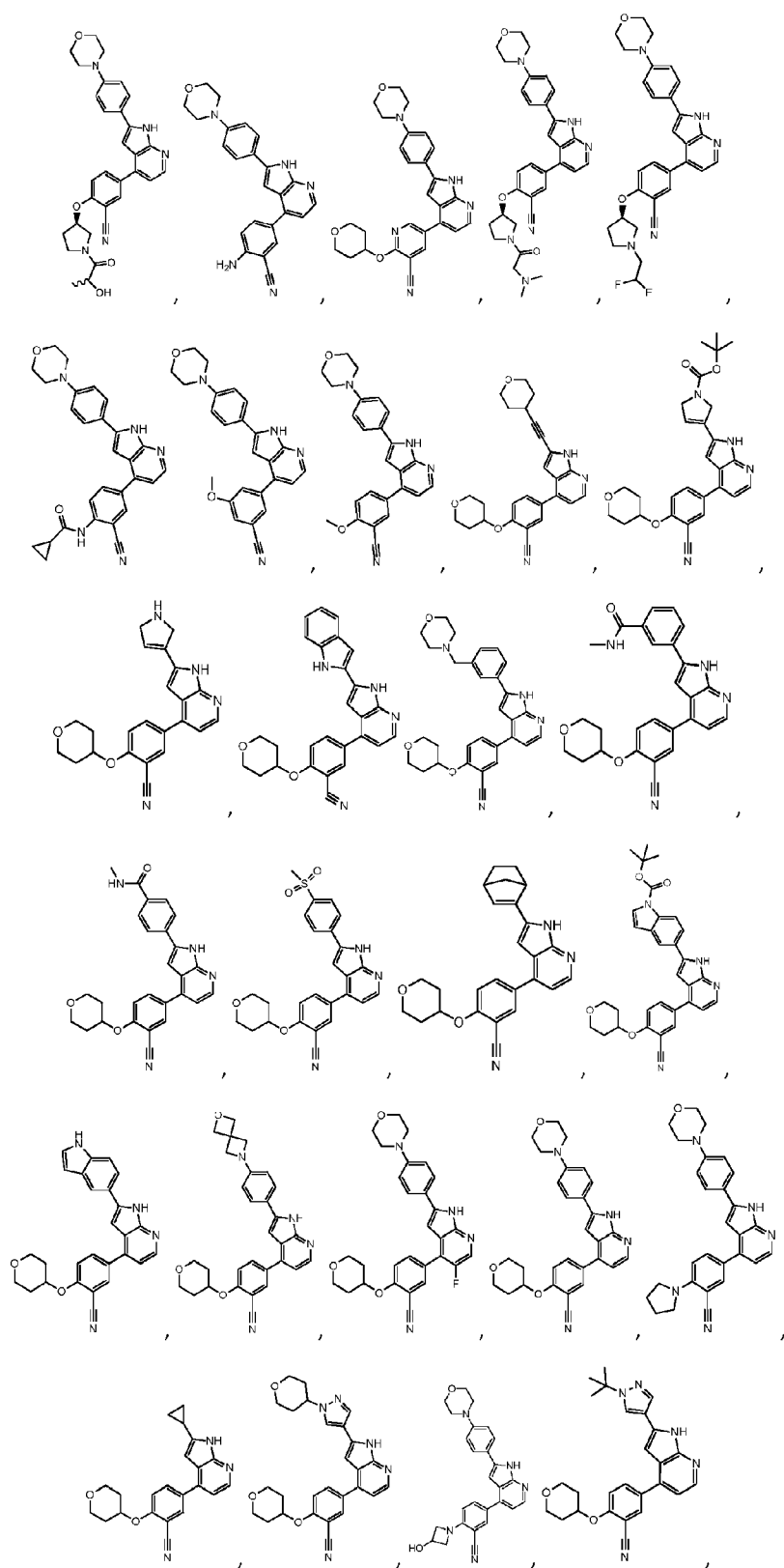


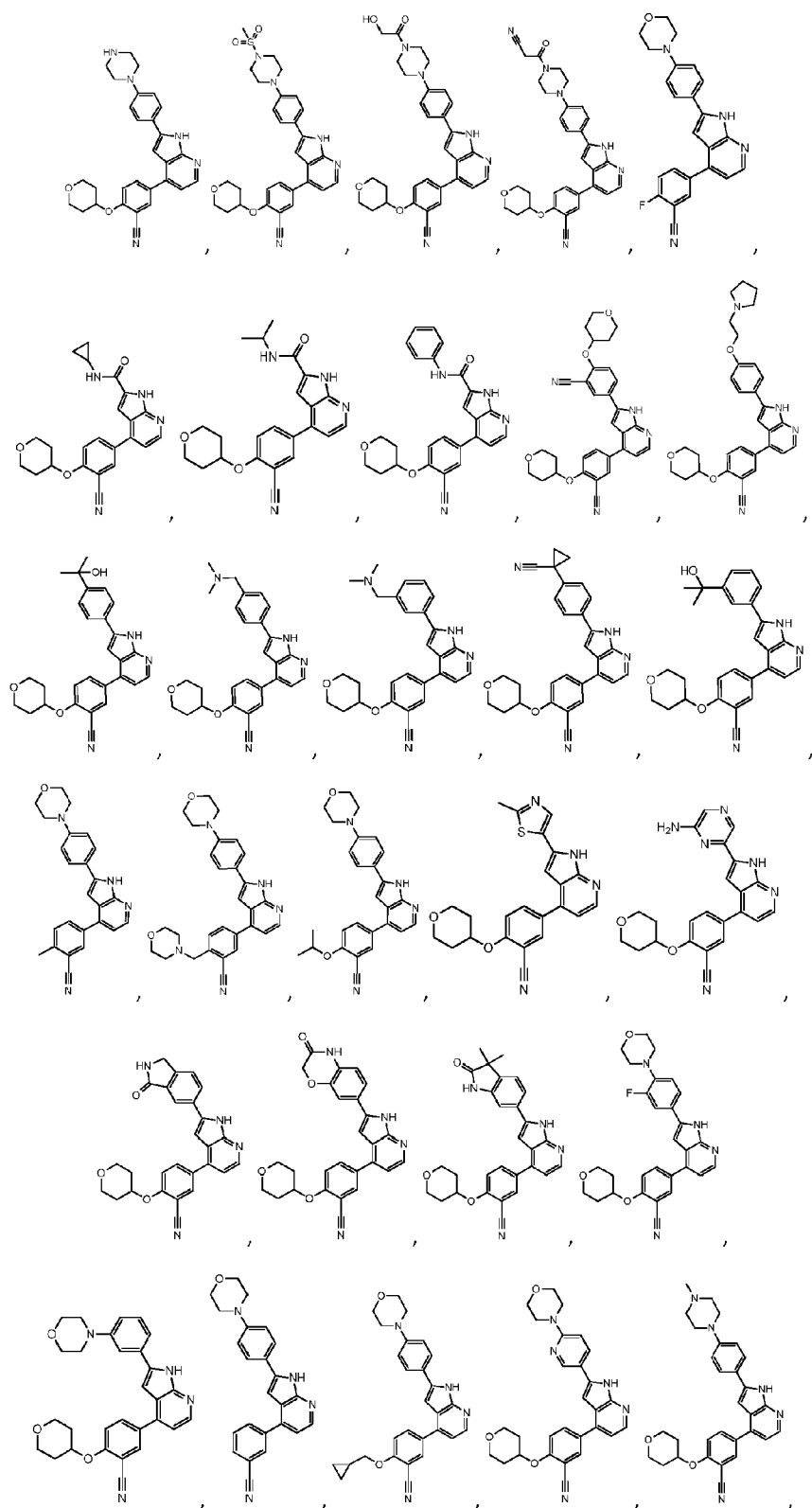
- En otra realización, R⁹ es:

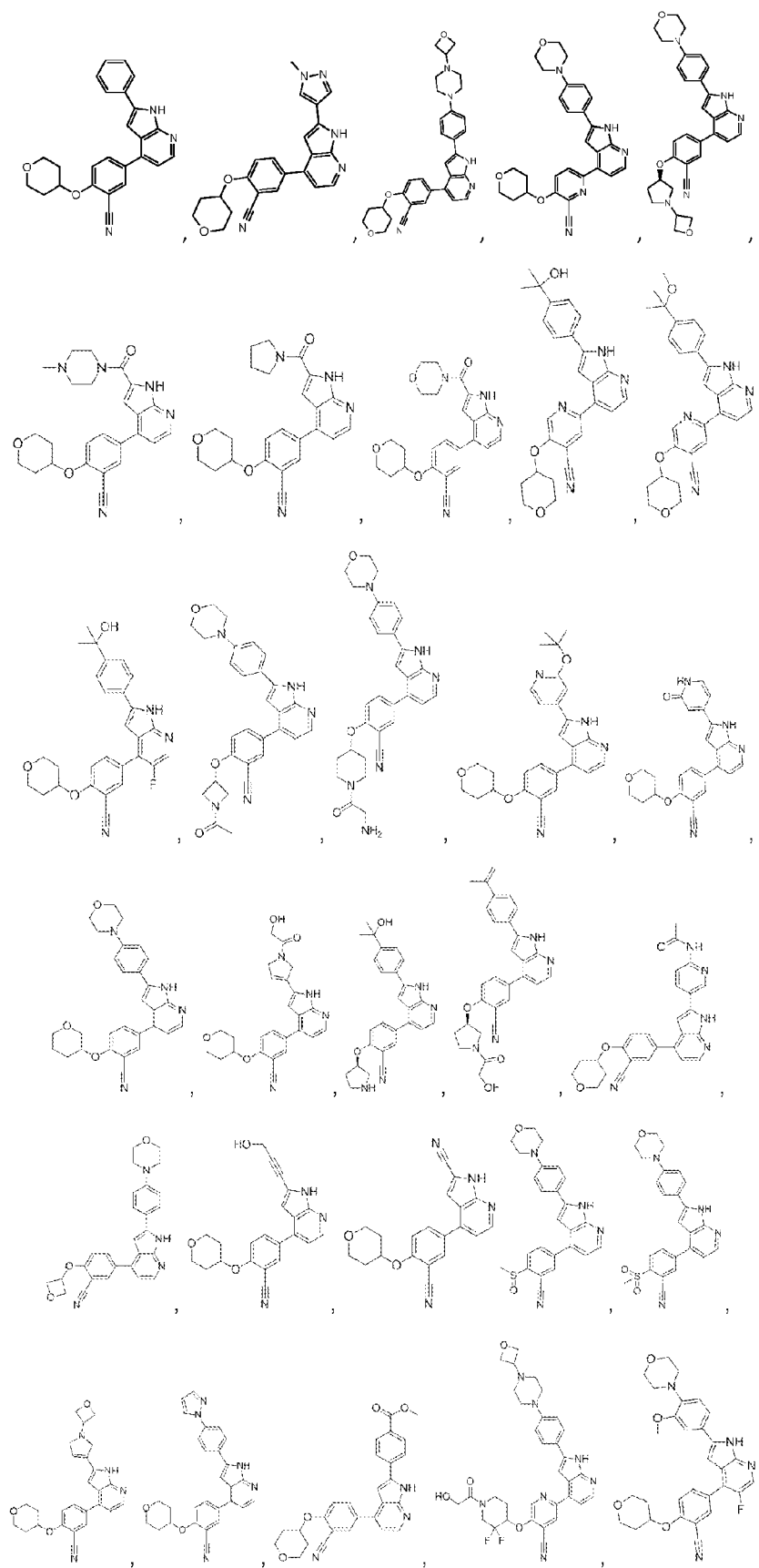


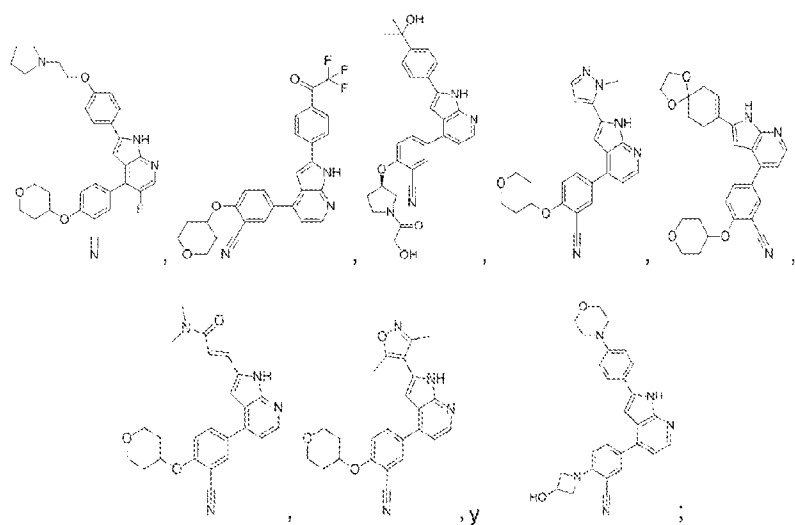
- En otra realización, R⁵ está en la posición *para* (4).





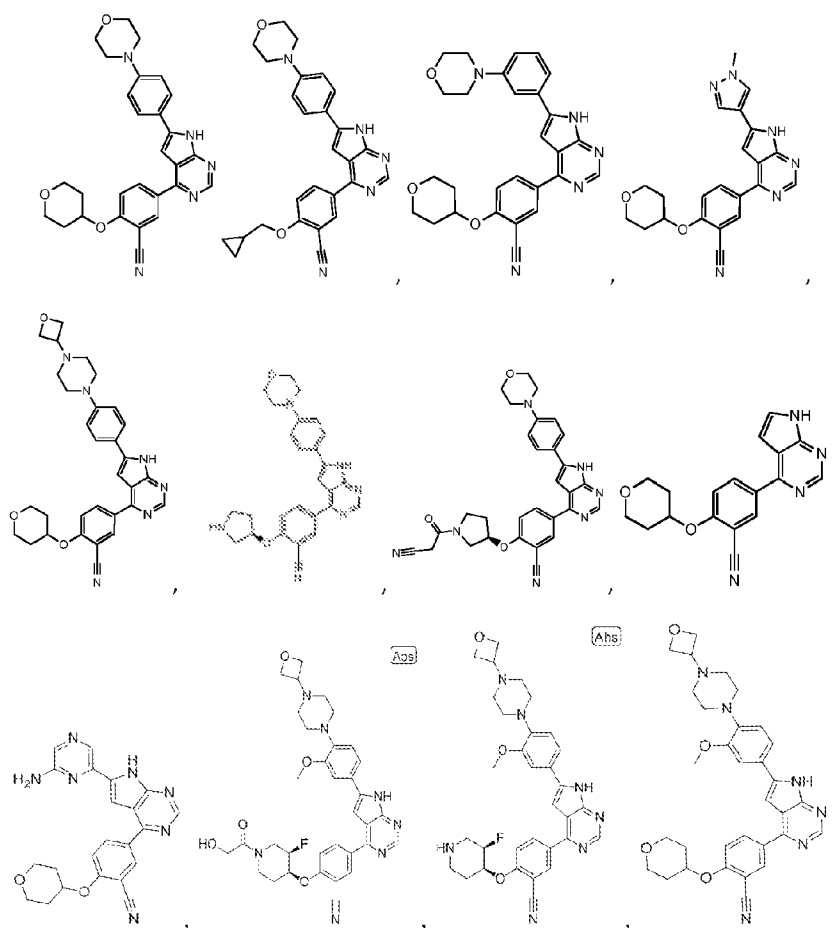


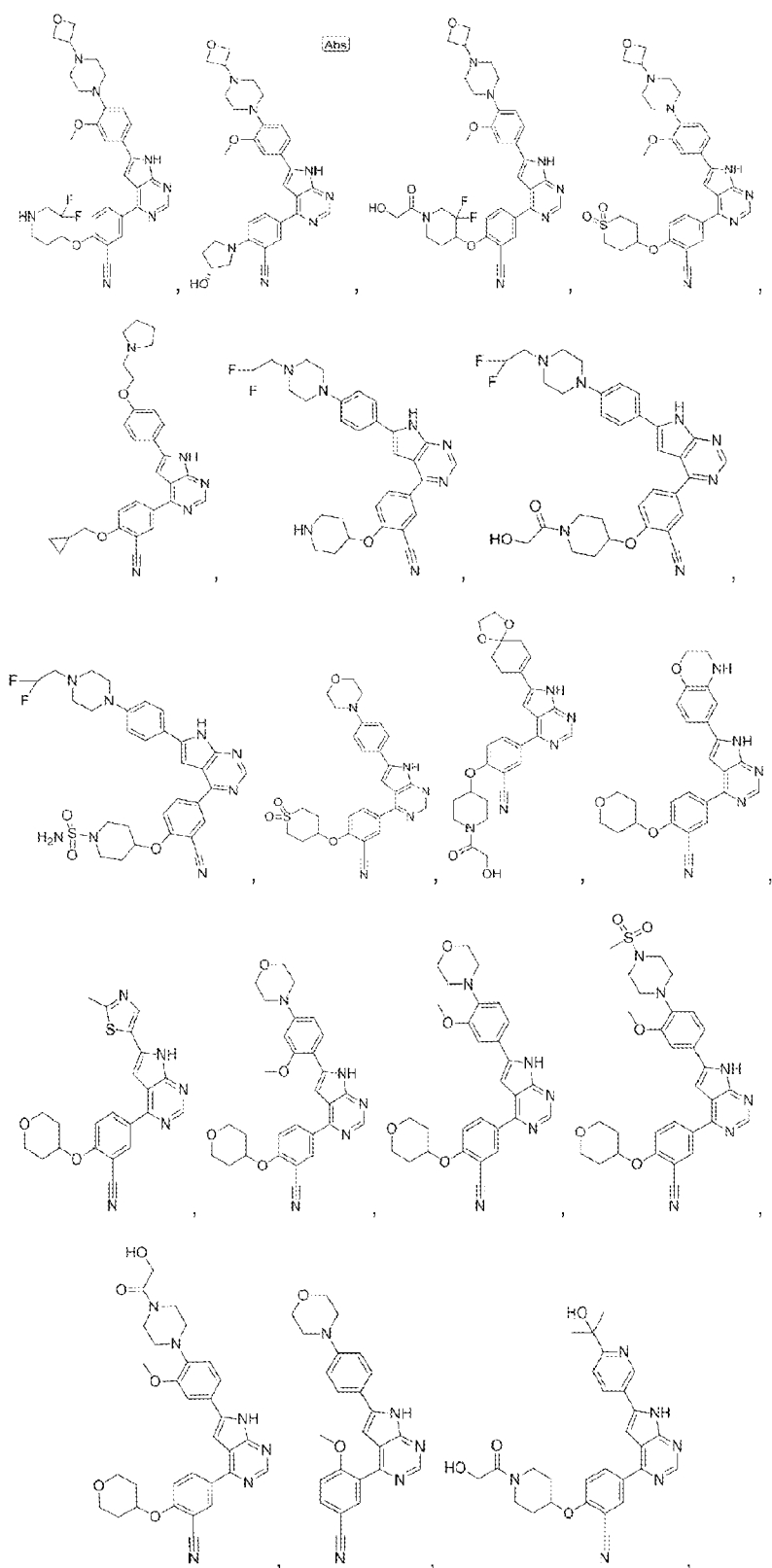


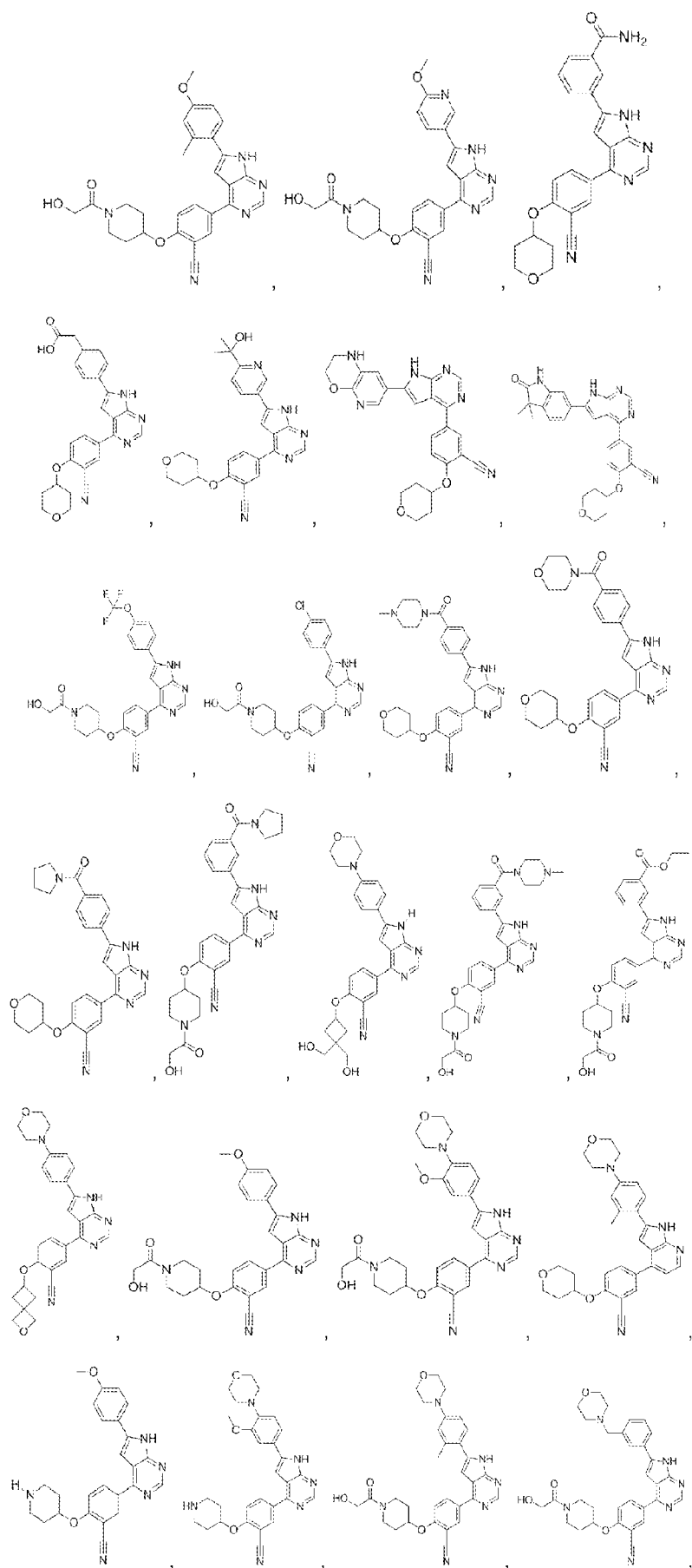


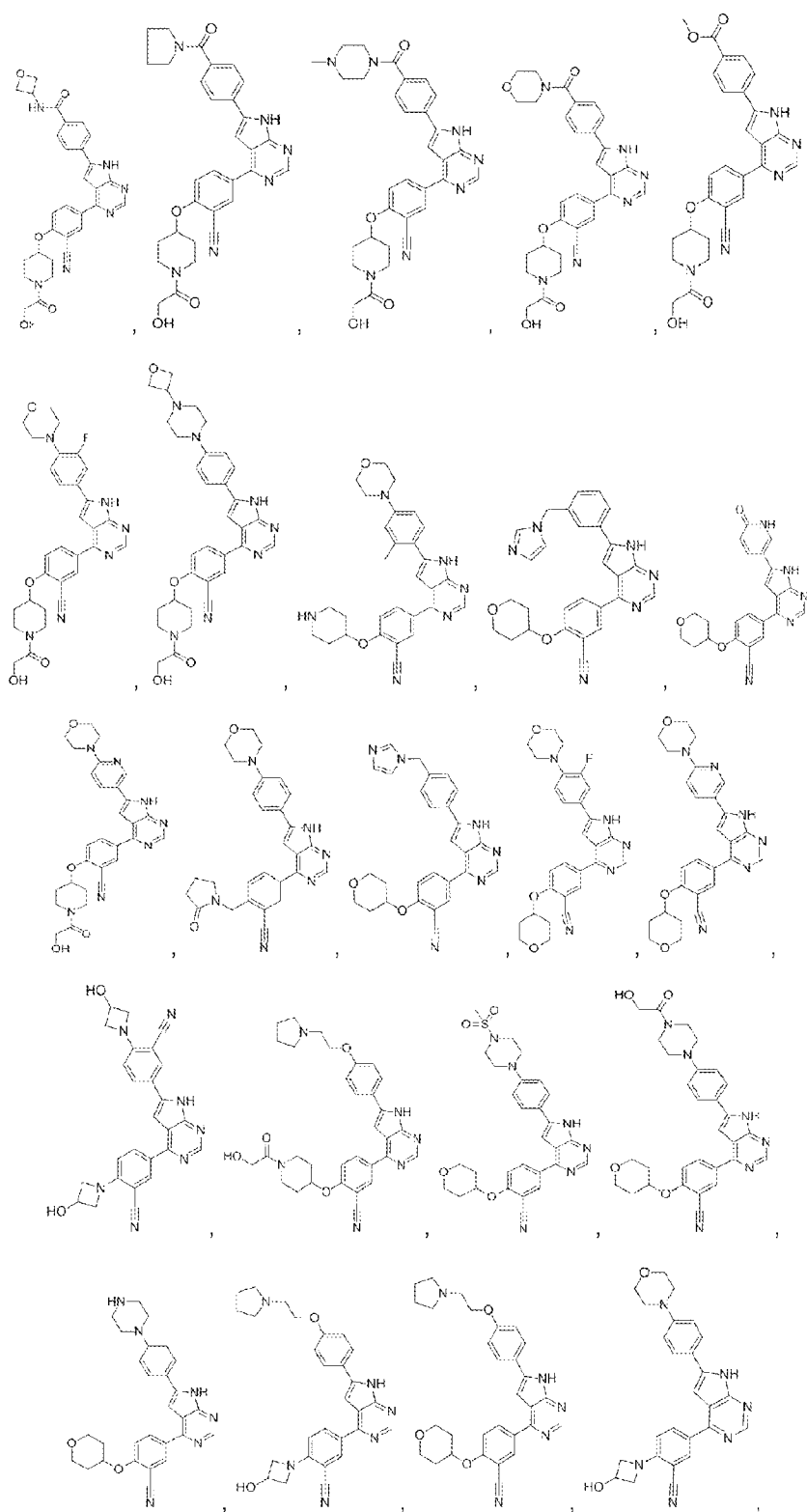
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

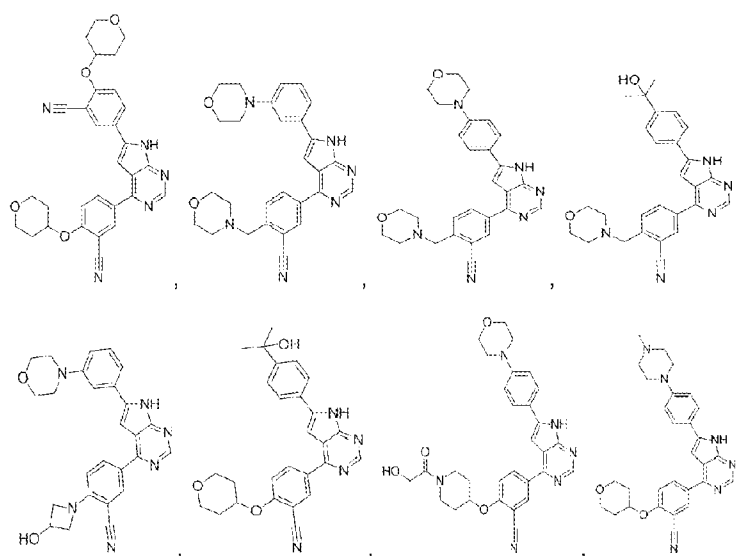
Otra realización proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



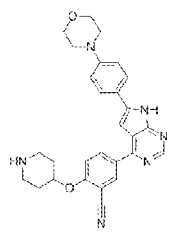








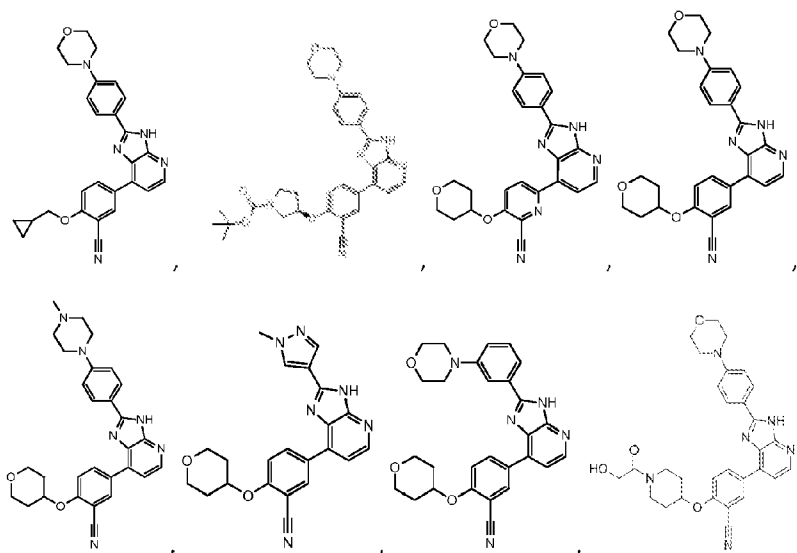
y

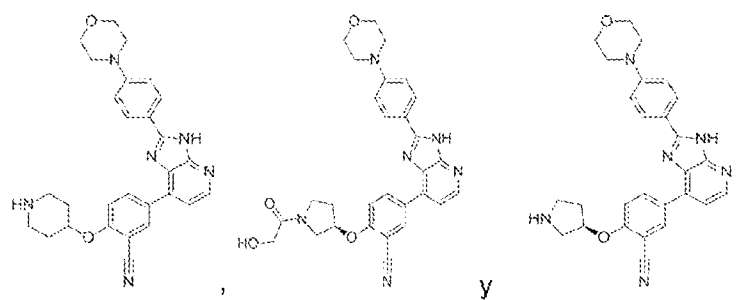


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

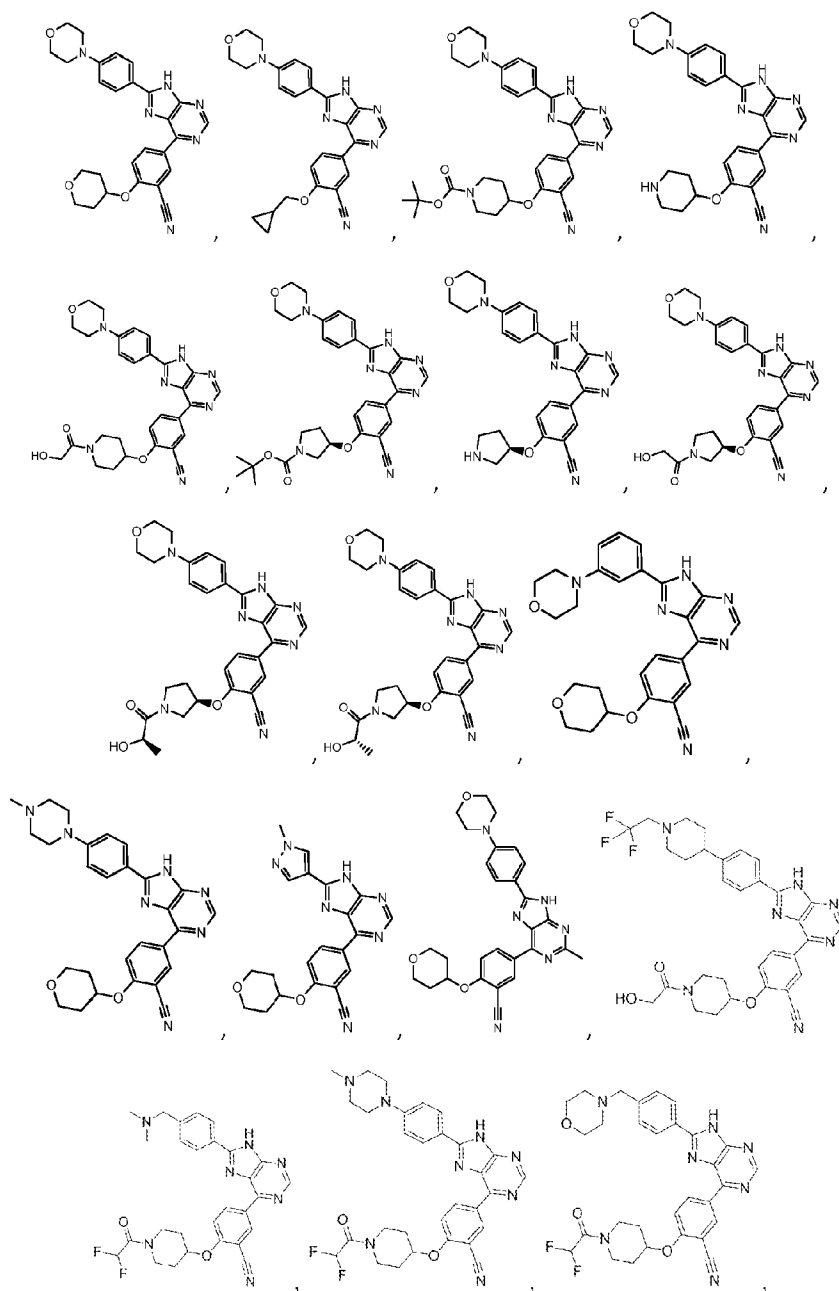
Otra realización proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

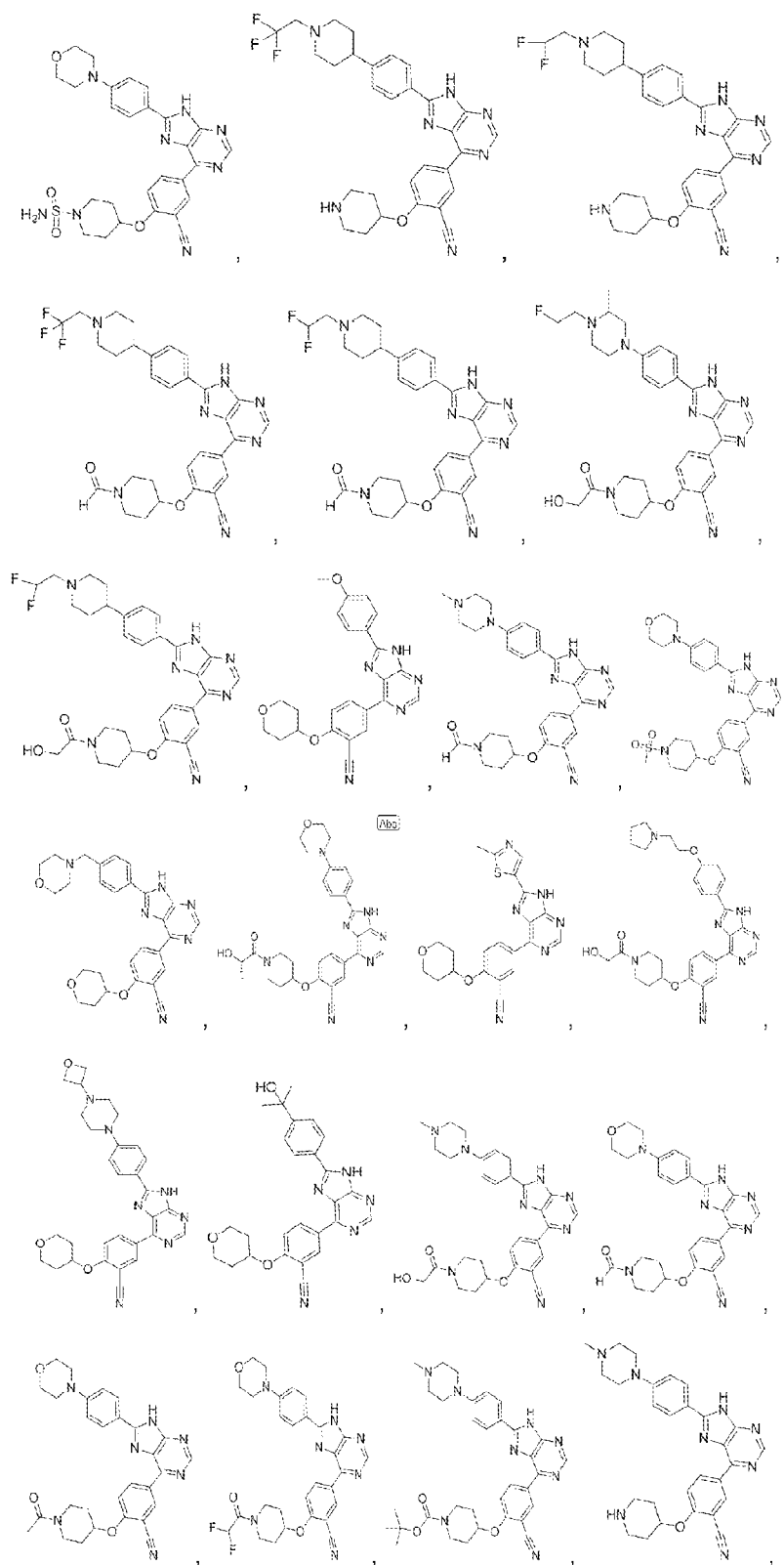


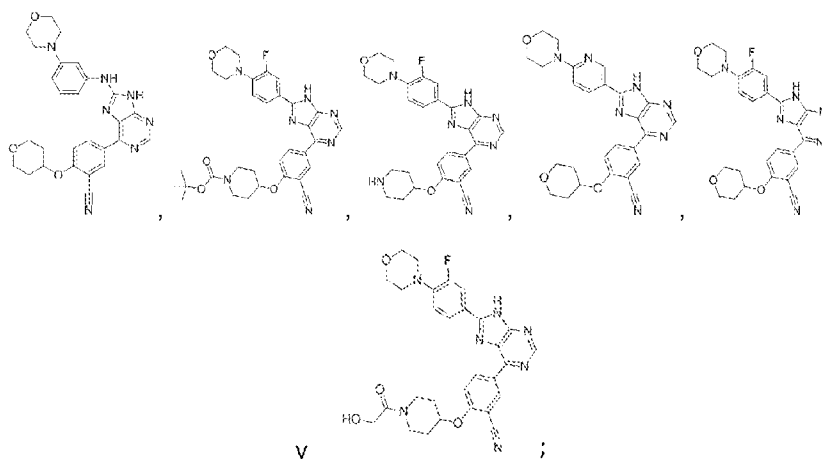


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

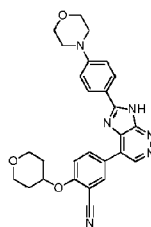






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto de la fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Otra realización proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de TBK1, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la enfermedad es cáncer. Otra realización proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de IKKε, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

Otra realización proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un cáncer mutante/dependiente de RAS, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. En otra realización, el cáncer mutante/dependiente de RAS se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, AML y melanoma.

20

Otra realización proporciona un método para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama u ovario, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. Otra realización proporciona un método para tratar a un sujeto que padece cáncer resistente a terapias dirigidas a HER2 y EGFR que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento.

25

Otra realización proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerosis, diabetes tipo 2, obesidad y esteatosis hepática.

30

Otra realización proporciona un método para inhibir TBK1 en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona un método para inhibir IKKε en un sujeto, que comprende administrar un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona la administración adicional al sujeto de un agente activo adicional.

Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

- 5 Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de TBK1. En una realización, la enfermedad es cáncer. Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de IKK ϵ .

- 10 Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar a un sujeto que padece un cáncer mutante/dependiente de RAS. En una realización, el cáncer mutante/dependiente de RAS se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, AML y melanoma.

- 15 Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama u ovario. Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar a un sujeto que padece cáncer resistente a terapias dirigidas a HER2 y EGFR.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerosis sistémica, diabetes tipo 2, obesidad y esteatosis hepática.

Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar a un sujeto que padece cáncer.

- 25 Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para inhibir TBK1 en un sujeto. Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para inhibir IKK ϵ en un sujeto.

- 30 Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de TBK1. En una realización, la enfermedad es cáncer. Otra realización es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de IKK ϵ .

- 35 Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece un cáncer mutante/dependiente de RAS. En una realización, el cáncer mutante/dependiente de RAS se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, AML y melanoma.

- 40 Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama u ovario. Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece cáncer resistente a terapias dirigidas a HER2 y EGFR.

- 45 Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en Artritis reumatoide (AR), Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Lupus eritematoso sistémico (LES), Polimiositis, Esclerosis sistémica, Diabetes tipo 2, Obesidad y Esteatosis hepática.

- 50 Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir TBK1 en un sujeto. Otra realización proporciona el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir IKK ϵ en un sujeto.

Descripción detallada de la invención

La siguiente es una lista de abreviaturas y acrónimos utilizados en toda la solicitud:

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
AcOH	Ácido acético
ACN	acetonitrilo
CAN	Nitrato cérico de amonio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
conc.	Concentrado
d	Doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DAST	Trifluoruro de (dietilamino)azufre
dd	Doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	Alcohol etílico
ECF	Fluido extracelular
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGTA	Ácido etilenglicol tetraacético
ETOAC	Acetato de etilo
equiv/eq	Equivalentes
ESI	Ionización por electropulverización

Ac	Acetato
Et	Etilo
g	Gramos
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-Benzotriazol -1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
hERG	Gen humano relacionado con el Ether-à-go-go
HMDS	hexametildisilazano (azida)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
h/hr	Horas
Hz	Hercios
IC ₅₀	La mitad de la concentración inhibidora máxima
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
LAH	Hidruro de litio y amonio
LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas.
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	multiplete
m/z	relación masa-carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
Me	Metilo
MeOH	Alcohol metílico/metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min/m	Minuto
ml/ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	milimoles

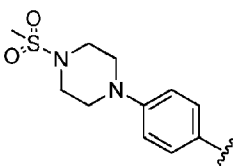
MS	Espectroscopia de masas
mw	Microonda
N	Normal
mol	Mole
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
PEPPSI™-IPr	Dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II)
ppm	Partes por millón
prep	Preparativo
Rf	Factor de retención
PR	Fase inversa
TA/ta	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
t	Triplete
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
2-MeTHF/Me-THF	2-Metil Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
TS	Tipo silvestre
δ	Cambio químico
μg	Microgramo
μL/ μL	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro

μmol

Micromol

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. Debe señalarse que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "y" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Un guion al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado habitual. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo, por ejemplo:



Una línea discontinua indica un enlace opcional. Cuando se identifican múltiples grupos sustituyentes, el punto de unión está en el sustituyente terminal (por ejemplo, para "alquilaminocarbonilo", el punto de unión está en el sustituyente carbonilo).

El prefijo "C_{x-y}" indica que el siguiente grupo tiene de x (por ejemplo, 1) a y (por ejemplo, 6) átomos de carbono, uno o más de los cuales, en ciertos grupos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, etc.), pueden reemplazarse con uno o más heteroátomos o grupos heteroatómicos. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo, el término anillos de "miembros x-y", en los que x e y son intervalos numéricos, tales como "heterociclilo de 3 a 12 miembros", se refiere a un anillo que contiene átomos x-y (por ejemplo, 3 a 12), de los cuales hasta la mitad pueden ser heteroátomos, tales como N, O, S, P, y los átomos restantes son carbono.

Además, es posible que se utilicen o no ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquileno" o grupo "alquilenilo", o grupo alquililo, un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", o un grupo arilo, respectivamente.

"Alquilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Los grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo tal como propan-1-ilo, propan-2-ilo (iso-propilo), butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (iso-butilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), pentilos, hexilos, octilos, decilos y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo (vinilo), propenilo (alilo), 1-butenilo, 1,3-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquinilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono e incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), (E)-pent-3-en-1-ino y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Amino" se refiere a -NH₂. Los grupos amino también pueden estar sustituidos como se describe en el presente documento, tal como con grupos alquilo, carbonilo u otros grupos amino. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo (por ejemplo, dimetilamino o propilamino).

"Arilo" se refiere a cualquier grupo derivado de uno o más anillos aromáticos, es decir, un único anillo aromático, un sistema de anillos bicíclico o multicíclico. Los grupos arilo incluyen, entre otros, aquellos grupos derivados de acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, un anión ciclopentadienilo, naftaleno, fluoranteno, fluoreno, indano, perileno, fenaleno, fenantreno, pireno y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo arilo tiene de 5 a 20 átomos de carbono.

"Aralalquilo" (también "aralquilo") se refiere a cualquier combinación de un grupo arilo y un grupo alquilo. Los grupos arilalquilo incluyen, entre otros, aquellos grupos derivados de bencilo, tolilo, dimetilfenilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-naftilmetilo y similares. Un grupo arilalquilo comprende de 6 a 30 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo alquilo puede comprender de 1 a 10 átomos de carbono y el grupo arilo puede comprender de 5 a 20 átomos de carbono.

"Con puente" se refiere a una fusión de anillo en donde los átomos no adyacentes de un anillo están unidos mediante un sustituyente divalente, tal como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un único heteroátomo. Quinuclidinilo y adamantanilo son ejemplos de sistemas de anillos con puentes.

- 5 "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo y alqueno cíclicos. Un grupo cicloalquilo puede tener uno o más anillos cíclicos e incluye grupos fusionados y con puentes que están completamente saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, metilcicloproilo (ciclopropilmetilo), etilciclopropilo, ciclohexenilo y similares. Otro ejemplo incluye cicloquenilo C₅₋₇.

"Halo" y "halógeno" se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 10 "Haloalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Los ejemplos incluyen, entre otros, -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFCIBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y similares, así como grupos alquilo tales como perfluoroalquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.

"Haloheterociclilo de 3-6 miembros" se refiere a un grupo heterociclilo sustituido en un átomo de carbono con al menos un átomo de halógeno, y puede incluir múltiples átomos de halógeno, tales como 3,3-difluoroazetidínilo.

- 15 "Heteroalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están cada uno reemplazado independientemente con el mismo o diferente heteroátomo o grupo heteroatómico. Los heteroátomos incluyen, entre otros, N, P, O, S, etc. Los grupos heteroatómicos incluyen, entre otros, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo. Los grupos heteroalquilo incluyen, entre otros, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃,
20 -NRCH₃, -CH₂NRCH₃, -CH₂OH y similares, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Un grupo heteroalquilo comprende de 1 a 10 carbonos y hasta tres heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 6 carbonos y de 1 a 2 heteroátomos.

- 25 "Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo mono o multicíclico en donde uno o más de los átomos de carbono aromáticos (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo o grupo heteroatómico, como se definió anteriormente. Los sistemas de anillos multicíclicos están incluidos en el heteroarilo y pueden estar unidos al anillo con el heteroátomo o el anillo arilo. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, grupos derivados de acridina, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolina, cinolina, furano, imidazol, imidazopiridina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina,
30 fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, piran, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quina zolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5- 14 miembros, de 5-10 miembros o de 5-6 miembros.

- "Heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos múltiples parcialmente no aromático con al menos un heteroátomo o grupo heteroatómico, tal como se definió anteriormente. Los heterociclos incluyen, entre otros, grupos derivados de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares. Los grupos heterociclilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más dobles enlaces, incluyendo sistemas de anillos fusionados
40 con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos. Los ejemplos incluyen dihidroquinolinas, por ejemplo 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazola, tetrahidroimidazol, etc., indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-ona), isatina, dihidroftalazina, quinolinona, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona, y similares. Los grupos de heterociclo pueden tener de 3-12 miembros, de 3-10 miembros, de 3-7 miembros o de 5-6 miembros.

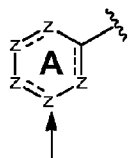
- 45 "Hidroxilo" e "hidroxi" se usan indistintamente y se refieren a -OH. "Oxo" se refiere a =O. Cuando existen formas tautoméricas del compuesto, los grupos hidroxilo y oxo son intercambiables.

- Se entiende que se pueden usar combinaciones de grupos químicos y serán reconocidas por personas con conocimientos habituales en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Se puede prever fácilmente un gran número de tales combinaciones. Ejemplos adicionales de
50 combinaciones de sustituyentes utilizadas en el presente documento incluyen: alquilamiocarbonilo C₁₋₆ alcoxicarbonilo (por ejemplo CH₃CH₂NHC(O)-)C₁₋₆ (por ejemplo CH₃OC(O)-), alquilo heterociclil-C de 5-7 miembros₁₋₆ (por ejemplo, piperazinil-CH₂-), alquilsulfonil-heterociclilo C₁₋₆ de 5-7 miembros (por ejemplo, CH₃S(O)₂-morfolinilo-), alcoxi heterociclilo C₁₋₆ de 5-7 miembros (por ejemplo, pirrolidinil-O-), heterociclilo de 5-7 miembros, (heterociclil de 4-7 miembros) -heterociclilo de 4-7 miembros (por ejemplo, oxetanil-pirrolidinil-), cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₆ (por
55 ejemplo, ciclopropil-NH-C(O)-), alquilil heterociclil-C₂₋₆ de 5-7 miembros (por ejemplo, N-piperazinil-CH₂C≡CCH₂), y arilaminocarbonilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenil-NH-C(O)-).

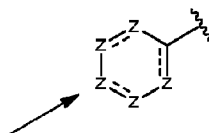
"Spiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido mediante dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-diethylclopentano, dimetildioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, en los que

ciclopentano y piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro. Cuando los sustituyentes (grupos R) se toman juntos (por ejemplo, cuando R⁷ y R⁸ se toman juntos) se pueden tomar desde el mismo punto de unión para formar un anillo espiro.

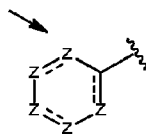
- 5 La frase posición "*meta* (3) con respecto al punto de unión del anillo A", se refiere a la posición en el anillo donde está unido el sustituyente (por ejemplo, -CN) y se muestra a continuación con una flecha, donde Z representa un átomo de carbono o nitrógeno:



- 10 Similarmente, la sustitución de posición *para* (4) se refiere a la unión de un sustituyente en la posición indicada a continuación, con respecto al punto de unión (por ejemplo, del anillo B):



Similarmente, *orto* o 2 posiciones se refiere a la unión de un sustituyente en la posición indicada a continuación, con respecto al punto de unión:



- 15 El término "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia se refiere a aquella sustancia que generalmente se considera segura y adecuada para su uso sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

- 20 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen isómeros, estereoisómeros y similares. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

El término "fusionado" se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica".

- 30 El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando corresponda. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

- 35 La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog RS. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) en donde giran la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.
- 40

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse a una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por cualquiera de los dos un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición el amonio y las sales de amonio sustituidas o cuaternizadas. Se pueden encontrar listas representativas no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables en SM Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977.), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5.

"Sujeto" y "sujetos" se refieren a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, mascotas de bolsillo, conejos, perros y monos) y similares.

"Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluyen lo siguiente:

- (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

"Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que puede ser eficaz para provocar la respuesta biológica, clínica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar. La cantidad efectiva puede incluir una variedad de cantidades.

Los compuestos de la invención incluyen solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y formas de sales de los mismos.

También se proporcionan compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden ser reemplazados por un átomo de deuterio o D, en los que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la Fórmula (I) (incluyendo los compuestos de las Fórmulas (Ia) -(Ik)) se pueden administrar en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en aquellas patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, incluidas las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una malla extensible, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede realizarse, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con cubierta entérica. Al elaborar composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, normalmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de un vehículo que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sobres, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en Patentes de EE. UU. Nos. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para uso en los métodos descritos en el presente documento emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, Patentes de EE. UU. Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o según demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones pueden, en algunas realizaciones, formularse en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg. En otras realizaciones, para administración parenteral, cada unidad de dosificación contiene de 0.1 a 700 mg de un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado normalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, y la gravedad de los síntomas del sujeto.

En determinadas realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de 0.1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo, por ejemplo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg por kilogramo. Dichos niveles de dosificación pueden, en ciertos casos, ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En otras realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg por sujeto por día. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación pueden contener de 1 mg a 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de la dosificación también puede variar según el compuesto utilizado y la enfermedad o afección particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1, 2 o 3 veces al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar uniformemente por toda la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en el presente documento pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, teniendo este último la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su

liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

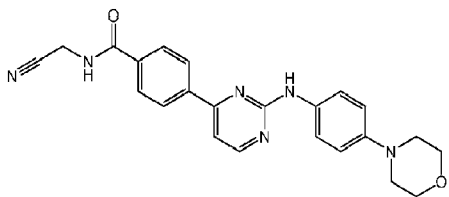
- 5 Se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un embalaje adecuado. En una realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento.

- 10 Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

- Los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La presente solicitud proporciona métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación de los mismos que usan o incluyen uno o más agentes terapéuticos que inhiben uno o más objetivos que se relacionan, directa o indirectamente, con el crecimiento, la proliferación o la apoptosis celular para tratar trastornos hiperproliferativos tales como cánceres o neoplasias mieloproliferativas. El uno o más agentes terapéuticos son compuestos o moléculas que son un inhibidor de Abl, un inhibidor de ACK, un inhibidor de A2B, un inhibidor de ASK, un inhibidor de Auroa quinasa, un inhibidor de BTK, un inhibidor de BRD, un inhibidor de c-Kit, un inhibidor de c-Met, un inhibidor de CAK, un inhibidor de CaMK, un inhibidor de CDK, un inhibidor de CK, un inhibidor de DDR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de FAK, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de FYN, un inhibidor de GSK, un inhibidor de HCK, un Inhibidor de HDAC, inhibidor de IKK, inhibidor de IDH, inhibidor de IKK, inhibidor de JAK, inhibidor de KDR, inhibidor de LCK, inhibidor de LOX, inhibidor de LOXL, inhibidor de LYN, inhibidor de MMP, inhibidor de MEK, inhibidor de MAPK, un inhibidor de NEK9, un inhibidor de NPM-ALK, un inhibidor de la quinasa p38, un inhibidor de PDGF, una quinasa PI3 (PI3K), un inhibidor de PK, un inhibidor de PLK, un inhibidor de PK, un inhibidor de PYK, un inhibidor de SYK, un inhibidor de TPL2, un inhibidor de STK, un inhibidor de STAT, un inhibidor de SRC, un inhibidor de TBK, un inhibidor de TIE, un inhibidor de TK, un inhibidor de VEGF, un inhibidor de YES, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferación, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos son compuestos o moléculas que se dirigen a una PI3 quinasa (PI3K), una tirosina quinasa de bazo (SYK), una Janus quinasa (JAK), una tirosina quinasa de Bruton (BTK), o cualquier combinación de las mismas, dando como resultado la inhibición de uno o más objetivos. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un inhibidor de PI3Kδ que inhibe selectivamente la isoforma delta p110 de PI3K (PI3Kδ). En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos son un inhibidor de PI3Kδ y un inhibidor de JAK1/2.

El inhibidor de JAK se une e inhibe a uno o más miembros de la familia JAK, incluyendo JAK1, JAK2 y/o JAK3.

En una realización, el inhibidor de JAK es el Compuesto A que tiene la estructura:

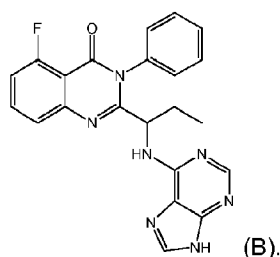


- 35 Se puede hacer referencia al compuesto A por su nombre de compuesto: N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida usando ChemDraw. El compuesto A, también denominado CYT0387 o momelotinib, es un inhibidor selectivo de JAK2 y JAK1, en relación con JAK3. Los métodos para sintetizar compuestos de fórmula I y Compuesto A se describen previamente en la Patente de EE. UU. No. 8,486,941.

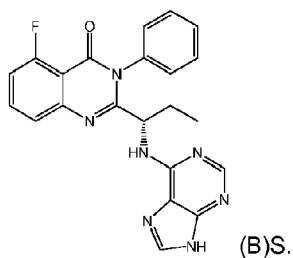
- 40 Los inhibidores de JAK adicionales incluyen, pero no se limitan a, ruxolitinib (INCB018424), fedratinib (SAR302503, TG101348), tofacitinib, baricitinib, lestaurtinib, pacritinib (SB1518), XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543 y NS01. 8.

Los inhibidores de PI3K inhiben una o más isoformas de PI3K de Clase I, incluyendo PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, PI3Kγ o cualquier combinación de las mismas.

- 45 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3Kδ es el Compuesto B que tiene la estructura:

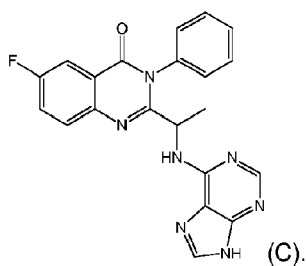


En otras realizaciones, el Compuesto B es predominantemente el enantiómero S, que tiene la estructura:

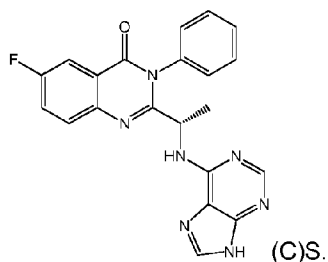


5 También se puede hacer referencia al enantiómero (S) del Compuesto B por su nombre de compuesto: (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona usando ChemDraw.

En determinadas realizaciones, el inhibidor de PI3Kδ es el Compuesto C que tiene la estructura:

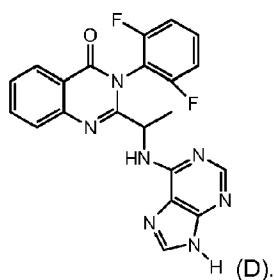


En realizaciones adicionales, el Compuesto C es predominantemente el enantiómero S, que tiene la estructura:

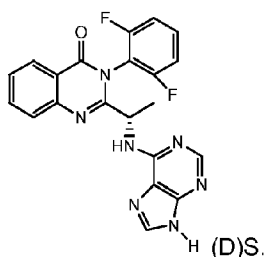


10 También se puede hacer referencia al enantiómero (S) del compuesto C por su nombre de compuesto: (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona usando ChemDraw.

En otra realización, el inhibidor de PI3K es el Compuesto D, que tiene la estructura:



En una realización, el Compuesto D es predominantemente el enantiómero S, que tiene la estructura:



También se puede hacer referencia al enantiómero (S) del compuesto D por su nombre de compuesto: (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona usando ChemDraw.

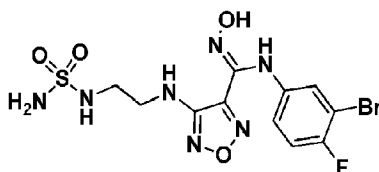
- 5 En otra realización más, el inhibidor de PI3K es el Compuesto E, que se denomina por su nombre de compuesto: (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo usando ChemDraw. En alguna otra realización, el inhibidor de PI3K incluye los compuestos descritos en Solicitudes Provisionales de EE. UU. Nos. 61/543,176; 61/581,528; 61/745,429; 61/745,437; y 61/835,333.

- 10 Los compuestos B, C, D y E son inhibidores de PI3K δ , que inhiben selectivamente PI3K p110 δ en comparación con otras isoformas de PI3K. Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula II, Compuestos B, C, D y E, se describen previamente en Patente de EE. UU. No. 7,932,260 o Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/581,528.

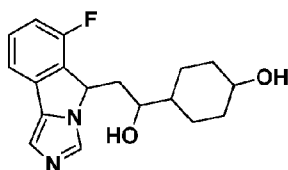
Los inhibidores de PI3K adicionales incluyen, entre otros, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, and GDC-0980, wortmannin, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, y ZSTK474.

- 15 El inhibidor de SYK incluye, entre otros, 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, R406 (tamatinib), R788 (fostamatinib), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205 AA, R112 o R343, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Véase Kaur et al., European Journal of Medicinal Chemistry 67 (2013) 434-446. En una realización, el inhibidor de Syk es 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como se describe en Patente de EE. UU. No. 8,450,321.

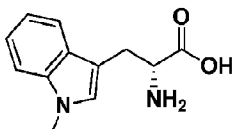
- 20 En diversas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más inhibidores de IDO1. En una realización, el inhibidor de IDO1 es INCB24360 que tiene la estructura:



En otra realización, el inhibidor de IDO1 es NLG-919 que tiene la siguiente estructura:



- 25 En otra realización, el inhibidor de IDO1 es indoximod que tiene la siguiente estructura:



- 30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo uno o más agentes terapéuticos adicionales de la lista anterior de agentes terapéuticos adicionales, para uso en: terapia; un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de TBK1, tal como cáncer; un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de IKK ϵ ; un método para tratar a un sujeto que padece un cáncer mutante/dependiente de RAS, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, AML y melanoma; un método para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama o

de ovario; un método para tratar a un sujeto que padece cáncer resistente a terapias dirigidas a HER2 y EGFR; un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerosis sistémica, diabetes tipo 2, obesidad y esteatosis hepática; o un método para

- 5 tratar a un sujeto que padece cáncer.
- Otra realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo uno o más agentes terapéuticos adicionales de la lista anterior de agentes terapéuticos adicionales, en la fabricación de un medicamento para: terapia;
- 10 tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de TBK1, tal como cáncer; tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de IKK ϵ ; tratar a un sujeto que padece un cáncer mutante/dependiente de RAS, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, AML y melanoma; tratar a un sujeto que padece cáncer de mama o de ovario; tratar a un sujeto que padece cáncer resistente a terapias dirigidas a HER2 y EGFR; tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad
- 15 pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerosis sistémica, diabetes tipo 2, obesidad y esteatosis hepática; o tratar a un sujeto que padece cáncer.

En una realización, las combinaciones anteriores comprenden un agente terapéutico adicional, por ejemplo un agente terapéutico adicional seleccionado de los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente.

- 20 Otra realización de la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más de los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

La síntesis de ciertos compuestos y los intermedios utilizados para preparar compuestos se detallan en las siguientes secciones. Se enumeran números de ejemplo para mayor comodidad.

- 25 Todas las operaciones que implicaban materiales sensibles a la humedad y/o al oxígeno se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco en cristalería presecada. A menos que se indique lo contrario, los materiales se obtuvieron de fuentes disponibles comercialmente y se usaron sin purificación adicional.

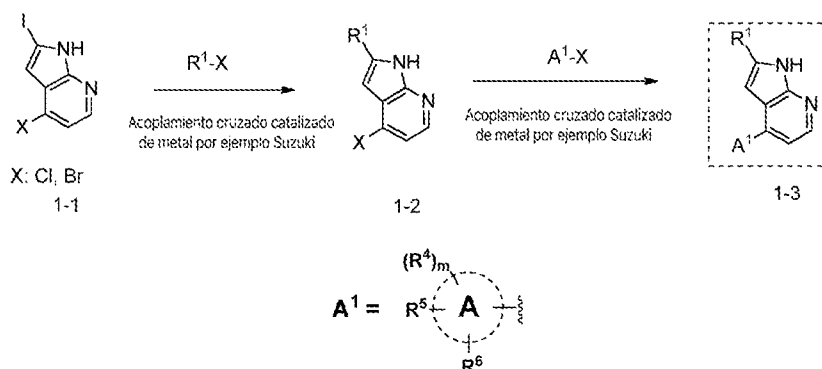
- Los espectros de resonancia magnética nuclear ("RMN") se registraron en un espectrómetro de resonancia Varian de 400 MHz. Los desplazamientos químicos de ^1H RMN se dan en partes por millón (δ) campo abajo desde tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal del solvente residual ($\text{CHCl}_3 = \delta$ 7.24, DMSO = δ 2.50) como estándar interno. La información de ^1H RMN se tabula en el siguiente formato: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete), constante(s) de acoplamiento (J) en hercios, número de protones. El prefijo app se aplica ocasionalmente en los casos en los que la verdadera multiplicidad de la señal no se resolvió y br indica que la señal en cuestión se amplió.
- 30

- 35 Los compuestos se denominaron utilizando ChemBioDraw Ultra versión 12.0.

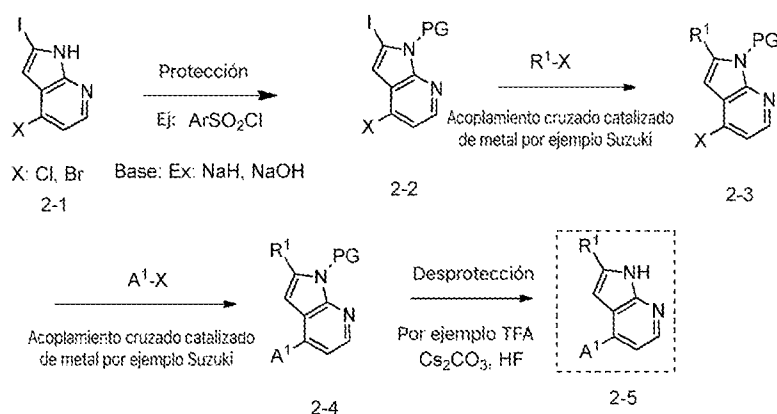
- Cuando la producción de materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de manera análoga a métodos conocidos en la técnica o como se divulga en los Ejemplos. Un experto en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en el presente documento son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, y que se pueden usar otros métodos conocidos y variantes de los métodos descritos en el presente documento. Los métodos o características descritos en diversos ejemplos se pueden combinar o adaptar de diversas formas para proporcionar formas adicionales de preparar los compuestos descritos en el presente documento.
- 40

Ejemplos

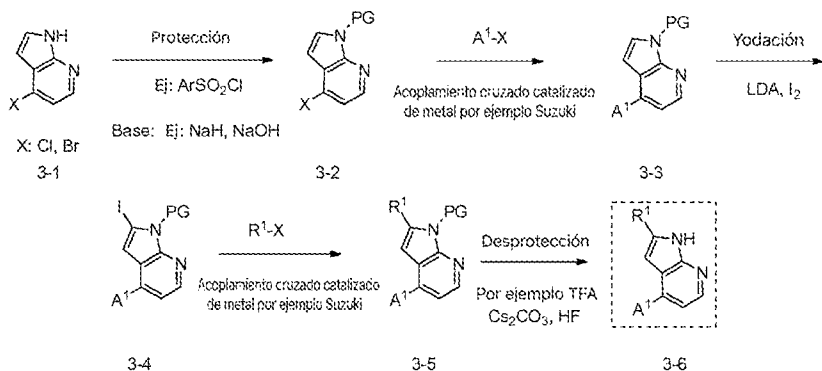
- Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos siguientes, y en las referencias citadas en el presente documento.
- 45

Esquema 1 General

El esquema 1 muestra una síntesis general de compuestos de la invención que comienza con reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (por ejemplo, Suzuki) de los grupos R¹ que producen los intermedios 1-2, que se someten a otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (por ejemplo, Suzuki) de los grupos A para producir compuestos finales del tipo 1-3.

Esquema 2 General

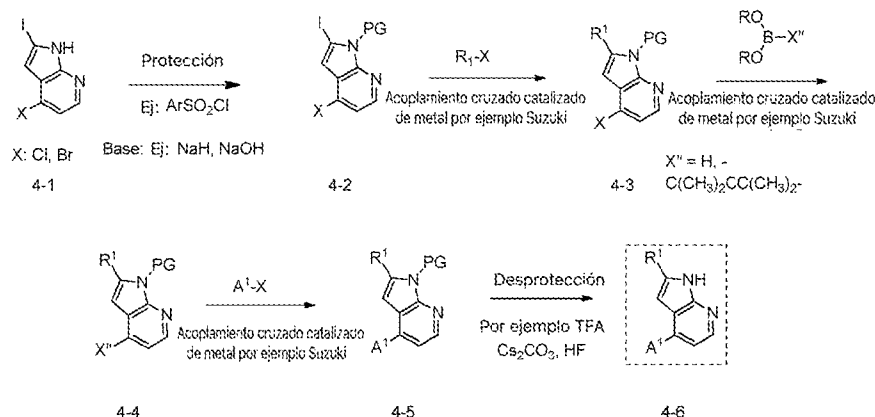
El Esquema 2 describe una síntesis general de compuestos de la invención comenzando con la protección (SEM-Cl o ArSO₂Cl, base, por ejemplo, NaH o NaOH) de los intermedios de azaindol 2-1 dando el intermedio protegido 2-2. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) del intermedio 2-2 con el grupo R¹ producen los intermedios 2-3 que sufren otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) de los grupos A, para producir el intermedio 2-4. Desprotección del grupo protector, tal como un grupo SEM (por ejemplo, TFA/calor o TBAF) o grupo ArSO₂ (por ejemplo, TFA o Cs₂CO₃), produce compuestos finales del tipo 2-5.

Esquema 3 General

El Esquema 3 describe una síntesis general de compuestos de la invención comenzando con la protección (SEM-Cl o ArSO₂Cl, base, por ejemplo, NaH o NaOH) de los intermedios de azaindol 3-1 dando el intermedio protegido 3-2.

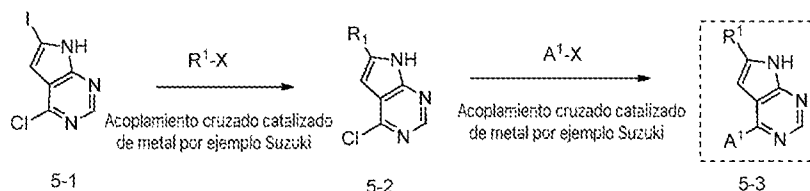
Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) del intermedio 3-2 con grupo A₁ produce intermedios 3-3. La halogenación (yodación con I₂, LDA) da el yodo intermedio 3-4, que sufre reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (por ejemplo, Suzuki) con el grupo R' produce los intermedios 3-5. Desprotección del grupo SEM (por ejemplo, TFA/calor o TBAF) o grupo ArSO₂ (por ejemplo, TFA o Cs₂CO₃), produce compuestos finales del tipo 3-6.

Esquema 4 General

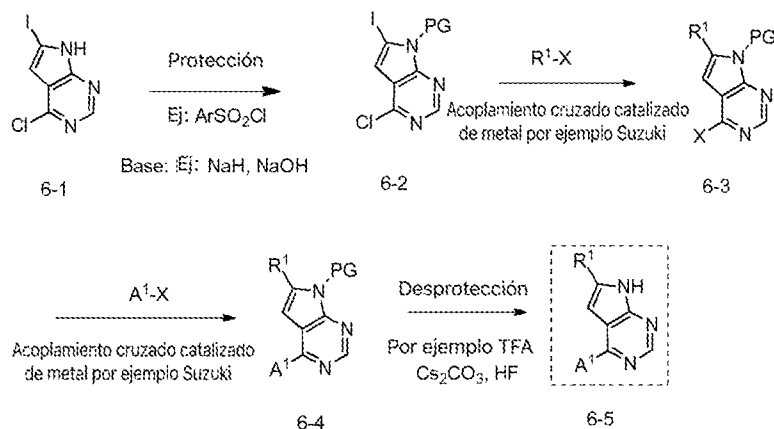


El Esquema 4 describe una síntesis general de compuestos de la invención comenzando con la protección (SEM-Cl o ArSO₂Cl, base, por ejemplo, NaH o NaOH) de los intermedios de azaindol 4-1 dando el intermedio protegido 4-2. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) del intermedio 4-2 con el grupo R' producen los intermedios 4-3. Conversión del halógeno (X = Cl, Br) al boronato o ácido borónico usando metal catalizado (por ejemplo, Pd(Cl₂(PPh₃)₂, base: KOAc, solvente: dioxano) produce el intermedio 4-4, que sufre otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) con el grupo A' produce los intermedios 4-5. Desprotección del grupo SEM (por ejemplo, TFA/calor o TBAF) o grupo ArSO₂ (por ejemplo, TFA o Cs₂CO₃), produce compuestos finales del tipo 4-6.

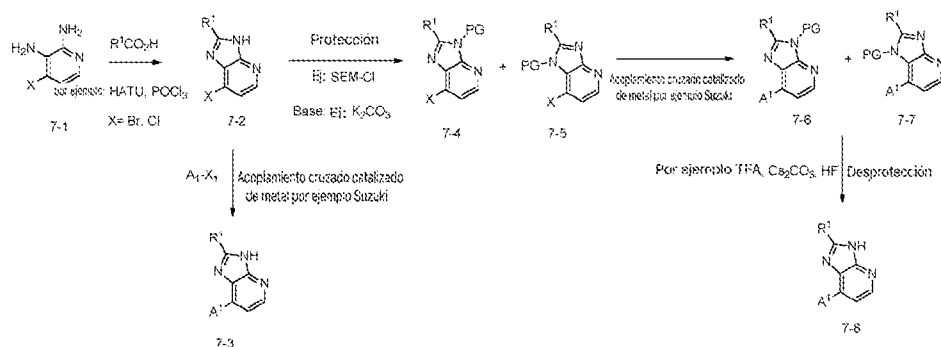
Esquema 5 General



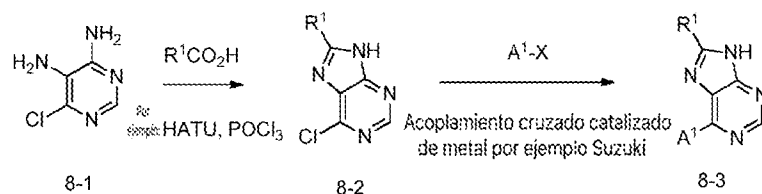
El esquema 5 muestra una síntesis general de compuestos de la invención que comienza con reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (por ejemplo, Suzuki) del grupo R' produce los intermedios 5-2, que experimentan otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (por ejemplo, Suzuki) de grupos A' para producir compuestos finales del tipo 5-3.

Esquema 6 General

El esquema 6 describe una síntesis general de compuestos de la invención comenzando con la protección (SEM-Cl o ArSO_2Cl , base, por ejemplo, NaH o NaOH) del intermediario 4-cloro-6-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 6-1 que produce el intermediario protegido 6-2. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) del intermediario 6-2 con el grupo R^1 producen los intermediarios 6-3 que experimentan otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) de grupos A^1 para producir intermediario 6-4. Desprotección del grupo SEM (por ejemplo, TFA/calor o TBAF) o grupo ArSO_2 (por ejemplo, TFA o Cs_2CO_3), produce compuestos finales del tipo 6-5.

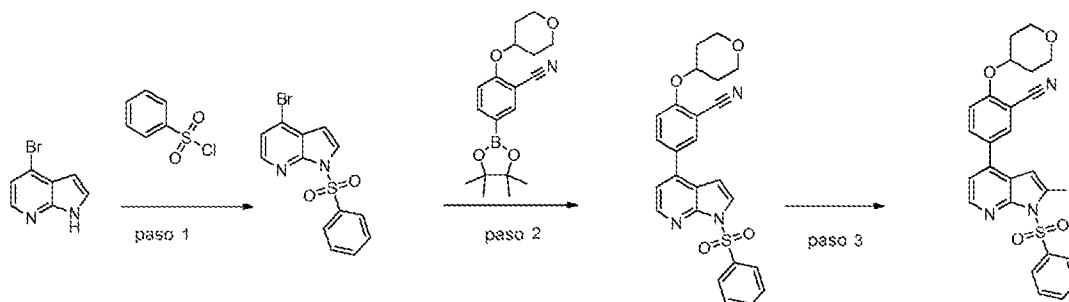
Esquema 7 General

- 10 El Esquema 7 describe una síntesis general de compuestos de la invención que comienza con el acoplamiento del ácido correspondiente con 4-halopiridina-2,3-diamina 7-1 (por ejemplo: 4-cloropiridina-2,3-diamina o 4-bromopiridina-2,3-diamina, por ejemplo HATU o POCl_3 , por ejemplo DMF, acetonitrilo como disolventes, por ejemplo base: DIPEA o NMM) para dar el intermediario 7-2 que sufre reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) de grupos A^1 para producir compuestos finales del tipo 7-3.
- 15 El Esquema 7 también describe una síntesis general de compuestos de la invención con la protección del intermediario 7-2 (SEM-Cl, base, por ejemplo, K_2CO_3) produciendo una mezcla de los intermediarios 7-4 y 7-5. La instalación de los grupos A en condiciones de acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo, Suzuki), llega a una mezcla de los intermediarios 7-6 y 7-7. La desprotección del grupo SEM (por ejemplo, TFA/calor o HF) produce compuestos finales del tipo 7-8.

Esquema 8 General

El Esquema 8 describe una síntesis general de compuestos de la invención que comienza con el acoplamiento del ácido correspondiente con 6-cloropirimidina-4,5-diamina (por ejemplo, HATU o POCl₃, por ejemplo, DMF, acetonitrilo como disolventes, por ejemplo, base: DIPEA o NMM) para dar el intermedio 8-2 que sufre reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, Suzuki) de grupos A¹ para producir compuestos finales del tipo 8-3.

5 Intermedio A: 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Se suspendió 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10 g, 51 mmol) en una mezcla de diclorometano (200 ml) y 1,4-dioxano (70 ml) y se trató con 50 % p/p de solución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml), seguida de bisulfato de tetra-n-butilamonio. La mezcla se agitó vigorosamente y se enfrió en un baño de agua con hielo mientras se añadía gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (9.6 ml, 76 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando vigorosamente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el sólido resultante se trituró con agua (aproximadamente 100 ml), seguido de metanol (aproximadamente 50 ml). El sólido se secó en una estufa de vacío para dar el producto deseado.

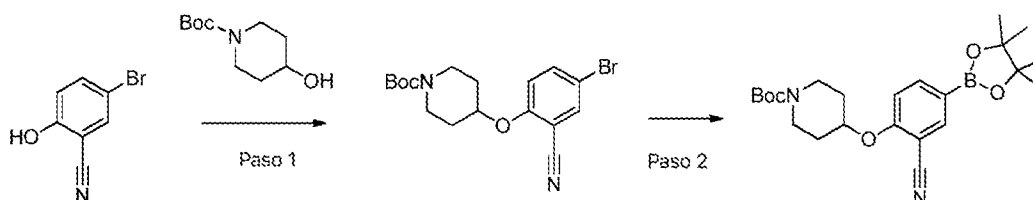
LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₉BrN₂O₂S: 337.0; encontró: 337.3

Paso 2: Una mezcla de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5.0 g, 15 mmol), complejo de 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (5.4 g, 16 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (0.55 g, 0.74 mmol) y carbonato de sodio (3.1 g, 30 mmol) en 1,4-dioxanos (130 ml) y agua (40 ml) se calentó durante aproximadamente 5 horas en un bloque de calentamiento a 115 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₁N₃O₄S: 460.1; encontró: 460.2

Paso 3: Se enfrió una solución de diisopropilamina (1.1 ml, 7.9 mmol) en THF (30 ml), en atmósfera de argón, en una solución sólida de CO₂/baño de acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa solución de n-butilitio (2.5 M en hexanos, 2.7 ml, 6.7 mmol). La mezcla se transfirió a un baño de agua helada y se agitó 15 minutos antes de volver a enfriar en CO₂/baño de acetona. Una solución de 5-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (1.4 g, 3.4 mmol) en THF (6 ml) se añadió gota a gota. Después de una hora de agitación a -78 °C, se añadió gota a gota mediante una jeringa una solución de yodo (2.3 g, 9.1 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se dejó agitar en el baño de enfriamiento durante 15 minutos después de la adición de I₂ antes de retirar el baño, se permitió recuperar la temperatura ambiente. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez cada uno con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₀I₂N₃O₄S: 586.0; encontró: 586.1

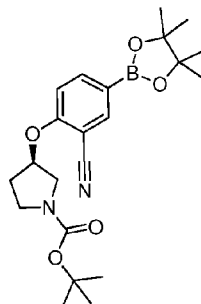
Intermedio B: tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato



Paso 1: Se combinó 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (45 g, 0.23 mol) en THF anhidro (1000 ml) con tert-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (55 g, 0.27 mol), PPh₃ (70.7 g, 0.27 mol), seguido de la adición de DEAD (47.7 g, 0.27 mol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 hrs. La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 20/1 a 10/1) para dar tert-butil 4-(4-bromo-2-cianofenoxi)piperidin-1-carboxilato. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.62-4.61 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

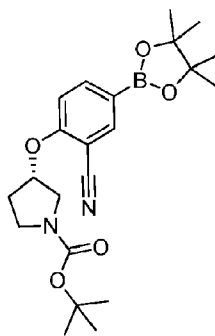
Paso 2: A una solución de tert-butil 4-(4-bromo-2-cianofenoxi)piperidin-1-carboxilato (46.7 g, 0.12 mol) en dioxano (1000 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (4.4 g, 6 mmol), (Bpin)₂ (37.5 g, 0.14 mol) y KOAc (35.3 g, 0.36 mol). Después de agitar a 80 °C durante 20 hrs en atmósfera de N₂, la mezcla se filtró para eliminar KOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna dos veces (PE/EA = 20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.59 (s, 9H), 1.47-1.34 (m, 12H).

Intermedio C: (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato



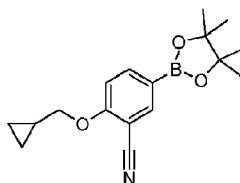
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar para preparar el Intermedio B usando (S)-tert-butil 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato en lugar de tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en el paso 1. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.71-3.57 (m, 4H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.34 (s, 12H).

Intermedio D: (S)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar para preparar el Intermedio B usando (R)-tert-butil 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato en lugar de tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en el paso 1. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.73-3.59 (m, 4H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

Intermedio E: 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

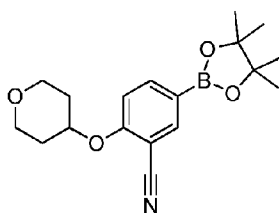


Paso 1: A una solución de ciclopropilmetanol (2.7 g, 38 mmol, 1.52 equiv.) en DMF seca (100 ml), hidruro de sodio, suspensión al 60 % en aceite (1.5 g, 38 mmol, 1.52 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5 g, 25 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se mezcla con agua helada y acetato de etilo. Las fases

orgánicas se lavan con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA=30: 1) para obtener 5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo. ^1H RMN: (CDCl_3): δ 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.26-1.33 (m, 1H), 0.65-0.69 (m, 2H), 0.37-0.41 (m, 2H).

Paso 2: Se desgasificó una solución de 5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo (36 g, 0.144 mol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (600 ml) durante 10 min, luego (Bpin)₂ (40.2 g, 0.156 moles, 1.08 equiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (2.64 g, 3.6 mmol, 0.025 equiv.), se añaden 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.98 g, 3.6 mmol, 0.025 equiv.) y acetato de potasio (28.2 g, 0.288 mol) a temperatura ambiente y se calientan a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se mezcla con agua helada (200 ml) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título. ^1H RMN: (CDCl_3): δ 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.28-1.34 (m, 1H), 0.65-0.69 (m, 2H), 0.38-0.42 (m, 2H).

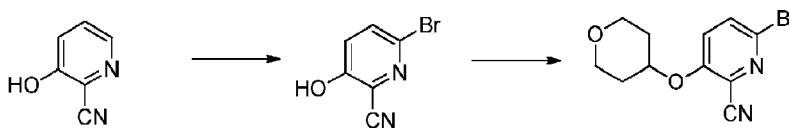
Intermedio F: 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



Paso 1: A tetrahidropiranol (30.0 g, 294 mmol) en DMF (400 ml) a 0 °C se le añadió NaH (19.6 g, 294 mmol). Se añadió gota a gota 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (49.0 g, 245 mmol) como una solución en DMF (100 ml). La reacción se agitó a 45°C durante 16 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó vertiendo la reacción en H₂O. El precipitado se filtró y se secó al vacío hasta obtener 5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo que se usó más sin purificación.

Paso 2: Se añadió a 5-bromo-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo (57 g, 202 mmol) en dioxano (550 ml), bis(pinacolato)diboro (65 g, 256 mmol), KOAc (50.4 g, 606 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (6.3 g, 10 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 16 hrs. El solvente se eliminó y el residuo se inactivó con H₂O (500 ml), seguido de extracción con EtOAc (3 x 1000 ml). Se separaron las capas acuosa y orgánica. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado ac. y secado (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-100 %, EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título. ^1H RMN: (CDCl_3): δ 8.02 (d, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 6.95-6.93 (d, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.33 (s, 12H).

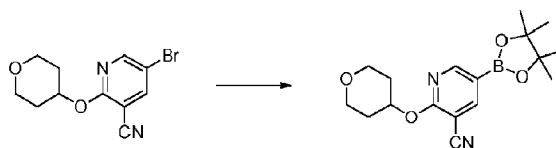
Intermedio G: Preparación de 6-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo



Paso 1: 3-hidroxipicolinonitrilo (12.5 g, 104 mmol) se recoge en 160 ml de acetonitrilo y 30 ml de agua. Mientras se agitaba vigorosamente, la solución se enfrió a -10 °C y se trató con N-bromosuccinimida (18.5 g, 104 mmol) en porciones durante 2 h, luego se dejó agitar a ta durante 16 h. La solución se diluyó con EtOAc (700 ml), se lavó con LiCl al 5 % (3 veces). La capa orgánica se separa, se seca y se concentra para dar 6-bromo-3-hidroxipicolinonitrilo crudo. LCMS-ESI+ (m/z): [$M+H$]⁺ calculado para C₆H₄BrN₂O₂: 198.9, 200.9; encontró: 199.0, 201.0.

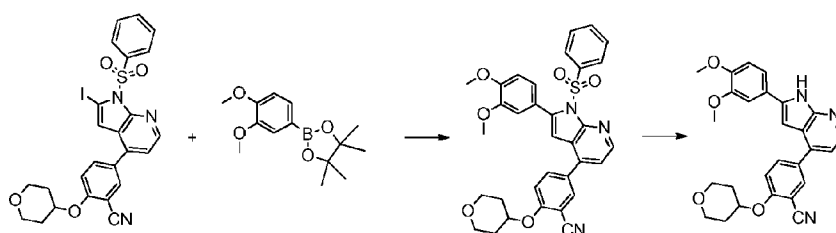
Paso 2: Se trató una solución de 6-bromo-3-hidroxipicolinonitrilo (3.5 g, 7.6 mmol) y 5.8 g, 35 mmol) en 50 ml de DMF con carbonato de potasio (7.29 g, 53 mmol) y yoduro de sodio (0.262 g, 0.20 mmol) y se calentó a 85 °C durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Capa orgánica lavada con LiCl al 5%. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo. LCMS-ESI+ (m/z): [$M+H$]⁺ calculado para C₁₁H₁₂BrN₂O₂: 283.0, 285.0; encontró: 282.8, 284.7.

Intermedio H: Preparación 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo



Se recogieron 5-bromo-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)nicotinonitrilo (1.5 g, 5.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.35 g, 5.3 mmol) acetato de potasio (1.6 g, 16 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (162 mg, 0.27 mmol) en 30 ml de dioxano y se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₃BN₂O₄: 331.2; encontró: 330.9.

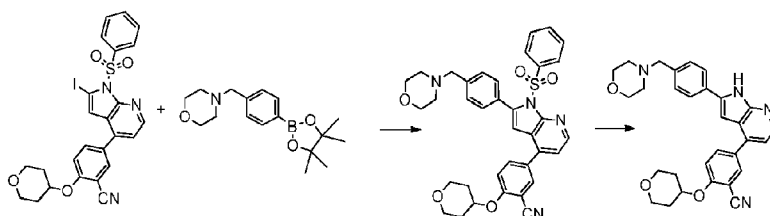
Ejemplo 1: Preparación de 5-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo



Paso 1: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo (100 mg, 0.171 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (1.5 ml, 4/1) se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, se añadieron K₂CO₃ (59 mg, 0.427 mmol) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (68 mg, 0.257 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando los sólidos con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración de los sólidos y la evaporación al vacío, el residuo oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₂₉N₃O₆S: 596.2; encontró: 596.4

Paso 2: Una mezcla de 5-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo (100.0 mg, 0.169 mmol) y una solución acuosa al 10 % de NaOH (1.7 ml) en EtOH abs (3.5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc. Se filtró el precipitado que apareció para dar 5-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53-3.58 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅N₃O₄: 456.2; encontró: 456.2

Ejemplo 2: Preparación de 5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo

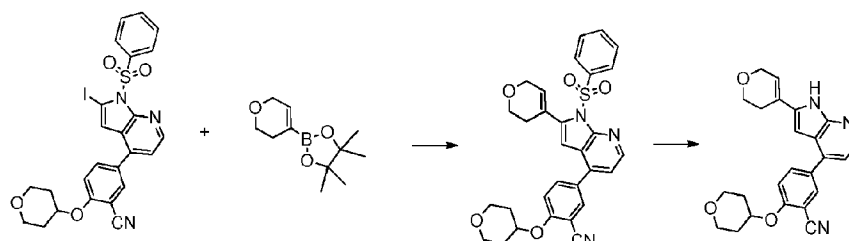


Paso 1: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)benzonitrilo (100 mg, 0.171 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (1.5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, se añadieron K₂CO₃ (59 mg, 0.427 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)morfolina (78 mg, 0.256 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100°C en el tubo sellado durante 15 horas. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó en MeOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de

silíce para dar 5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₄N₄O₅S: 635.2; encontró: 635.5

Paso 2: Una mezcla de 5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (95 mg, 0.15 mmol) y una solución acuosa al 10 por ciento de NaOH (1.7 ml) en EtOH abs (3.5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.36 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₀N₄O₅: 495.2; encontró: 495.1

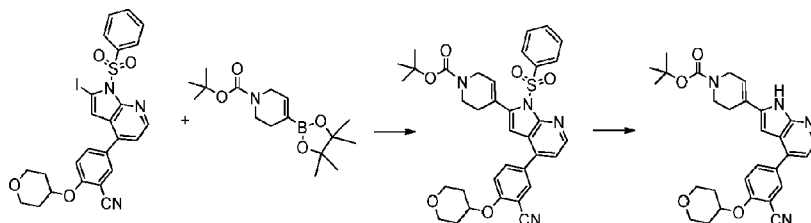
Ejemplo 3: Preparación de 5-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0.171 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (1.5 ml, 4/1) se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, se añadieron K₂CO₃ (59 mg, 0.43 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (54 mg, 0.257 mmol), a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad; el residuo se trituró con EtOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando los sólidos con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇N₃O₅S: 542.2; encontró: 542.2

Paso 2: Una mezcla de 5-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (88.0 mg, 0.162 mmol) y una solución acuosa al 10 por ciento de NaOH (1.7 ml) en EtOH abs (3.5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 - 7.92 (m, 2H), 7.69 - 7.41 (m, 3H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.44 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.98 - 3.70 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 2.17 - 1.89 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃: 402.2; encontró: 402.2

Ejemplo 4: Preparación de tert-butil 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato



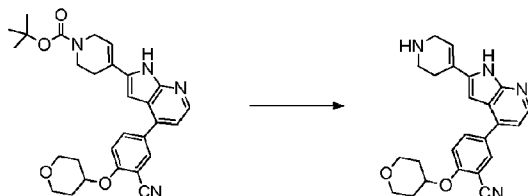
Paso 1: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (300 mg, 0.512 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (4.5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, se añadieron K₂CO₃ (177 mg, 1.28 mmol) y tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (238 mg, 0.77 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad; el residuo se trituró con EtOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando los sólidos con CH₂Cl₂. El filtrado

se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar tert-butil 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₆N₄O₆S: 641.2; encontró: 641.1

- 5 Paso 2: Una mezcla de tert-butil 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (320 mg, 0.499 mmol) y una solución acuosa al 10 % de NaOH (4 ml) en EtOH abs (8.5 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se diluyó con agua (25 ml). La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar tert-butil 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenilo)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 - 8.11 (m, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.70 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.39 - 6.21 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.39 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53 - 1.25 (m, 9H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₂N₄O₄: 501.2; encontró: 501.1

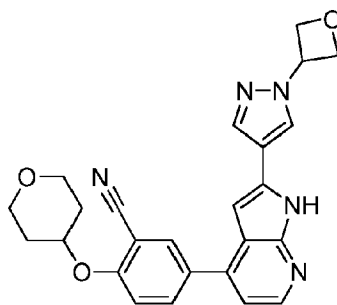
- 15 Ejemplo 5: Preparación de 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



- 20 Una solución de tert-butil 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (70 mg, 0.14 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y ácido trifluoroacético (1.5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 hr. El solvente se evaporó a presión reducida. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo.

- 25 ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 - 7.93 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.70 - 3.44 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄N₄O₂: 401.2; encontró: 401.1

Ejemplo 6: 5-(2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



- 30 Paso 1: Preparación de 5-(2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

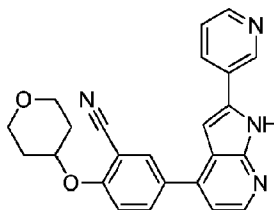
- 35 Una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.33 g, 0.56 mmol), 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Synthonix, 0.17 g, 0.67 mmol), carbonato de cesio (0.46 g, 1.4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 g, 0.03 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml), se calentó durante la noche en un bloque de 85 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₇N₅O₅S: 582.2; encontró: 582.5

Paso 2: Preparación de 5-(2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

Se recogió 5-(2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.31 g, 0.54 mmol) en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.53 g, 1.6 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol/diclorometano y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10 - 70 % de, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar 5-(2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₃N₅O₃: 442.2; encontró: 442.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 5H), 3.93 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

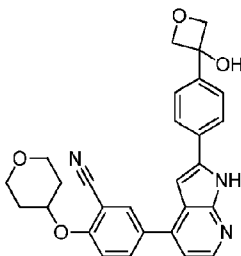
Ejemplo 7: 5-(2-(piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 5-(1-(fenilsulfonyl)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se calentó una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.37 g, 0.62 mmol), ácido piridin-3-borónico (0.09 g, 0.75 mmol), carbonato de cesio (0.51 g, 1.6 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.03 g, 0.04 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml) durante dos horas en un bloque de 85 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₄N₄O₄S: 537.2; encontró: 537.5

Paso 2: Se recogió una preparación de 5-(2-(piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: 5-(1-(fenilsulfonyl)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.28 g, 0.53 mmol) en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.51 g, 1.6 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol/diclorometano y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10 - 65 %, de tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar 5-(2-(piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₀N₄O₂: 397.2; encontró: 397.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 2H), 8.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.99 (tt, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.33 - 1.91 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 8: 5-(2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol: Se añadió gota a gota *n*-BuLi (Aldrich, 1.6 M en hexanos, 2.9 ml, 4.6 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (1.3 g, 4.6 mmol) en pentano (14 ml). La mezcla se agitó durante 1 hr. Se dejó sedimentar un precipitado blanco. El pentano se eliminó con una pipeta. El sólido se diluyó con pentano (14 ml) y luego se añadió a una solución de 3-oxetanona (0.63 g, 8.7 mmol) en THF (14 ml) que se enfrió en un baño de agua con hielo. La suspensión resultante se agitó durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Luego se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido ceroso se recogió en una cantidad mínima de diclorometano y se precipitó con hexanos. El sólido se recogió

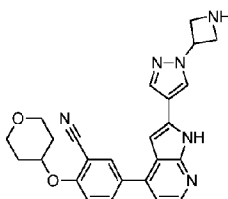
por filtración y se lavó con hexanos para proporcionar el material deseado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 - 7.47 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

Paso 2: Preparación de 5-(2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una mezcla de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (0.22 g, 0.97 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.32 g, 1.3 mmol), acetato de potasio (0.29 g, 2.9 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (0.04 g, 0.05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó durante la noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó con 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.25 g, 0.43 mmol), carbonato de cesio (0.35 g, 1.1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paldio(II) (0.02 g, 0.03 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se calentó durante 30 minutos en un bloque de 85°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 608.2; encontró: 608.2

Paso 3: Preparación de 5-(2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: 5-(2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.22 g, 0.36 mmol) se recogió en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.35 g, 1.1 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol/diclorometano y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10 - 65 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar 5-(2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 468.2; encontró: 468.2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.98 (tt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 9: 5-(2-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de tert-butil 3-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo-1-il)azetidin-1-carboxilato.

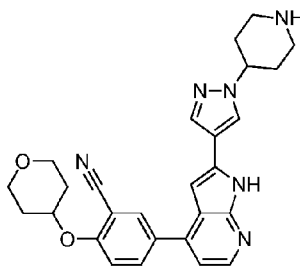
Una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.29 g, 0.50 mmol), tert-butil 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (PharmaBlock, 0.21 g, 0.60 mmol), carbonato de cesio (0.41 g, 1.2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paldio(II) (0.02 g, 0.03 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml) se calentó durante la noche en un bloque de 85 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 681.2; encontró: 681.2

Paso 2: Preparación de tert-butil 3-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo-1-il)azetidin-1-carboxilato: tert-butil 3-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo-1-il)azetidin-1-carboxilato (0.28 g, 0.42 mmol) se recogió en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.41 g, 1.3 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el intermedio crudo. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$: 541.3; encontró: 541.2

Paso 3: Preparación de 5-(2-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: El residuo concentrado (se supone que son 0.42 mmol) se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2.6 ml). La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 5-(2-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: 441.2

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.39 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (tt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 3.93 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 10: 5-(2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato.

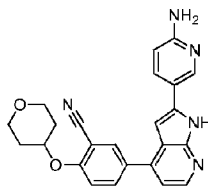
Una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.27 g, 0.46 mmol), tert-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (Combi-Blocks, 0.21 g, 0.55 mmol), carbonato de cesio (0.38 g, 1.2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 g, 0.03 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml), se calentó durante la noche en un bloque de 85 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₃₈H₄₀N₆O₆S: 709.3; encontró: 709.2

Paso 2: Preparación de tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato: tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (0.29 g, 0.41 mmol) se recogieron en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.40 g, 1.2 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el intermedio crudo. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₃₂H₃₆N₆O₄: 569.3; encontró: 569.4

Paso 3: Preparación de 5-(2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: El residuo concentrado (se supone 0.41 mmol) se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2.5 ml). La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 5-(2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₇H₂₈N₆O₂: 469.2; encontró: 469.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (tt, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 4.59 (tt, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.04 (m, 4H), 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 11: 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

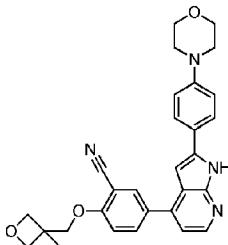


Paso 1: Preparación de 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.33 g, 0.56 mmol), 2-aminopiridina-5-borónico ácido éster de pinacol (0.15 g, 0.68 mmol), carbonato de cesio (0.46 g, 1.4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 g, 0.03 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml), se calentó durante una hora en un bloque de 85 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₃₀H₂₅N₅O₄S: 552.2; encontró: 552.2

Paso 2: Preparación de 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: se recogió 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.38 g, 0.50 mmol) en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.49 g, 1.5 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol/diclorometano y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10-50 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₁N₅O₂: 412.2; encontró: 412.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (bs, 2H), 8.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.98 (tt, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

5 Ejemplo 12: 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 5-bromo-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo: Se agitó una solución de 3-metil-3-oxetanometanol (Aldrich, 2.0 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0.78 g, 20 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió mediante una jeringa 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (4.7 g, 24 mmol) como una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 8 horas en bloque de 50 °C y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la suspensión resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez cada uno con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₂BrNO₂: 282.0; encontró: 281.9

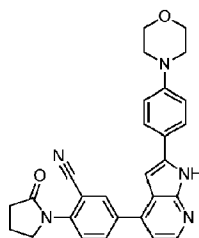
Paso 2: Preparación de 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo: Una mezcla de 5-bromo-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo (0.17 g, 0.59 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.19 g, 0.76 mmol), acetato de potasio (0.17 g, 1.8 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0.02 g, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó durante 30 minutos a 85 °C. El análisis de una alícuota de la mezcla de reacción por LC/MS confirmó el consumo de material de partida y la presencia del producto deseado. La mezcla de reacción se continuó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₄BNO₄: 330.2; encontró: 330.0

Paso 3: Preparación de 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo: La mezcla de reacción que contiene 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (se supone 0.59 mmol) se cargó con 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-il)fenil)morfolina (0.07 g, 0.14 mmol), carbonato de cesio (0.14 g, 0.43 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0.005 g, 0.007 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se calentó durante la noche en un bloque de 85°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₂N₄O₅S: 621.2; encontró: 621.1

Paso 4: Preparación de 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo: Se recogió 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo (0.09 g, 0.14 mmol) en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.14 g, 0.43 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol/diclorometano y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10-75 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₆N₄O₃: 481.2; encontró: 481.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (m, 3H), 4.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (dd, *J* = 6.1, 3.6 Hz, 4H), 3.24 (dd, *J* = 5.9, 3.7 Hz, 4H), 1.48 (s, 3H).

Ejemplo 13: 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de N-(4-bromo-2-cianofenil)-4-clorobutanamida: A una solución de 2-amino-5-bromobenzonitrilo (1.5 g, 7.6 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutanoilo (1.0 ml, 9.1 mmol) a 0°C. Se dejó que el baño de agua helada recuperara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se analizó por LC/MS, confirmando la presencia de N-(4-bromo-2-cianofenil)-4-clorobutanamida, y se llevó a cabo sin purificación adicional.
LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₀BrClN₂O: 303.0; encontró: 303.0

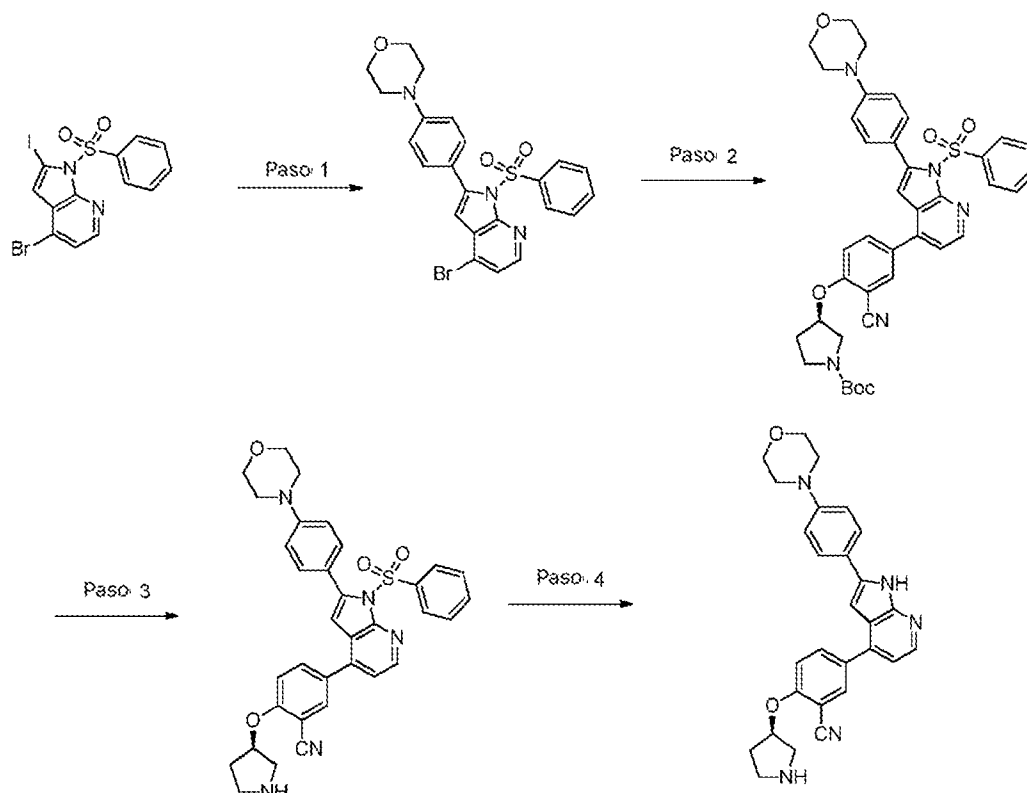
Paso 2: Preparación de 5-bromo-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo: A una solución de N-(4-bromo-2-cianofenil)-4-clorobutanamida cruda (se supone que es 7.6 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0.61 g, 15 mmol) a 0°C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con ácido acético glacial (aproximadamente 5 ml) y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto deseado.
LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₉BrN₂O: 265.0; encontró: 265.1

Paso 3: Preparación de ácido (3-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)borónico: Una mezcla de 5-bromo-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (0.19 g, 0.70 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.36 g, 1.4 mmol), acetato de potasio (0.21 g, 2.1 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) con diclorometano (0.03 g, 0.04 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó durante la noche a 85 °C. El análisis de una alícuota de la mezcla de reacción por LC/MS confirmó el consumo de material de partida y la presencia del producto deseado. La mezcla de reacción se continuó sin purificación adicional. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₁BN₂O₃: 231.1; encontró: 231.4

Paso 4: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo: A una mezcla de 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (0.09 g, 0.17 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) con diclorometano (0.006 g, 0.009 mmol) se le añadió a la mezcla de reacción que contenía ácido (3-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)borónico (0.70 mmol), enjuague de 1,4-dioxano (3 ml) y solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 ml). La mezcla se calentó durante la noche durante tres horas a 90°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado.
LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₂₉N₅O₄S: 604.2; encontró: 604.2

Paso 5: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo: se recogió 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (0.08 g, 0.14 mmol) en 1,4-dioxanos (2 ml) en un vial para microondas. Se añadió carbonato de cesio (0.13 g, 0.41 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol/diclorometano y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 2H), 8.26 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 3H), 3.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.24 (m, 2H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₅N₅O₂: 464.2; encontró: 464.4

Ejemplo 14: Preparación de (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo



Paso 1: se recogieron 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4.50 g, 9.72 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (2.81 g, 9.72 mmol) en dioxano 55 ml en un rbf 250 ml. Se evacuó el matraz y se agitó vigorosamente al vacío durante 5 min. Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (479 mg, 0.68 mmol) y NaHCO_3 1 N (19.4 ml, 19.4 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. Luego se enfrió la reacción hasta ta y se diluyó con EtOAc 100 ml. Después de 5 minutos de agitación vigorosa, la mezcla se filtró a través de Celite® y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: 498.0, 500.0; encontró: 498.1, 500.0.

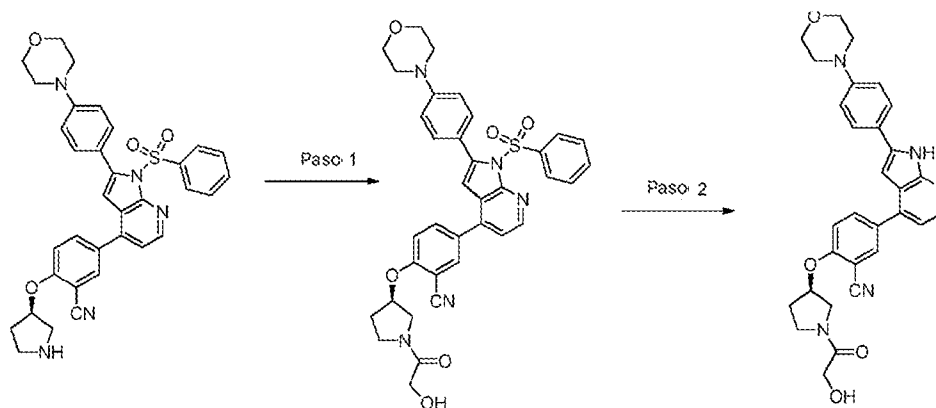
Paso 2: se recogieron 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (1.028 g, 2.06 mmol) y (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (0.94 g, 2.27 mmol) en MeCN 20 ml y se trataron con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con CH_2Cl_2 (0.14 g, 0.17 mmol), Na_2CO_3 2 N (3.44 ml, 6.88 mmol) y NaHCO_3 1 N (0.859 ml, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 706.3; encontró: 706.6.

Paso 3: Una solución de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (162 mg, 0.234 mmol) en CH_2Cl_2 10 ml y TFA 10 ml. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y Na_2CO_3 2 N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 606.2; encontró: 606.5.

Paso 4: En un vial para microondas de tamaño apropiado, una solución de (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (0.14 g, 0.23 mmol) y LiOH 2 N (0.29 ml, 0.58 mmol) en THF 2 ml se calentó a 100 °C durante 2 h). La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en

agua al 2-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para dar (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo como sal del ácido trifluoroacético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$: 466.2; encontró: 466.4.

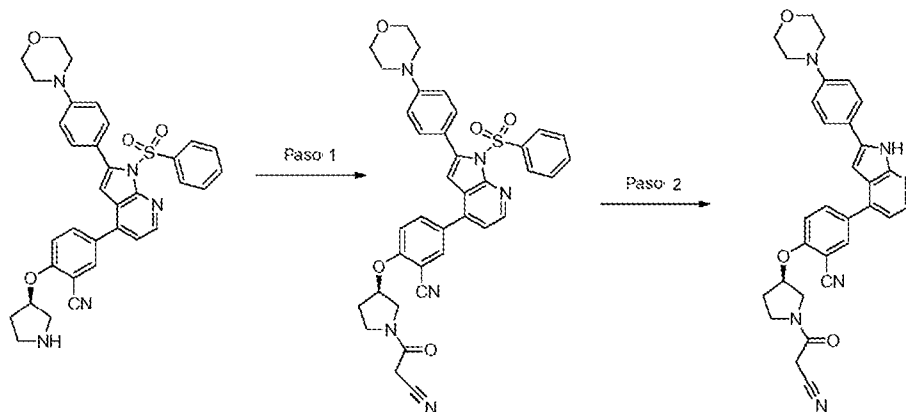
Ejemplo 15: Preparación de (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: se añadieron a un vial para microondas de tamaño apropiado, 6-(R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (100 mg, 0.165 mmol), ácido hidroxiacético (38 mg, 0.495 mmol), HATU (75 mg, 0.198 mmol), TEA (0.046 ml, 0.33 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico 1 N, bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 664.2; encontró: 664.5.

Paso 2: En un vial para microondas de tamaño apropiado, una mezcla de (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (107 mg, 0.16 mmol) y NaOH 2 N (0.161 ml, 0.322 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0.5 ml) se calentó a 60°C durante 18h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 2-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo como sal del ácido trifluoroacético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 3H), 5.39 (s, 1H, rotámero 1), 5.32 (s, 1H, rotámero 2), 4.13 - 3.93 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.18 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.16 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$: 524.2; encontró: 524.3.

Ejemplo 16: Preparación de (R)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo

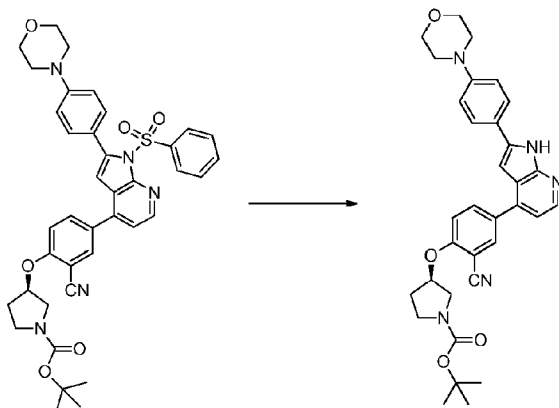


Paso 1: se preparó (R)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 15-paso 1, sustituyendo ácido α -

cianoacético por ácido α -hidroxiacético. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₂N₆O₅S: 673.2; encontró: 673.5.

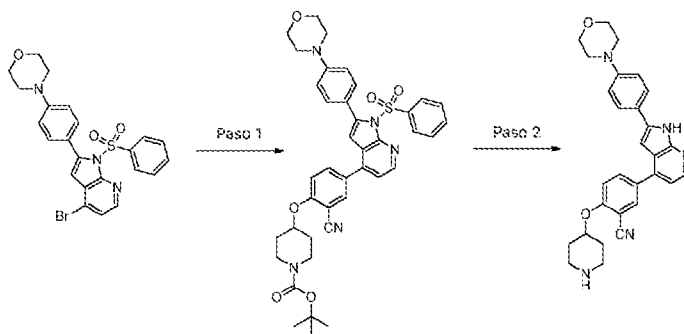
Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 15-paso 2 de síntesis, se preparó (R)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, 5.2 Hz, 1H), 8.17-8.10 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.70 - 3.38 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 2.34-2.14 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₈N₆O₃: 533.2; encontró: 533.3.

Ejemplo 17: Preparación de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato



A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (101 mg, 0.143 mmol), NaOH 1 N (172 μ L, 0.172 mmol) y EtOH. La mezcla se calentó a 120°C durante 0.5 hrs. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo en agua al 2-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar (R)-tert-butil-3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 5.29 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.66 - 3.35 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₅N₅O₄: 566.3; encontró: 566.3.

Ejemplo 18: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo

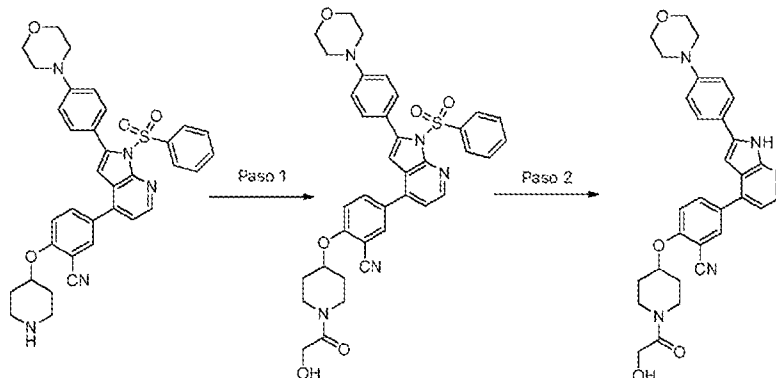


Paso 1: se preparó tert-butil 4-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 14-paso 2 sustituyendo tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₄₀H₄₁N₅O₆S: 720.3; encontró: 720.5.

Paso 2: En un vial para microondas de tamaño apropiado, una mezcla de tert-butil 4-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (150 mg, 0.21 mmol) y Cs₂CO₃ (204 mg, 0.63 mmol) en THF (0.5 ml) y trifluoroetanol (0.2 ml) se calentó a 100°C durante 0.5 hrs. La reacción se diluyó con DCM y se filtró. El residuo se acidificó con varias gotas de TFA al 10 % en DCM y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 2-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo como sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 7.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 2 Hz,

1H), 4.99 (dq, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.18 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), (s, 4H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₅O₂: 480.2; encontró: 480.3.

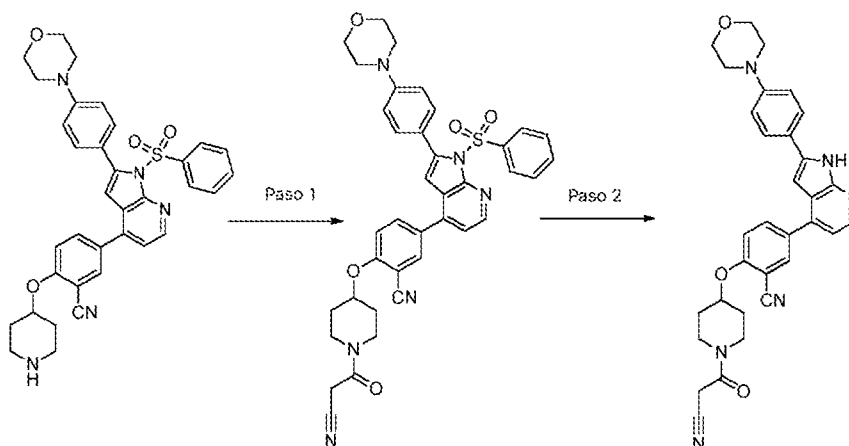
Ejemplo 19: Preparación de 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



5 Paso 1: se preparó 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 15-paso 1. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₅N₅O₆S: 678.2; encontró: 678.5.

10 Paso 2: se preparó 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo utilizando el procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.70 - 3.77 (m, 5H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), a.64-1.81 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₁N₅O₄: 538.2; encontró: 538.5.

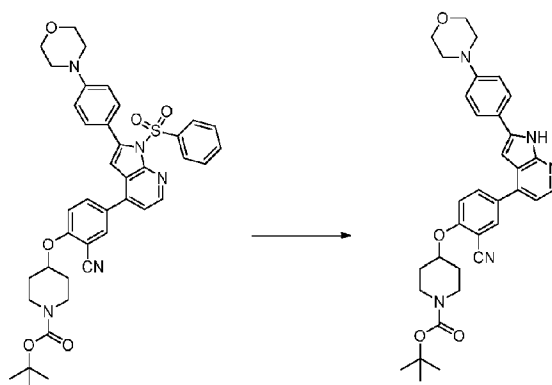
15 Ejemplo 20: Preparación de 2-((1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



20 Paso 1: se preparó 2-((1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando un procedimiento similar informado en el Ejemplo 15-paso 1, sustituyendo ácido α -cianoacético por ácido α -hidroxiacético. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₃₄N₆O₅S: 687.2; encontró: 687.5.

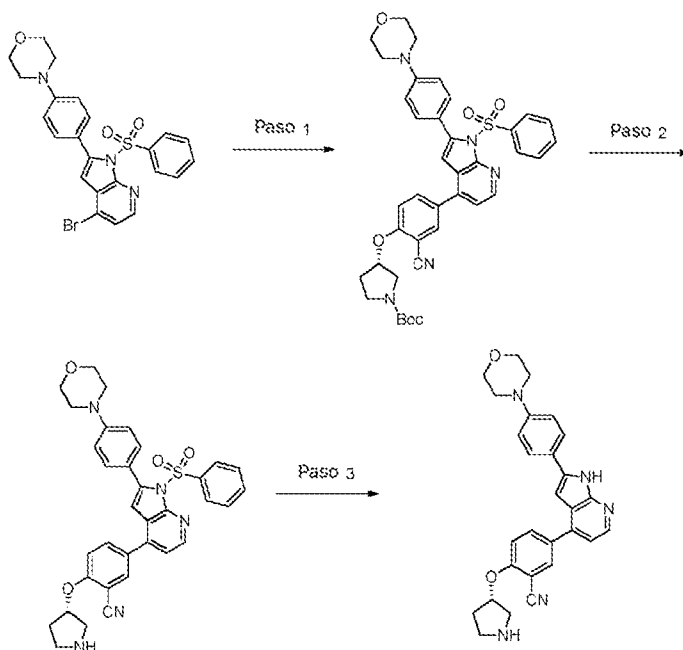
25 Paso 2: se preparó 2-((1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18 paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₀N₆O₃: 547.2; encontró: 547.7.

Ejemplo 21: Preparación de tert-butil 4-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 4.94-4.98 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.72-1.62 (qm, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$: 580.3; encontró: 580.6.

Ejemplo 22: Preparación de (S)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo



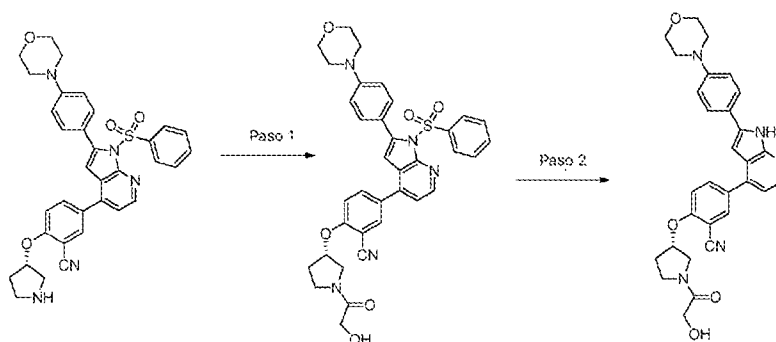
10 Paso 1: se preparó (S)-tert-butyl 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 14-paso 2. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 706.3; encontró: 706.6.

Paso 2: se preparó (S)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo usando el procedimiento informado en el Ejemplo 14 paso-3. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 606.2; encontró: 606.3.

Paso 3: se preparó (S)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo usando el mismo procedimiento descrito en Ejemplo 18-paso 2.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10-8.06 (m, 3H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.57 (dd, $J = 12.2$, 5.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.19 (m, 4H), 3.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.07 (ddd, $J = 13.7$, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$: 466.2; encontró: 466.3.

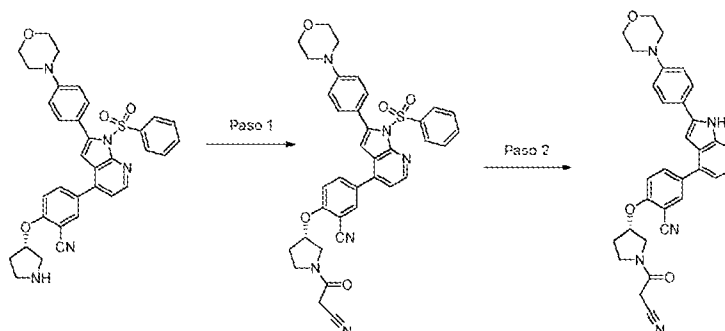
Ejemplo 23: Preparación de (S)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: se preparó (S)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 15, paso-1. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₃N₅O₆S: 664.2; encontró: 664.5.

- 5 Paso 2: El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento informado para el Ejemplo 18, paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 - 8.07 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 5.41-5.31 (m, 1H), 4.64 (td, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 12, 4.4 Hz, 1H), 3.79 (t, 4H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 8H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₉N₅O₄: 524.2; encontró: 524.3.

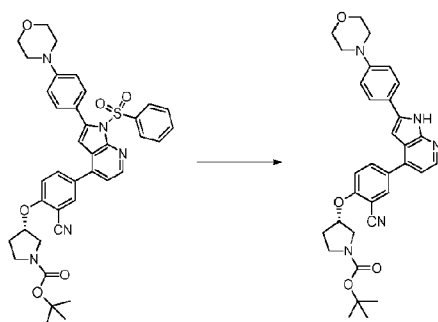
Ejemplo 24: Preparación de (S)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



- 15 Paso 1: se preparó (S)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el procedimiento informado en el Ejemplo 15-paso 1, sustituyendo ácido α-cianoacético por ácido α-hidroxiacético. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₃N₆O₅S: 673.2; encontró: 673.7.

- 20 Paso 2: El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-Paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.2, 2.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 5.43-5.28 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.81 - 3.35 (m, 3H), 3.19 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.44 - 2.04 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₈N₆O₃: 533.2; encontró: 533.4.

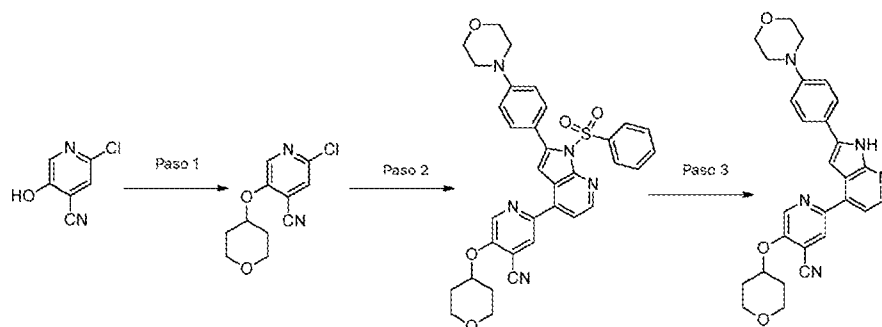
Ejemplo 25: Preparación de (S)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₅N₅O₄: 566.3; encontró: 566.6.

Ejemplo 26: Preparación de 2-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo

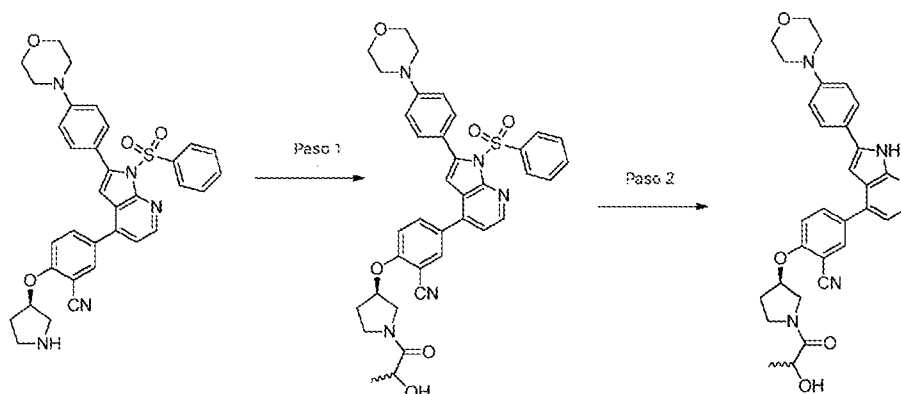


Paso 1: se pesó 2-cloro-5-hidroxiisonicotinonitrilo (WO201391096) (1.22 g, 7.89 mmol) en 20 ml vial para microondas y se recogió en DMF 10 ml. Mientras se agitaba vigorosamente, la solución se trató con K₂CO₃ de malla 325 (3.27 g, 24 mmol), 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (3.04 g, 12 mmol) y yoduro de potasio (0.13 g, 0.79 mmol). La mezcla se agitó bajo N₂ en un bloque de reacción a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₁ClN₂O₂: 239.1; encontró: 238.9.

Paso 2: se preparó 2-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo a partir de 2-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo usando el método informado para el Ejemplo 14-paso 2, sustituyendo 4-(4-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirroló[2,3-*b*]piridin-2-il)fenil)morfolina por (R)-tert-butil-3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₁N₅O₅S: 622.2; encontró: 622.50.

Paso 3: se preparó 2-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 6.1, 3.6 Hz, 4H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.19 (dd, *J* = 6.1, 3.7 Hz, 4H), 2.24 - 2.03 (m, 2H), 1.73 (dtd, *J* = 12.7, 8.5, 3.9 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃: 482.2; encontró: 482.0.

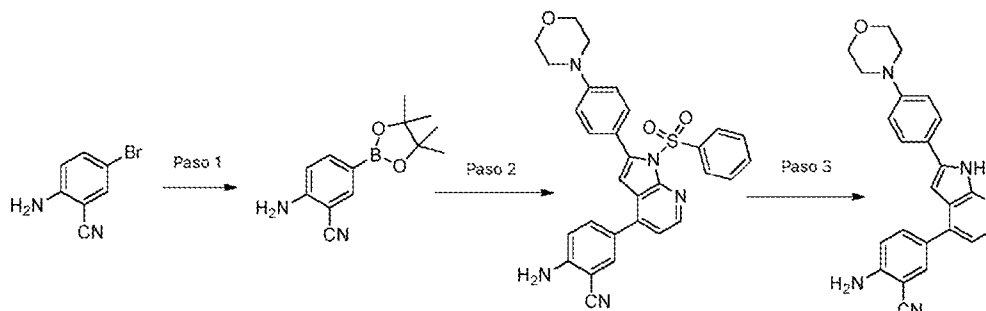
Ejemplo 27: Preparación de 2-(((3R)-1-(2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirroló[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: se preparó 2-(((3R)-1-(2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 15-paso 1, sustituyendo ácido L-láctico por ácido α -hidroxiacético. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₅N₅O₆S: 678.2; encontró: 678.1.

Paso 2: se preparó 2-(((3R)-1-(2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-Paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 3H), 5.36 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H-epímero A), 4.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H-epímero B), 3.99 - 3.80 (m, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 6H), 3.28 - 3.07 (m, 4H), 2.38 - 2.05 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H-epímero A), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H-epímero B). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₁N₅O₄: 538.2; encontró: 538.3.

Ejemplo 28: Preparación de 2-amino-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



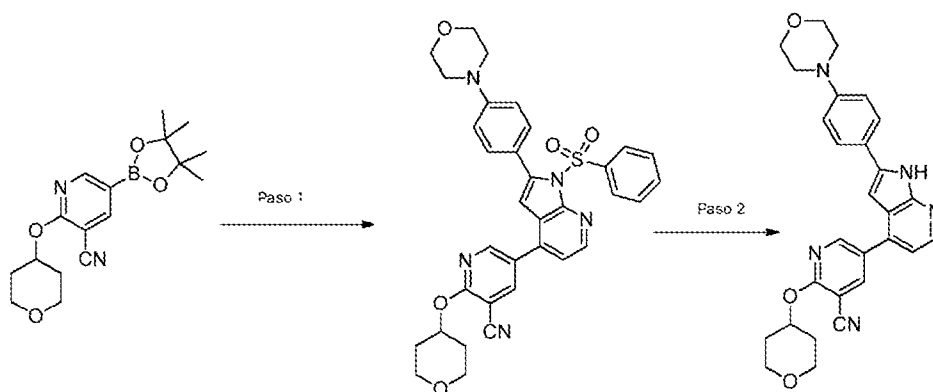
Paso 1: A una solución de 2-amino-5-bromobenzonitrilo (2.5 g, 12.7 mmol) en *n*-dioxano (12 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (1.95 g, 48.8 mmol), acetato de potasio (4.5 g, 38.1 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1.03 g, 1.27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seca (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇BN₂O₂: 245.1; encontró: 245.1.

Paso 2: Se preparó 2-amino-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 14-paso. 2. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₅N₅O₃S: 536.2; encontró: 536.2.

Paso 3: Se preparó 2-amino-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.76 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.15 - 6.89 (m, 4H), 3.74 (dd, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 3.26 - 3.11 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₁N₅O: 396.2; encontró: 396.3.

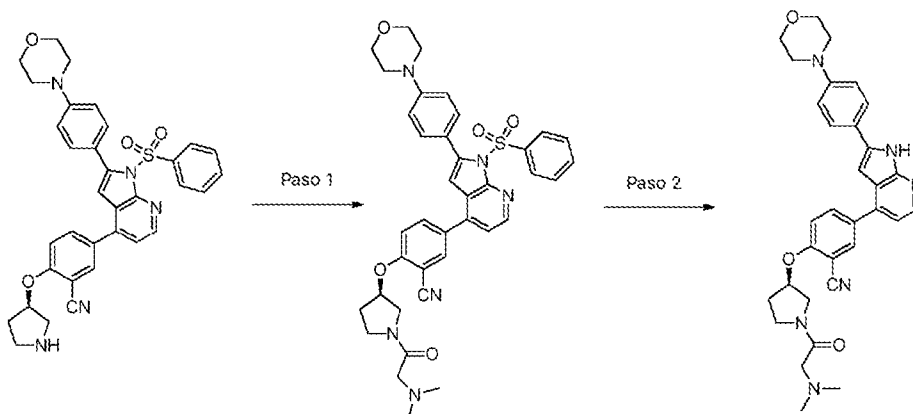
Ejemplo 29: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)nicotinonitrilo



Paso 1: se preparó 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)nicotinonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 14-paso 2. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₁N₅O₅S: 622.2; encontró: 622.2.

- 5 Paso 2: se preparó 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)nicotinonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.26 (dd, *J* = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.43 (m, 1H), 3.89 (dt, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.7, 8.7, 3.0 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.08 (dq, *J* = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 1.76 (dtd, *J* = 12.8, 8.7, 4.0 Hz, 2H).
 10 LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃: 482.2; encontró: 482.2.

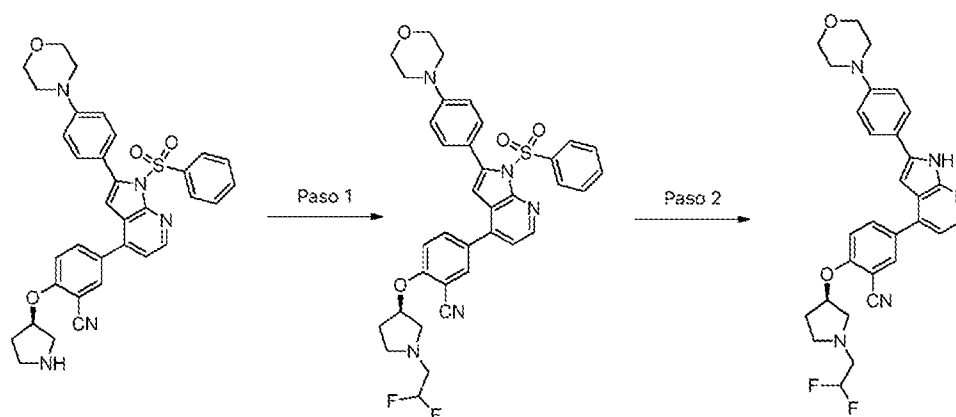
Ejemplo 30: Preparación de (R)-2-((1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo.



- 15 Paso 1: se preparó (R)-2-((1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo mediante el mismo procedimiento utilizado en el Ejemplo 15-paso 1 sustituyendo N,N-dimetilglicina por ácido α-hidroxiacético. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₃₈N₆O₅S: 691.3; encontró: 691.2.

- 20 Paso 2: se preparó (R)-2-((1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 5.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 6H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.90 - 2.76 (m, 6H), 2.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₆O₃: 551.3; encontró: 551.2.

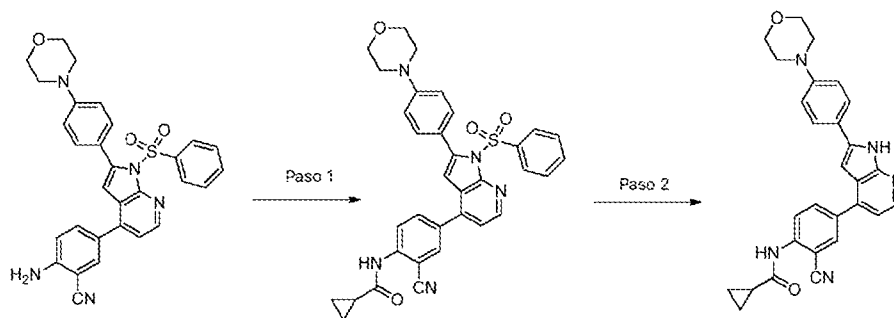
- 25 Ejemplo 31: Preparación de (R)-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-il)benzonitrilo



Paso 1: A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (150 mg, 0.28 mmol), (153 mg, 0.612 mmol), carbonato de potasio (68 mg, 0.50 mmol) y DMF (0.5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua, se neutralizó a pH 7 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₃F₂N₅O₄S: 670.2; encontró: 670.2.

Paso 2: se preparó (R)-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.74 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.82 - 3.24 (m, 6H), 3.18 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₂₉F₂N₅O₂: 530.2; encontró: 530.2.

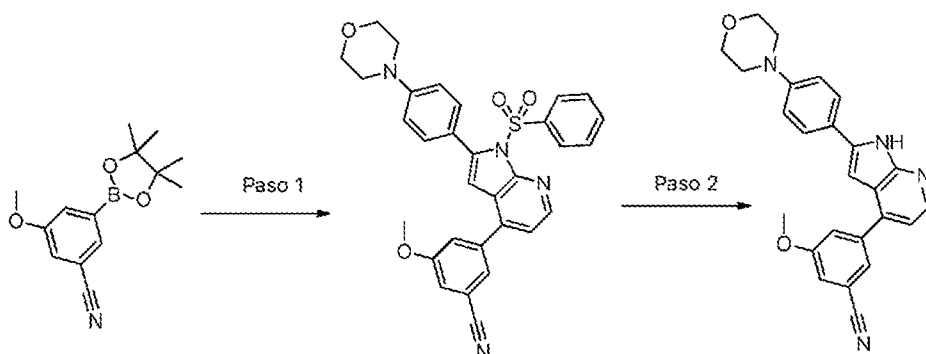
Ejemplo 32: Preparación de N-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



Paso 1: En un vial para microondas de tamaño apropiado, 2-amino-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (104 mg, 0.19 mmol) se recogió en 2 ml de DCM y se enfrió a 0 °C. Se añadieron piridina (47 µL, 0.50 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (18 µL, 0.24 mmol). Después de 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se vertió en tampón citrato de pH 6 y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)ciclopropanocarboxamida. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₂₉N₅O₄S: 604.2; encontró: 604.2

Paso 2: Se preparó N-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)ciclopropanocarboxamida usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 0.96 - 0.80 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₅N₅O₂: 464.2; encontró: 464.3.

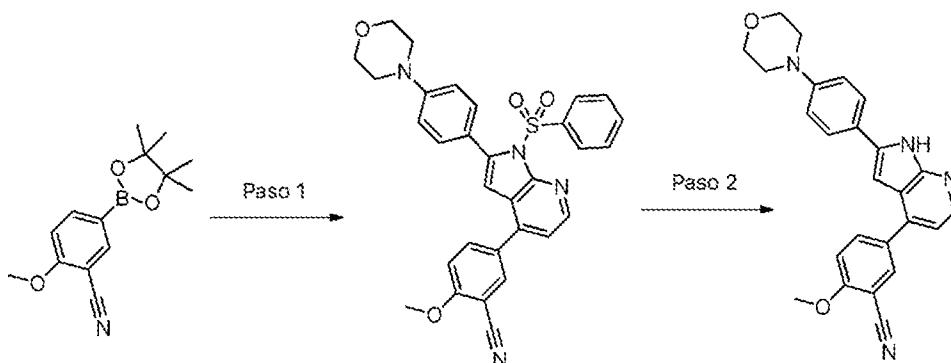
Ejemplo 33: Preparación de 3-metoxi-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: se preparó 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 14-paso 2. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₆N₄O₄S: 551.1; encontró: 551.5.

5 Paso 2: se preparó 3-metoxi-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.23 - 3.12 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₂N₄O₂: 411.2; encontró: 411.2.

Ejemplo 34: Preparación de 2-metoxi-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo:

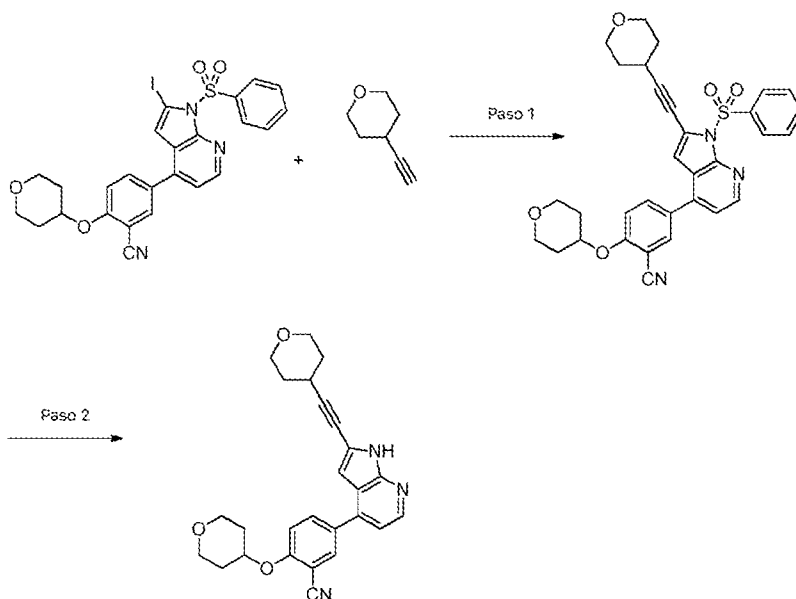


10 Paso 1: se preparó 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 14-paso 2. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₆N₄O₄S: 551.1; encontró: 551.4.

Paso 2: se preparó 2-metoxi-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 4H), 3.23 - 3.14 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₂N₄O₂: 411.2; encontró: 411.3.

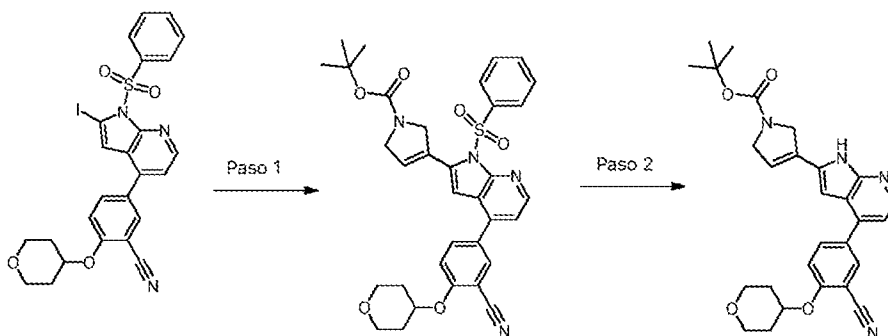
Ejemplo 35: Preparación de 5-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (161 mg, 0.275 mmol), 4-etiniltetrahidro-2H-pirano (30 mg, 0.275 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6.8 mg, 0.009 mmol) y yoduro de cobre(I) (6.5 mg, 0.034 mmol), TEA (0.35 ml) y THF (0.65 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 h, luego se diluyó con CH_2Cl_2 y filtrado a través de Celite®. El aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(1-(fenilsulfonyl)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 568.2; encontró: 568.2.

Paso 2: se preparó 5-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.90 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.84 (ddt, *J* = 22.0, 11.5, 4.2 Hz, 4H), 3.55 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.45 (ddd, *J* = 11.7, 9.1, 2.7 Hz, 2H), 2.97 (dt, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.03 (ddt, *J* = 12.2, 5.9, 3.1 Hz, 2H), 1.85 (dq, *J* = 12.3, 3.7 Hz, 2H), 1.65 (ddtd, *J* = 26.4, 13.0, 9.1, 8.7, 3.8 Hz, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 428.2; encontró: 428.2.

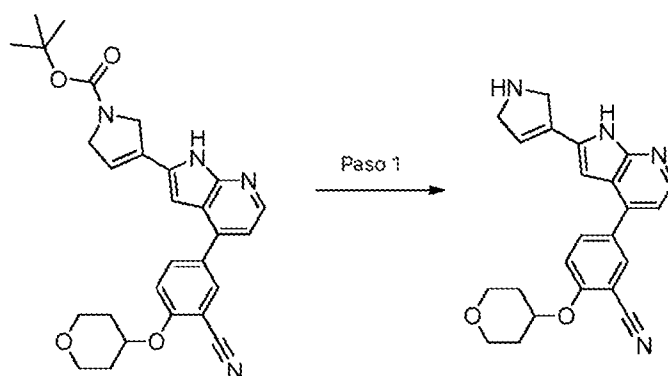
Ejemplo 36: Preparación de tert-butil 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato



Paso 1: al 5-(2-yodo-1-(metilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (77 mg, 0.132 mmol) en dioxano (2 ml), se añadieron tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (39 mg, 0.132 mmol), carbonato de cesio (128 mg, 0.393 mmol) disuelto en agua (1 ml) y catalizador PEPPSI-iPr (10 mg, 0.015 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar tert-butil 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(metilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato.

Paso 2: En un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadió una solución de tert-butil 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (25 mg, 0.040 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (1 ml), 2,2,2-trifluoroetanol (0.5 ml) y carbonato de cesio (66 mg, 0.203 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 35 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para aislar tert-butil 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 32 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₀N₄O₄: 487.2; encontró: 487.1.

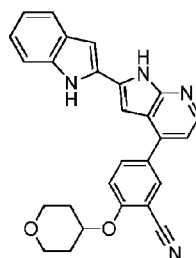
Ejemplo 37: Preparación de 5-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de tert-butil 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (10 mg, 0.021 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se añadió ácido trifluoacético (300 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para aislar 5-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂N₄O₂: 387.2; encontró: 387.2.

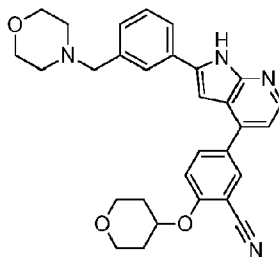
Ejemplo 38: Preparación de 5-(2-(4-(1H-indol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Seguendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis, se sintetizó (2-(4-(1H-indol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

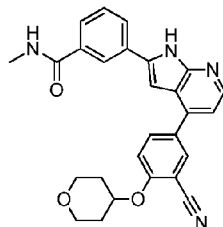
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₂N₄O₂: 435.2; encontró: 435.2.

Ejemplo 39: Preparación de 5-(2-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



5 Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis, se sintetizó 5-(2-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.43 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{30}H_{30}N_4O_3$: 495.2; encontró: 495.2.

10 Ejemplo 40: Preparación de 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metil benzamida

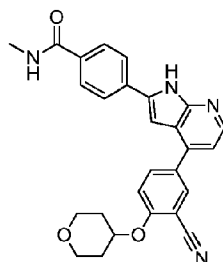


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 7.8, 3.3, 3.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{27}H_{24}N_4O_3$: 453.2; encontró: 453.2

Ejemplo 41: Preparación de 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metil benzamida

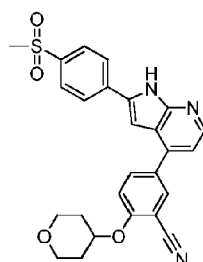


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

25 LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{27}H_{24}N_4O_3$: 453.2; encontró: 453.1.

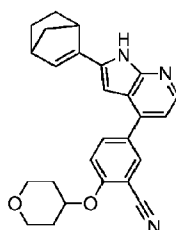
Ejemplo 42: Preparación de 5-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.88 (m, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{26}H_{23}N_3O_4S$: 474.1; encontró: 474.1.

Ejemplo 43: Preparación de 5-(2-(bencenitrilo)fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

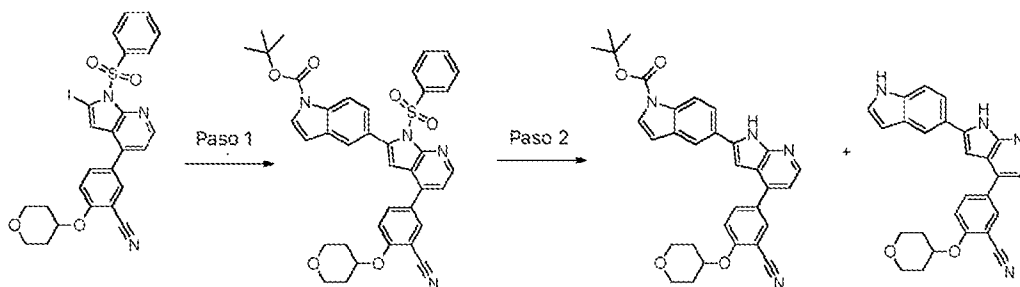


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.01 (m, 1H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_3O_2$: 412.2; encontró: 412.2.

Ejemplo 44 y Ejemplo 45: Preparación de tert-butil 5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato y 5-(2-(1H-indol-5-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis, se preparó tert-butil 5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato.

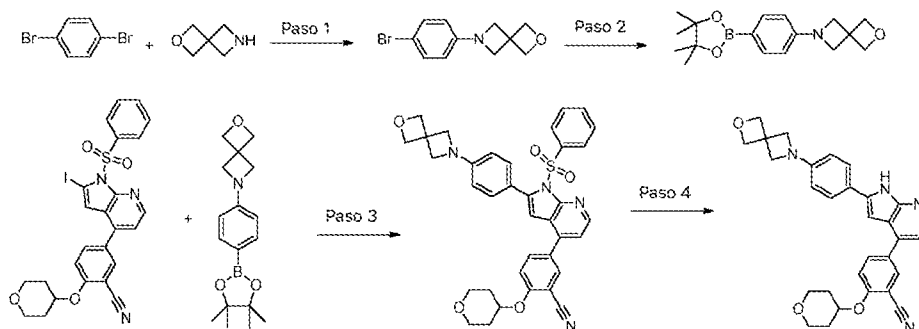
Paso 2: En un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadió una solución de tert-butil 5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato (54 mg, 0.080 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (1 ml), 2,2,2-trifluoroetanol (0.5 ml), y carbonato de cesio (66 mg, 0.203 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 35 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para aislar tert-butil 5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato y 5-(2-(1H-indol-5-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

Ejemplo 44: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (s, 9H).

5 LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{32}H_{30}N_4O_4$: 535.2; encontró: 535.1.

Ejemplo 45: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{27}H_{22}N_4O_2$: 435.2; encontró: 435.1.

10 Ejemplo 46: Preparación de 5-(2-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

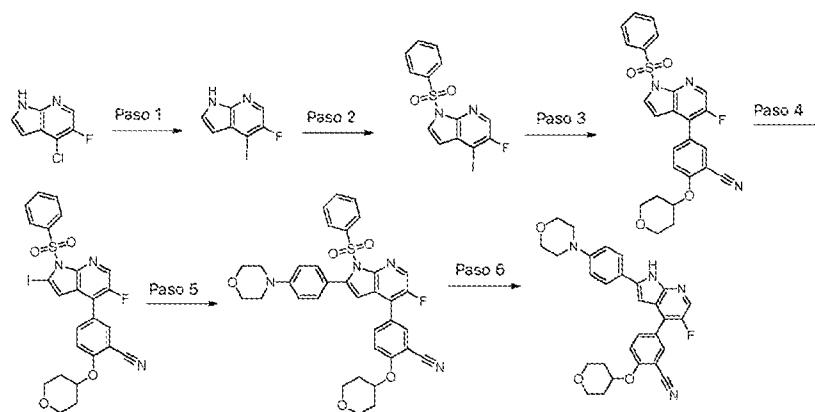


Paso 1: A 1,4-dibromobenceno (400 mg, 1.696 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (100 μL , 1.140 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (21 mg, 0.030 mmol), carbonato de cesio (552 mg, 1.694 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (15 mg, 0.016 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6-(4-bromofenil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

Paso 2: A 6-(4-bromofenil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (173 mg, 0.681 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (344 mg, 1.355 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) (56 mg, 0.069 mmol) y acetato de potasio (200 mg, 2.038 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. Paso 3 y Paso 4: El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_3$: 493.2; encontró: 493.2.

Ejemplo 47: Preparación de 5-(5-fluoro-2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Se calentó 4-cloro-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (500 mg, 2.931 mmol) en dioxano (12 ml) a 40 °C hasta que resultó una solución. Se añadió gota a gota HCl 4 M en solución de dioxano (800 µL, 3.224 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó. Luego se suspendió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con yoduro de sodio (2.63 g, 17.55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de hidróxido sódico 1 N hasta que se volvió básica. Luego se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-fluoro-4-yodo-1H-indol.

Paso 2: A 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (160 mg, 0.611 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (120 µL, 0.94 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (31 mg, 0.09 mmol) e hidróxido de sodio (610 mg, 15.25 mmol) disuelto en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-fluoro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol.

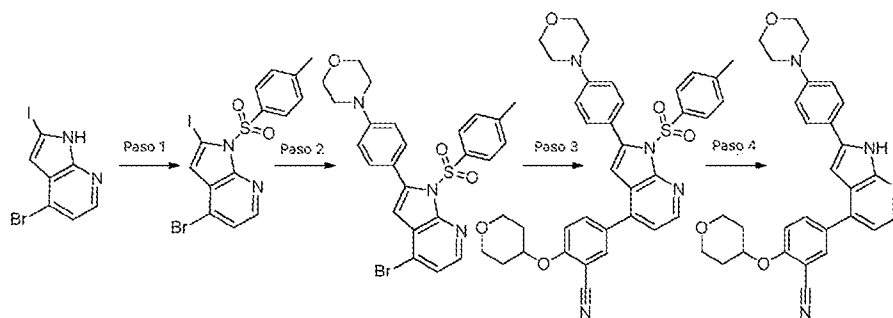
Paso 3: A 5-fluoro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (162 mg, 0.403 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se le añadieron 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (140 mg, 0.425 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (32 mg, 0.039 mmol) y solución de carbonato de sodio 2 M (690 µL, 1.38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

Paso 4: se enfrió 5-(5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0.105 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C y se trató con solución de diisopropilamida de litio 1 M (160 µL, 0.157 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se añadió yodo (37 mg, 0.146 mmol) disuelto en 2-metiltetrahidrofurano (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otros 20 min y luego se calentó a temperatura ambiente. Luego se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(5-fluoro-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

Paso 5 y Paso 6: El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 36 de síntesis.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇FN₄O₃: 499.2; encontró: 499.2

Ejemplo 48: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: A una solución del reactivo 4-bromo-2-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1 g, 3.09 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió NaH (142 mg, 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A esta mezcla se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (649.5 mg, 3.1 mmol) de una vez y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una gota de agua (5 ml), la partícula sólida se filtró y se lavó con agua. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₀BrIN₂O₂S: 478.1; encontró: 478.9.

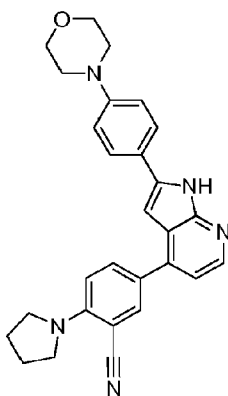
Paso 2: a una solución agitada de 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (700 mg, 1.46 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (636.4 mg, 2.20 mmol) y PdCl₂(ph₃PAG)₂ (1.3 mg, 0.14 mmol) en DMF (15 ml) se añadió una solución de NaHCO₃ (370 mg, 4.40 mmol) en agua (7 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice se lavó con MeOH al 10 %/DCM (100 ml) y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(4-(4-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂BrN₃O₃S: 512.1; encontró: 512.10.

Paso 3: A una mezcla agitada de 4-(4-(4-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (100 mg, 0.19 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (77.1 mg, 0.23 mmol), catalizador PEPPSI-iPr (26.6 mg, 0.039 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió una solución de Cs₂CO₃ (190.3 mg, 0.69 mmol) en agua (2 ml) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₃₄N₄O₅S: 512.1; encontró: 512.10.

Paso 4: A 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (120 mg, 0.189 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió polvo fino de K₂CO₃. Esta mezcla se calentó a 85 °C durante 4 h. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, -NH), 8.19 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19, (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 8H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.19-3.17 (m, 4H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₈N₄O₃: 481.2; encontró: 481.2.

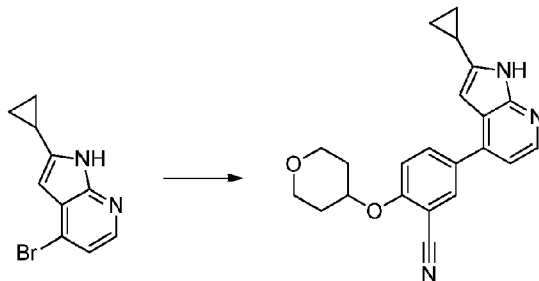
Ejemplo 49: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo.



Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 48 de síntesis, se sintetizó 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, -NH), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 3H), 6.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 8H), 3.19-3.17 (m, 4H), 1.98-1.96 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$: 450.6; encontró: 450.5.

Ejemplo 50: Preparación de 5-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



5

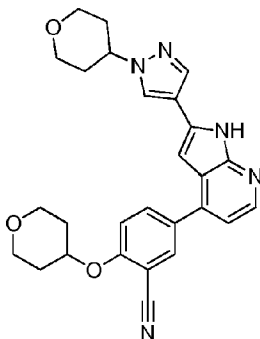
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0.84 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (333.2 mg, 1.01 mmol), catalizador PEPPSI- i Pr (115.0 mg, 0.169 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió solución de Cs_2CO_3 (822.5 mg, 2.53 mmol) en agua (3 ml) y se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 % de) para aislar 5-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, -NH), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2, 1H), 6.3 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 2H) 0.89-0.86 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: 360.4; encontró: 360.2.

15

Ejemplo 51: Preparación de 5-(2-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

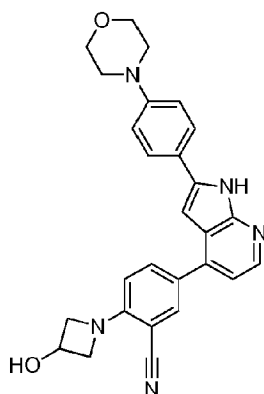


20 Siguiendo un procedimiento similar para al Ejemplo 48 de síntesis, se sintetizó 5-(2-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, -NH), 8.36 (s, 1H), 8.16 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 4.93-4.46 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 4H), 2.01-1.69 (m, 8H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 470.6; encontró: 470.2

25

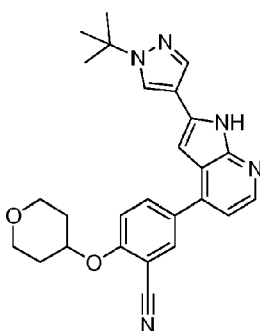
Ejemplo 52: Preparación de 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (Ejemplo 58) desplazando el sustituyente fluoro con azetidín-3-ol y seguido de la desprotección

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$: 452.5; encontró: 452.3.

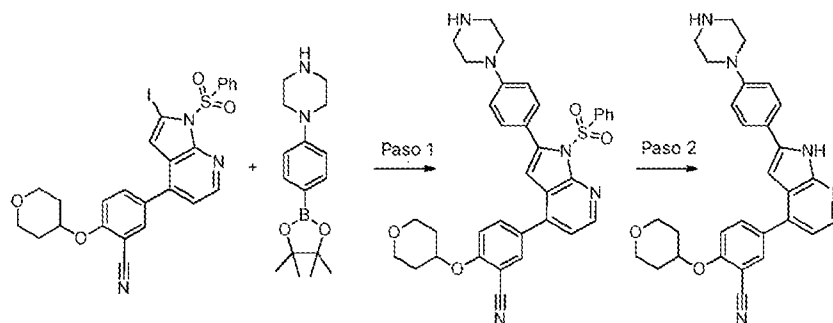
- 10 Ejemplo 53: Preparación de 5-(2-(1-(tert-butil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 48 de síntesis, se sintetizó 5-(2-(1-(tert-butil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, -NH), 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.55 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$: 442.5; encontró: 442.2.

Ejemplo 54: Preparación de 5-(1-(fenilsulfonil)-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



- 20 Paso 1: A una solución agitada de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (500 mg, 0.85 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (270.7 mg, 0.94 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{ph}_3\text{PAG})_2$ (60 mg, 0.085 mmol) en DMF (12 ml) se añadió solución de NaHCO_3 (215 mg, 2.56 mmol)

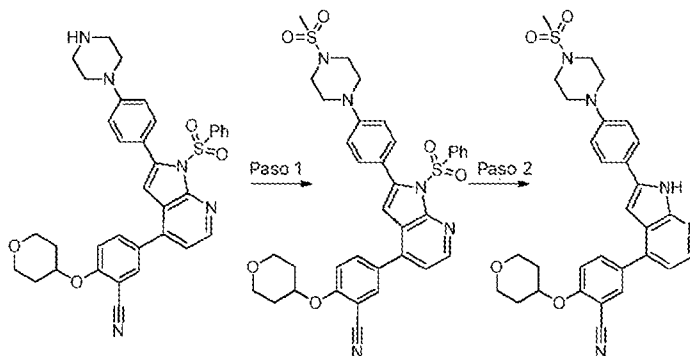
en agua (6 ml). La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con 10% MeOH/DCM y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(1-(fenilsulfonil)-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

5 LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₃N₅O₄S: 620.7; encontró: 620.2

Paso 2: se disolvió 5-(1-(fenilsulfonil)-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (35.2 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs₂CO₃ (55.2 mg, 0.17 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El residuo se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar 5-(2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

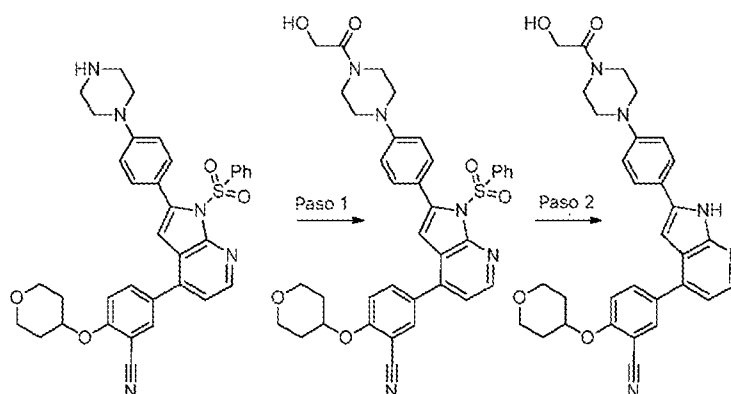
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, -NH), 8.11 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 4H), 3.40-3.39 (m, 4H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₅O₂: 480.6; encontró: 480.2.

Ejemplo 55: Preparación de 5-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



20 A una solución del compuesto 5-(1-(fenilsulfonil)-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió piridina (31.9 mg, 0.40 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (18.5 mg, 0.16 mmol) en un vial de 10 ml para microondas y sellado. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró hasta sequedad. El producto crudo se disolvió en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs₂CO₃ (63 mg, 0.19 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, -NH), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁N₅O₄S: 558.7; encontró: 558.2.

35 Ejemplo 56: Preparación de 5-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

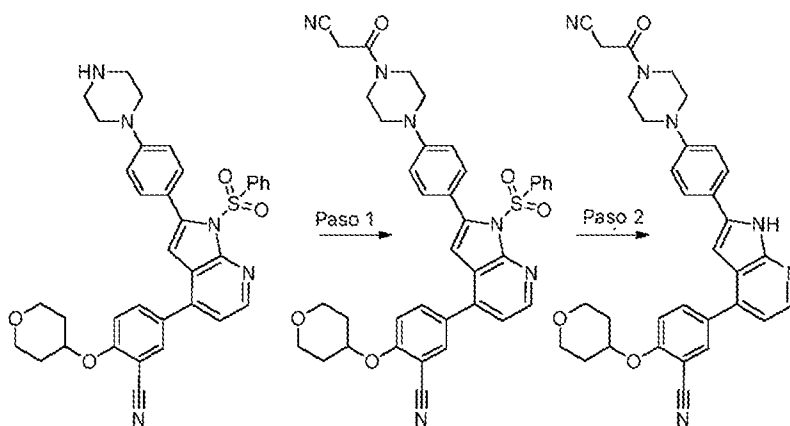


A una solución del compuesto 5-(1-(fenilsulfonil)-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0.08 mmol), ácido glicólico (12.3 mg, 0.16 mmol), HATU (61.4 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió DIPEA (168.7 mg, 0.96 mmol) en un vial para microondas de 10 ml y sellado. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró hasta sequedad. El producto crudo se disolvió en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs₂CO₃ (63 mg, 0.19 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, -NH), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16, (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 4H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₁N₅O₄: 538.6; encontró: 538.2.

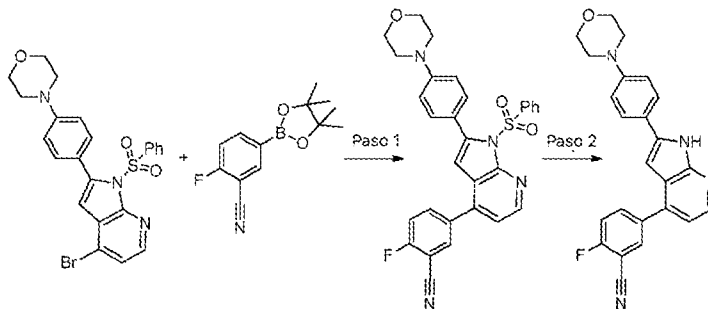
Ejemplo 57: Preparación de 5-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



A una solución del compuesto 5-(1-(fenilsulfonil)-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0.08 mmol), ácido 2-cianoacético (13.7 mg, 0.16 mmol), HATU (61.4 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió DIPEA (168.7 mg, 0.96 mmol) en un vial para microondas de 10 ml y se selló. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró hasta sequedad. El producto crudo se disolvió en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs₂CO₃ (63 mg, 0.19 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, -NH), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16, (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 4H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{32}H_{30}N_6O_3$: 547.6; encontró: 547.3.

Ejemplo 58: Preparación de 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo.

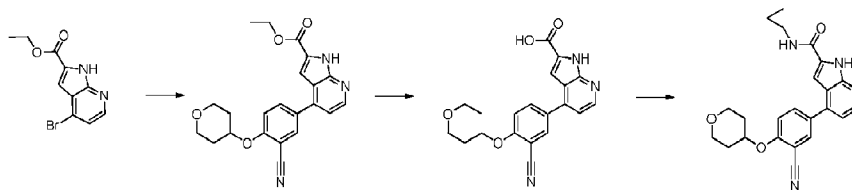


Paso 1: A una solución agitada de 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (500 mg, 1.0 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (272.6 mg, 1.1 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{ph}_3\text{PAG})_2$ (70.4 mg, 0.07 mmol) en DMF (12 ml) se añadió una solución de NaHCO_3 (233 mg, 3.01 mmol) en agua (6 ml). La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con 10% MeOH/DCM y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo.

LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{30}H_{23}FN_4O_3S$: 538.6; encontró: 539.2.

Paso 2: Se disolvió 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (40 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs_2CO_3 (63 mg, 0.19 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetronitrilo en agua al 5-95 %, también de ácido trifluoroacético al 0.1 % t) para aislar 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, -NH), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 4H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{24}H_{19}FN_4O$: 399.4; encontró: 399.2.

Ejemplo 59: Preparación de 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-N-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida

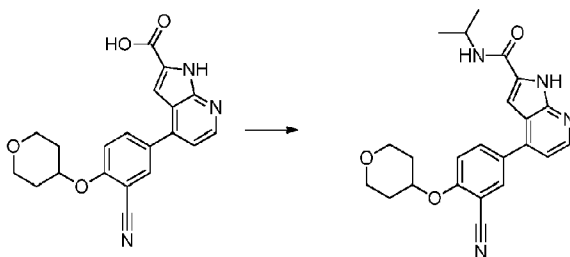


Paso 1: A una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1.86 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (673 mg, 2.0 mmol) en DME (6 ml) se añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (2.0 ml, 4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (107 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml) y los sólidos se filtraron y se lavaron con agua y se secaron para dar 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato (500 mg) LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_4$ como ($M+H$) $^+$ 392.4 encontró: 392.1

Paso 2: A una solución agitada de 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1.27 mmol) en etanol/tetrahydrofurano (10 ml, 1:1) se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (1.27 mml, 2 equiv.). Después de 1 hora a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en agua, se lavó con éter (2x) y el pH de la capa acuosa se ajustó a ~7 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, los sólidos formados se recogieron por filtración y se secaron en vacío para dar ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (203 mg). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculado para $C_{20}H_{17}N_3O_4$ como ($M+H$) $^+$ 364.4 encontró: 364.1

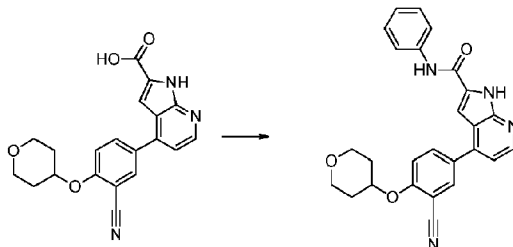
Paso 3: A una mezcla de ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0.083 mmol), ciclopropilamina (0.012 ml, 0.165 mmol) y HATU (48 mg, 0.132 mmol) en DMF (1 ml), se añadió DIPEA (0.05 ml, 0.25 mmol) y la solución resultante se agitó a 55 °C durante 3 h. Se añadió ciclopropilamina adicional (0.1 ml) y se agitó a 55 °C. Después de 16 h, la mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃ como (M+H)⁺ 403.4 encontró: 403.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H), 0.54 - 0.50 (m, 2H)

Ejemplo 60: Preparación de 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-N-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida



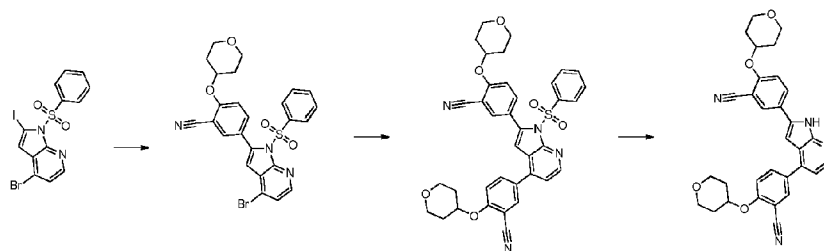
A una mezcla de ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0.083 mmol), isopropilamina (0.012 ml, 0.165 mmol) y HATU (48 mg, 0.132 mmol) en DMF (1 ml), se añadió DIPEA (0.05 ml, 0.25 mmol) y la solución resultante se agitó a 55 °C durante 3 h. Se añadió isopropilamina adicional (0.1 ml) y se agitó a 55°C. Después de 16 h, la mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄N₄O₃ como (M+H)⁺ 405.4 encontró: 405.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 61: Preparación de 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-N-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida



A una mezcla de ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0.083 mmol) en DCE (1 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0.01 ml) y 1 gota de DMF y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y a los sólidos resultantes se les añadió DMAP (10 mg, 0.083 mmol), DCM (2 ml) y anilina (100 mg, 1.0 mmol). Después de 16 h a ta, se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos se filtraron y se lavaron con acetonitrilo. Después, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₂N₄O₃ como (M+H)⁺ 439.5 encontró: 439.1

Ejemplo 62: Preparación de 5,5'-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2,4-diil)bis(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo)

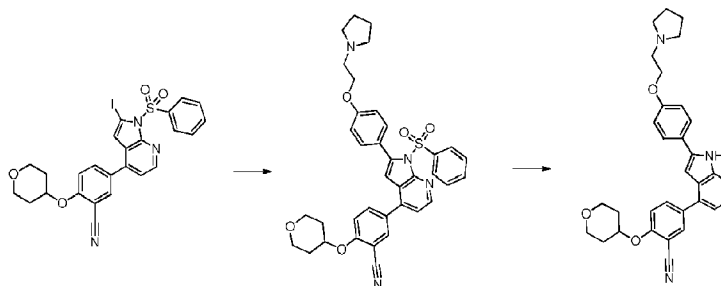


Paso 1: A una solución de 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (100 mg, 0.216 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (85 mg, 0.260 mmol) en DME (1 ml), se añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.21 ml, 0.42 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.011 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en DMF (2 ml) se le añadió 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (92 mg, 0.281 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.32 ml, 0.65 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.011 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, lo que dio como resultado, sólidos gomosos. La capa sobrenadante se decantó, los sólidos gomosos se tomaron en DCM y se secaron. La filtración, seguida de la concentración, dio 5,5'-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2,4-diil)bis(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo) que se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₆N₄O₅S: 649.8; encontró: 649.2

Paso 3: Una mezcla de 5,5'-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2,4-diil)bis(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo) y Cs₂CO₃ (211 mg, 0.65 mmol) en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se calentó a 100 °C durante 48 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₈N₄O₄ como (M+H)⁺ 521.6 encontró: 521.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 21.8, 9.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 4.90 - 4.82 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 4H).

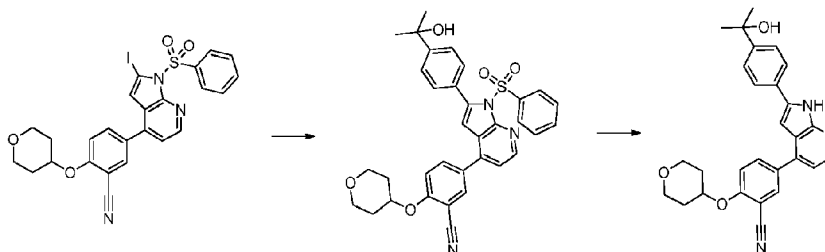
Ejemplo 63: Preparación de 5-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0.128 mmol) y 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)pirrolidina (49 mg, 0.154 mmol) en DME (2 ml), se añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₆O₅SN₄: 649.7; encontró: 649.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (211 mg, 0.65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en metanol y se pasó a través de resina de carbonato MP para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₄O₃ como (M+H)⁺ 509.6 encontró: 509.5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 4H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 6H).

Ejemplo 64: Preparación de 5-(2-(4-(2-(hidroxipropan-2-il)fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

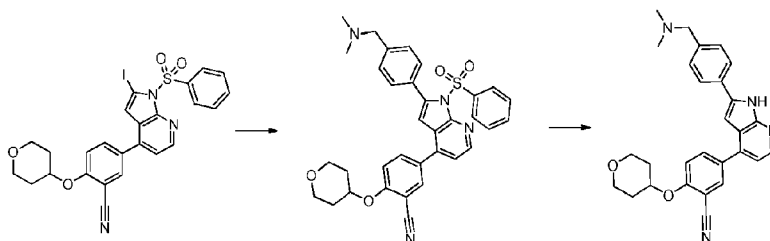


Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0.128 mmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (40 mg, 0.154 mmol) en DME (2 ml), se añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₁O₅SN₃: 594.6; encontró: 594.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (125 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₃O₃ como (M+H)⁺ 454.5 encontró: 454.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 6H).

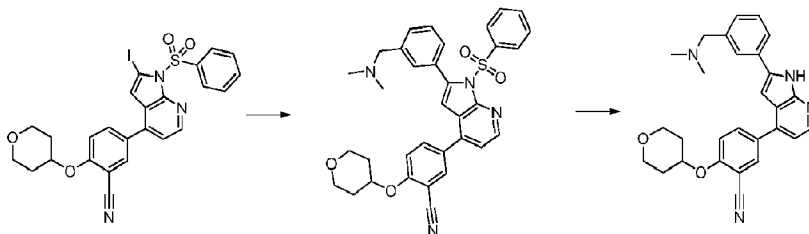
Ejemplo 65: Preparación de 5-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo:



Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0.128 mmol) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina.HCl (46 mg, 0.154 mmol) en DME (2 ml) se añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₂O₄SN₄: 593.7; encontró: 593.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (125 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₄O₂ como (M+H)⁺ 453.6 encontró: 453.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 9.75 (brs, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 3H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H).

Ejemplo 66: Preparación de 5-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo:

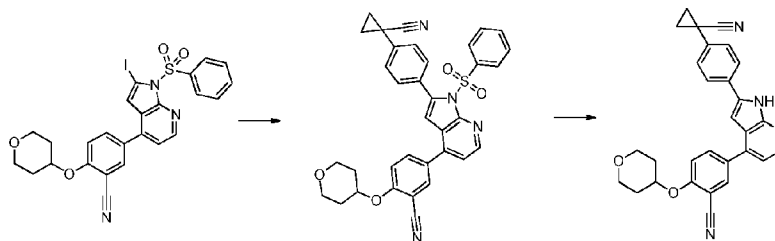


Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0.128 mmol) y N,N-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (46 mg, 0.154 mmol) en DME (2 ml) y se añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₂O₄SN₄: 593.7; encontró: 593.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (125 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₄O₂ como (M+H)⁺ 453.6 encontró: 453.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 9.72

(brs, 1H), 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 3H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 6H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H).

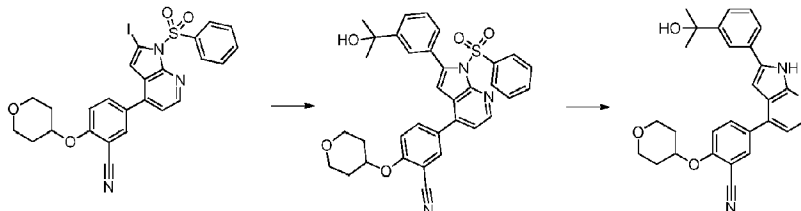
Ejemplo 67: Preparación de 5-(2-(4-(1-cianociclopropil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo:



Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0.128 mmol) y ácido (4-(1-cianociclopropil)fenil)borónico (28 mg, 0.154 mmol) en DME (2 ml) se añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (m/z): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SN}_4$: 601.7; encontró: 601.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (125 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ como ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 461.5 encontró: 461.1 ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H).

Ejemplo 68: Preparación de 5-(2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo:

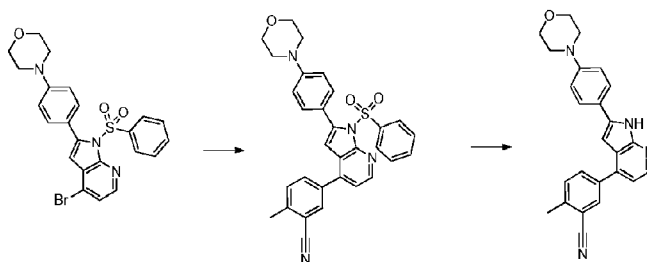


Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0.128 mmol) y (2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol) (35 mg, 0.154 mmol) en DME (2 ml) se añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación.

LCMS-ESI⁺ (m/z): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{SN}_3$: 594.6; encontró: 594.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (125 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ como ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 454.5 encontró: 454.2. ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 6H).

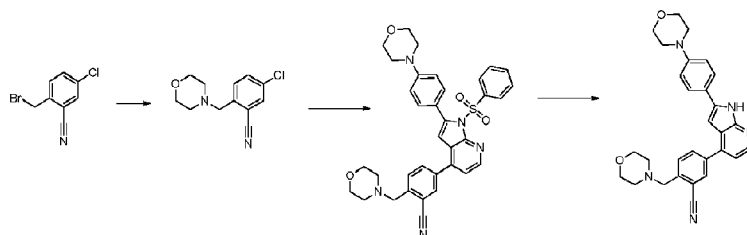
Ejemplo 69: Preparación de 2-metil-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (75 mg, 0.150 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (40 mg, 0.166 mmol) en DME (2 ml) se añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, 0.008 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hora. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SN}_4$: 535.1; encontró: 535.1

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (146 mg, 0.45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ como (M+H)⁺ 395.5 encontró: 395.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 3.75 - 3.73 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 4H), 2.57 (s, 3H).

Ejemplo 70: Preparación de 2-(morfolinometil)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo:

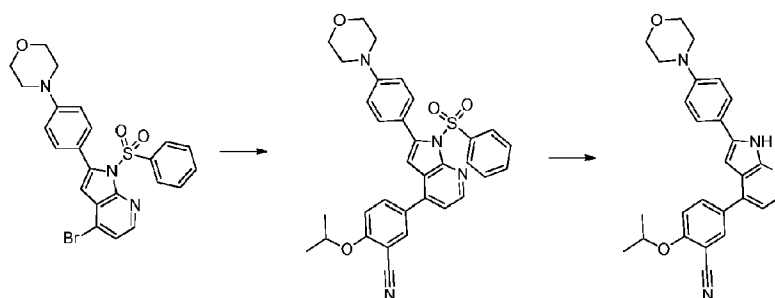


Paso 1: Se añadió 2-(bromometil)-5-clorobenzonitrilo sólido (500 mg, 2.17 mmol) en dos porciones a una solución agitada de morfolina (0.2 ml, 2.3 mmol) y trietilamina (0.3 ml, 2.17 mmol) en metanol (1 ml). Después de 6 horas a ta, se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N, agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó (MgSO_4). La filtración y concentración dieron 5-cloro-2-(morfolinometil)benzonitrilo que se usó sin purificación para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ como (M+H)⁺ 237.7 encontró: 237.2. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 2H).

Paso 2: A una mezcla de 4-(4-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (60 mg, 0.11 mmol) y 5-cloro-2-(morfolinometil)benzonitrilo (50 mg, 0.21 mmol) en DME/agua⁴ (3 ml, 2:1) se añadió Cs_2CO_3 (133 ml, 0.41 mmol) y PEPSI-*i*Pr (11 mg, 0.016 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{SN}_5$: 620.7; encontró: 620.2

Paso 3: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (120 mg, 0.37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ como (M+H)⁺ 480.6 encontró: 480.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 4.53 (brs, 2H), 3.75 - 3.73 (m, 8H), 3.20 - 3.17 (m, 8H).

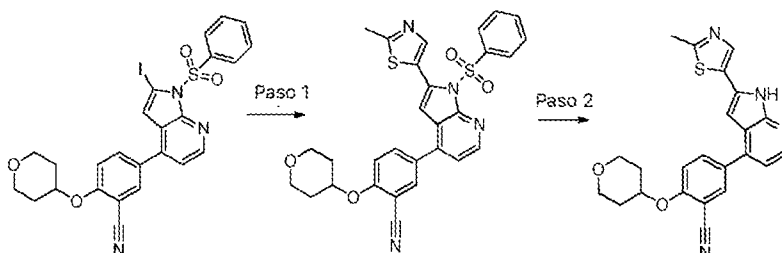
Ejemplo 71: Preparación de 2-isopropoxi-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo:



Paso 1: A una solución de 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (75 mg, 0.150 mmol) y 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (48 mg, 0.166 mmol) en DME (2 ml) se añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.16 ml, 0.3 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, 0.008 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SN}_4$: 579.7; encontró: 579.2

Paso 2: A la mezcla cruda anterior en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (146 mg, 0.45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ como (*M*+*H*)⁺ 439.5 encontró: 439.2. ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 6.1, 3.5 Hz, 4H), 3.18 (dd, *J* = 5.9, 3.7 Hz, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

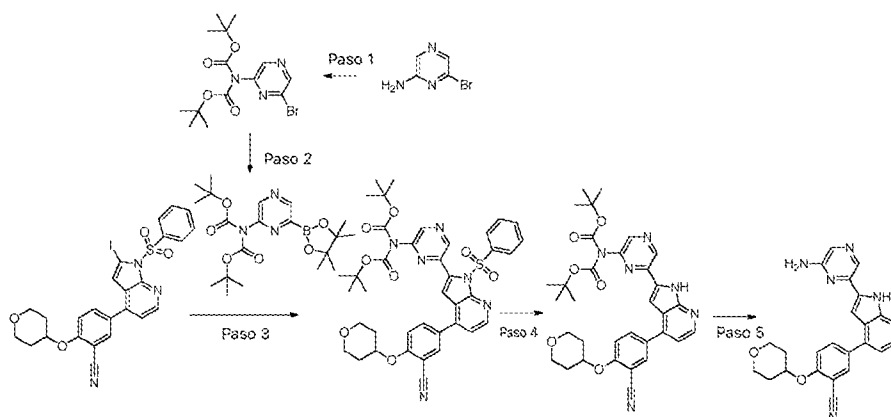
Ejemplo 72: Síntesis de 5-(2-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0.137 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (34 mg, 0.150 mmol), carbonato de cesio (133 mg, 0.41 mmol), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-iPr (9 mg, 0.014 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 5-(2-(2-metiltiazol-5-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo se utilizó para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: 557.66; encontró: 557.1.

Paso 2: A un vial de microondas de tamaño apropiado, el material crudo 5-(2-(2-metiltiazol-5-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0.09 mmol) en THF (4 ml) y 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se calentó a 105 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 10-95 % en agua, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %). Las fracciones limpias se vertieron en una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y se extrajeron con diclorometano para producir el producto 5-(2-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.6 - 3.5 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 417.50; encontró: 417.1.

Ejemplo 73: Síntesis de 5-(2-(6-aminopirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2.1 ml) a 6-bromopirazin-2-amina (1.0 g, 6 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (2.63 g, 12 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (1.4 g) en una solución de diclorometano (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se evaporó hasta sequedad y se disolvió de nuevo en diclorometano, y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (gradiente de elución del 40 al 60 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones puras se evaporaron para producir 6-bromo-N,N-Di-Boc-pirazin-2-amina. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{14}H_{20}BrN_3O_4$: 375.2; encontró: 374.1

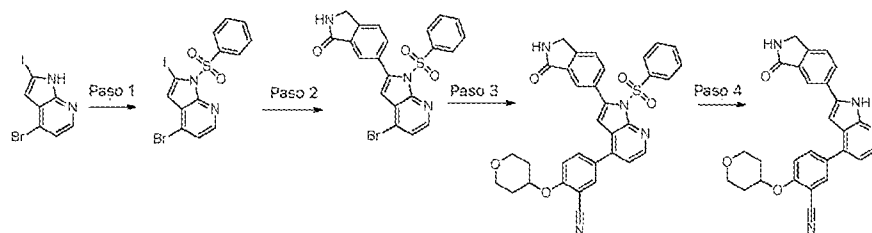
Paso 2: A una mezcla de 6-bromo-N,N-Di-Boc-pirazin-2-amina (700 mg, 1.8 mmol), acetato de potasio (551 mg, 6.0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (475 mg, 2.0 mmol) y aducto diclorometano de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (228 mg, 0.12 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 105°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración y los volátiles se eliminaron al vacío para producir N,N-Di-Boc-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina que se utilizó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{20}H_{32}BN_3O_6$: 422.3; encontró: 422.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0.35 mmol) y N,N-Di-Boc-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina (207 mg, 0.35 mmol), se sintetizó 5-(2-(6-(Di-Boc-amino)pirazin-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_8S$: 753.8; encontró 753.2.

Paso 4: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 5-(2-(6-(Di-Boc-amino)pirazin-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0.19 mmol), se sintetizó 5-(2-(6-(Di-Boc-amino)pirazin-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{33}H_{36}N_6O_6$: 613.7; encontró 613.2.

Paso 5: En un matraz redondo de 100 ml, se agitó el compuesto 5-(2-(6-(Di-Boc-amino)pirazin-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0.13 mmol) en TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 2-95 % en agua, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %). Las fracciones limpias se vertieron en una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y se extrajeron con diclorometano para producir el producto 5-(2-(6-aminopirazin-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{23}H_{20}N_6O_2$: 413.4; encontró: 413.1.

Ejemplo 74: Síntesis de 5-(2-(3-oxoisindolin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



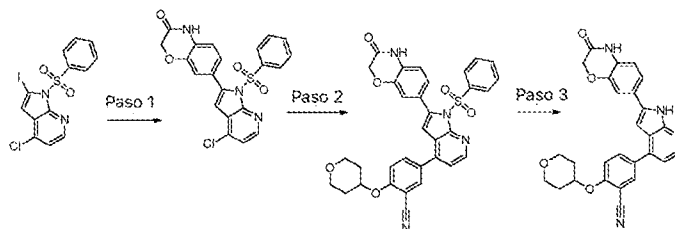
Paso 1: Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (4.8 g, 27 mmol) a una solución de 4-bromo-2-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (8.0 g, 24.7 mmol) y 4-(Dimetilamino)piridina (6.0 g, 50 mmol) en DCM (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24 hrs. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. Los sólidos formados se suspendieron luego en acetonitrilo, seguido de filtración para dar 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₈BrIN₂O₂S: 464.1; encontró: 464.9.

Paso 2: A un vial para microondas de tamaño adecuado, se añadieron 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (200 mg, 0.43 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (123 mg, 0.47 mmol), bicarbonato de sodio (127 mg, 1.23 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (48 mg, 0.043 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 6-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)isoindolin-1-ona se usó para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₁₄BrN₃O₃S: 469.3; encontró: 469.9.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 6-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)isoindolin-1-ona (200 mg, 0.43 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (154 mg, 0.47 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-oxoisoindolin-5-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₂₆N₄O₅S: 591.6; encontró 591.2.

Paso 4: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(3-oxoisoindolin-5-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0.169 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-oxoisoindolin-5-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₂N₄O₃: 451.5; encontró 451.2.

Ejemplo 75: Síntesis de 5-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



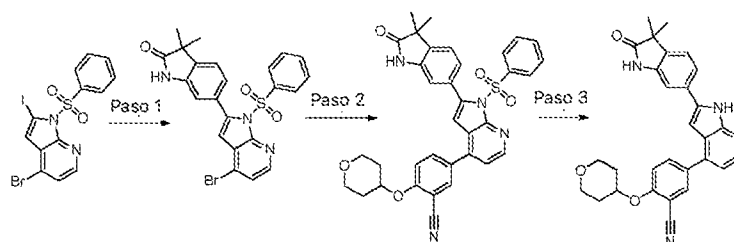
Paso 1: Siguiendo un procedimiento general similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-cloro-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (200 mg, 0.47 mmol) y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (144 mg, 0.52 mmol), se sintetizó 7-(4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₄ClN₃O₄S: 440.9; encontró 440.1.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 7-(4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (150 mg, 0.34 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (123 mg, 0.37 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-oxo-

3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₂₆N₄O₆S: 607.7; encontró 607.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0.082 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₂N₄O₄: 467.5; encontró 467.2.

Ejemplo 76: Síntesis de 5-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

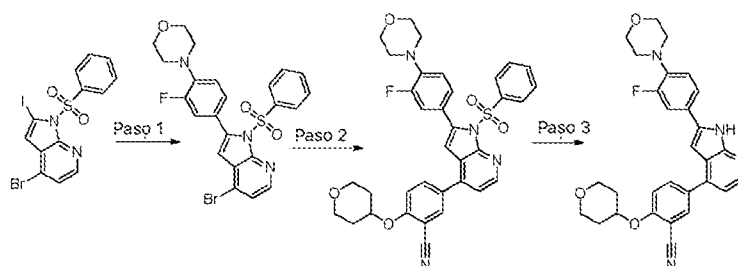


Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (100 mg, 0.35 mmol) y 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (204 mg, 0.35 mmol), se sintetizó 6-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₁₈BrN₃O₃S: 497.4; encontró 498.3.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 6-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (132 mg, 0.26 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (105 mg, 0.319 mmol), se sintetizó 5-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₀N₄O₅S: 619.7; encontró 619.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0.162 mmol), se sintetizó 5-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.27 (s, 6H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₆N₄O₃: 479.5; encontró 479.2.

Ejemplo 77: Síntesis de 5-(2-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



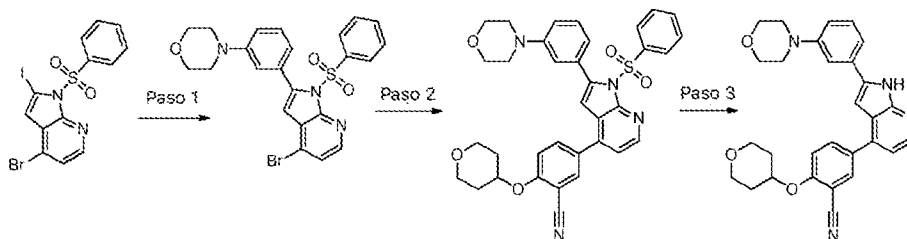
Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (150 mg, 0.32 mmol) y ácido (3-fluoro-4-morfolinofenil)borónico (77 mg, 0.34 mmol), se sintetizó 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorofenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₁₉BrFN₃O₃S: 517.4; encontró 518.1.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il)-2-fluorofenil)morfolina (133 mg, 0.26 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (101 mg, 0.31 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-fluoro-4-

morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₁FN₄O₅S: 639.7; encontró 639.3.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (120 mg, 0.188 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 14.6, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 4H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 4H), 2.1-2.01 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇FN₄O₃: 499.5; encontró 499.2.

Ejemplo 78: Síntesis de 5-(2-(3-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

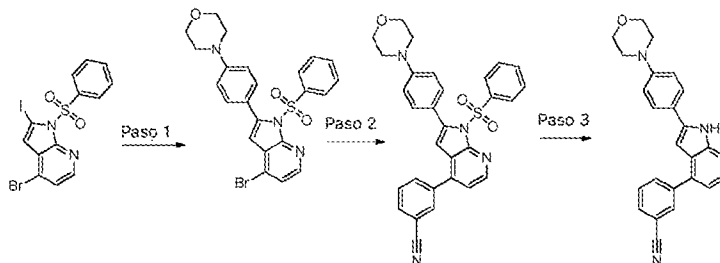


Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0.43 mmol) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (131 mg, 0.45 mmol), se sintetizó 4-(3-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₀BrN₃O₃S: 499.4; encontró 500.0.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-(3-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (112 mg, 0.26 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (104 mg, 0.31 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₂N₄O₅S: 621.7; encontró 621.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(3-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (120 mg, 0.188 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₈N₄O₃: 481.6; encontró 481.2.

Ejemplo 79: Síntesis de 3-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo.

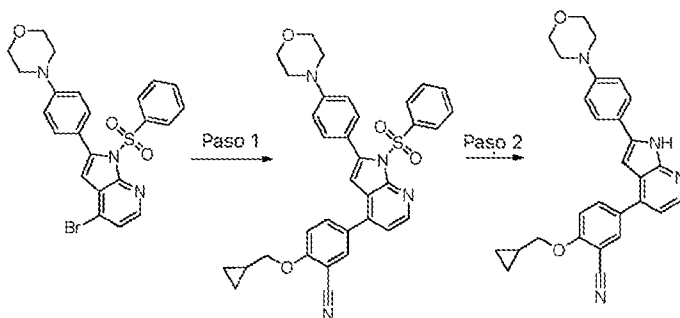


Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5.0 g, 10.8 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (3.4 g, 11.88 mmol), se sintetizó 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₀BrN₃O₃S: 499.4; encontró 500.0.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (100 mg, 0.20 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (55 mg, 0.24 mmol), se sintetizó 3-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₄N₄O₃S: 521.6; encontró 521.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 3-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)benzonitrilo (90 mg, 0.173 mmol), se sintetizó 3-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 8.16 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 4.9 Hz, 4H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 381.4; encontró 381.1.

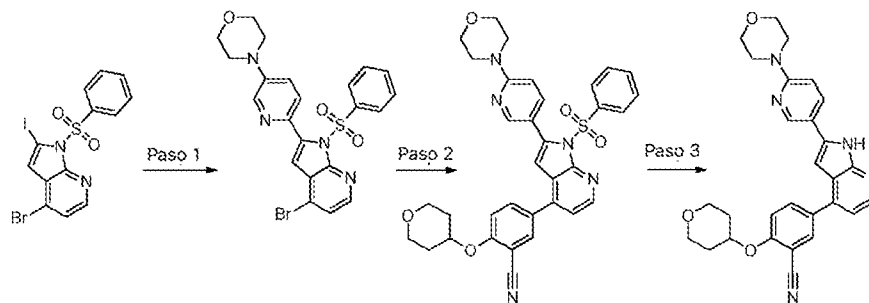
Ejemplo 80: Síntesis de 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)benzonitrilo.



Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)fenil)morfolina (150 mg, 0.30 mmol) y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrilo (108 mg, 0.36 mmol), se sintetizó 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 591.7; encontró 591.2.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)benzonitrilo (90 mg, 0.173 mmol), se sintetizó 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 4H), 3.21-3.14 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 1H), 0.70 - 0.54 (m, 2H), 0.47 - 0.31 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: 451.5; encontró 451.3.

Ejemplo 81: Síntesis de 5-(2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



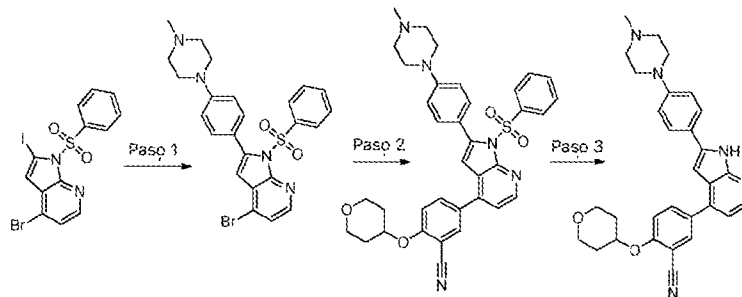
Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-il)morfolina (200 mg, 0.43 mmol) y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)piridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (132 mg, 0.45 mmol), se sintetizó 4-(5-(4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-il)piridin-2-il)morfolina. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 500.4; encontró 501.1.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-(5-(4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (130 mg, 0.26 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrilo (102 mg, 0.31 mmol), se sintetizó 5-(2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 622.7; encontró 622.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (85 mg, 0.137 mmol), se sintetizó 5-(2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 - 12.09 (m, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz,

1H), 8.14 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.60 - 3.46 (m, 6H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃: 482.5; encontró 482.3.

- 5 Ejemplo 82: Síntesis de 5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

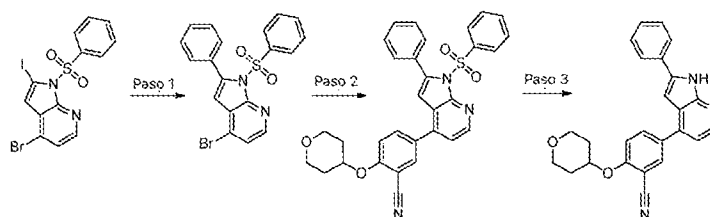


- 10 Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0.43 mmol) y 1-metil- 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (137 mg, 0.45 mmol), se sintetizó 4-bromo-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃BrN₄O₂S: 511.43; encontró 513.0.

- 15 Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (220 mg, 0.43 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (169 mg, 0.51 mmol), se sintetizó 5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₅N₅O₄S: 634.8; encontró 634.2.

- 20 Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (85 mg, 0.137 mmol), se sintetizó 5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.20 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁N₅O₂: 494.6; encontró 494.3.

Ejemplo 83: Síntesis de 5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



- 30 Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0.43 mmol) y 4,4, 5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (92 mg, 0.45 mmol), se sintetizó 4-bromo-2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₃BrN₂O₂S: 414.3; encontró 414.9.

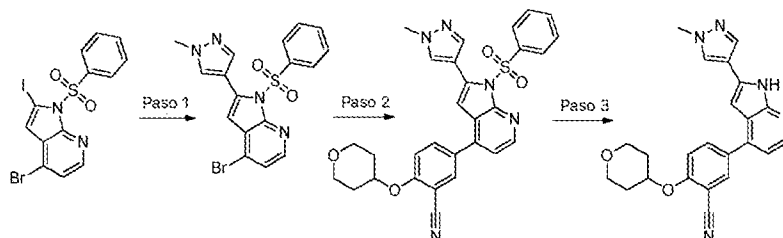
- 35 Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (111 mg, 0.26 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (106 mg, 0.32 mmol), se sintetizó 5-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₅N₃O₄S: 536.6; encontró 536.2.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (60 mg, 0.112 mmol), se

sintetizó 5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₁N₃O₂: 396.4; encontró 396.2.

Ejemplo 84: Síntesis de 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

5



Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0.43 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (92 mg, 0.45 mmol), se sintetizó 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₁₃BrN₄O₂S: 418.3; encontró 418.9.

10

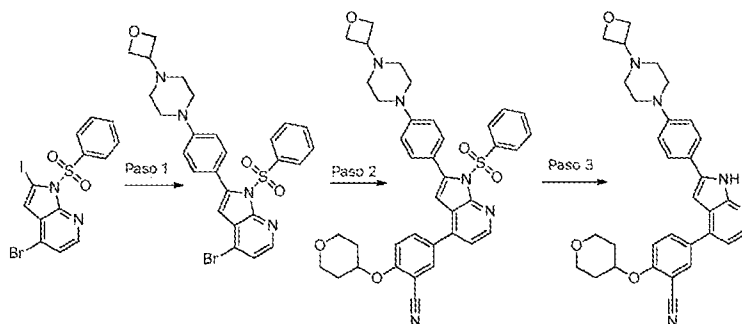
Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (121 mg, 0.29 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (114.5 mg, 0.34 mmol), se sintetizó 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅N₅O₄S: 540.6; encontró 540.2.

15

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (55 mg, 0.102 mmol), se sintetizó 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 5H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.1-2.01 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₁N₅O₂: 400.4; encontró 400.2.

20

Ejemplo 85: Síntesis de 5-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



25

Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 74 del compuesto de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (300 mg, 0.64 mmol) y 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (267 mg, 0.77 mmol), se sintetizó 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₅BrN₄O₃S: 554.4; encontró 555.0.

30

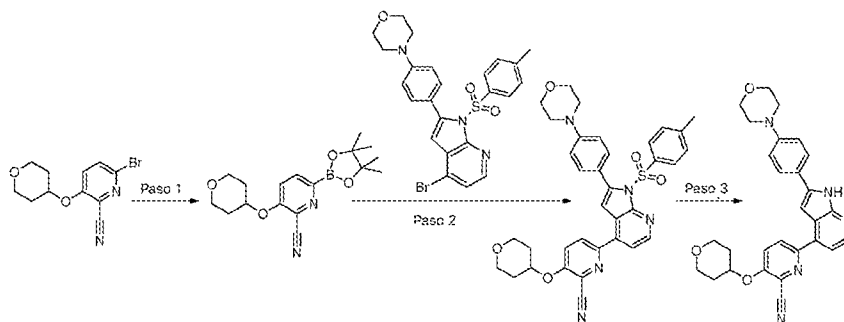
Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-bromo-2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (100 mg, 0.18 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (71 mg, 0.217 mmol), se sintetizó 5-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₃₇N₅O₅S: 676.8; encontró 676.2.

35

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 2 del Ejemplo 72 del compuesto de síntesis, comenzando con 5-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

il)oxi)benzonitrilo (85 mg, 0.126 mmol), se sintetizó 5-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.56 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.6-3.51 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 536.6; encontró 536.3.

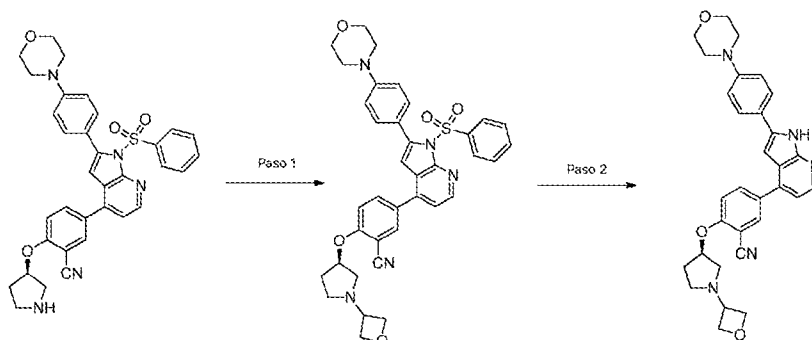
Ejemplo 86: Preparación de 6-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo.



Paso 1: Se disolvió 6-bromo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo (200 mg, 0.71 mmol) en dioxano (15 ml), se aplicó vacío y se rellenó con argón. A la solución en flujo positivo de argón se le añadió una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (179 mg, 0.71 mmol), KOAc (208 mg, 2.12 mmol) y Pd-dppf (21 mg, 0.03 mmol). Esta mezcla se aspiró y se rellenó con argón y se calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se agitó durante 10 min. La partícula sólida se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con acetato de etilo y el solvente se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto 3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo. Este producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Paso 2: A una mezcla agitada de 4-(4-(4-bromo-1-tosil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (140 mg, 0.27 mmol), 3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (108 mg, 0.32 mmol) y catalizador PEPPSI-iPr (37 mg, 0.05 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió una solución de Cs_2CO_3 (266 mg, 0.82 mmol) en agua (2 ml) y se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se concentró para proporcionar el producto 6-(2-(4-morfolinofenil)-1-tosil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo y se utiliza para el paso de nido sin purificación. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 636.7; encontró: 636.2.

Paso 3: A una solución de 6-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo (150 mg, 0.23 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol, Me-THF (2:1) se le añadió Cs_2CO_3 (230 mg, 0.71 mmol). Esta mezcla se calentó a 85°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar 6-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (s, -NH), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 4H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 482.6; encontró: 482.2.

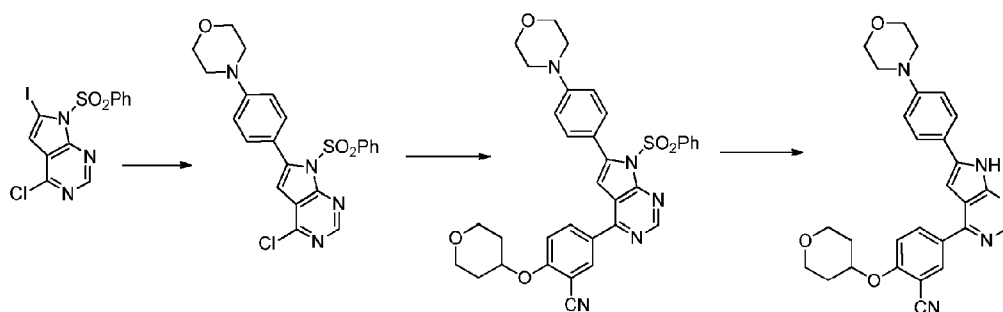
Ejemplo 87: Preparación de (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron ((R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (162 mg, 0.267 mmol) y THF 2 ml, luego se enfriaron a 100 °C. Se añadieron oxetan-3-ona (386 mg, 5.35 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1.13 g, 5.35 mmol) y ácido acético (0.15 ml, 2.67 mmol) en 5 porciones cada 2 h. Después de 8 h, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en CH₂Cl₂, lavado con carbonato de sodio 1 N. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₆N₅O₅S: 662.2; encontró: 662.1.

Paso 2: Se preparó (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)oxi)benzonitrilo usando el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 18-paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.70 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.25 - 3.12 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₅O₃: 521.2; encontró: 522.3.

Ejemplo 101: Preparación de 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

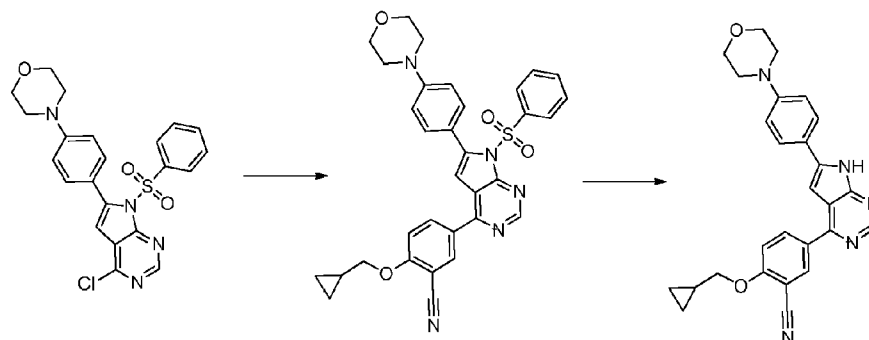


Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.477 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (145 mg, 0.5 mmol), en DME (3 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.5 ml, 1 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 4-(4-(4-cloro-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉ClN₄O₃S: 455.9; encontró: 455.1

Paso 2: A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (43 mg, 0.095 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (34 mg, 0.5 mmol) en DME (2 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.1 ml, 0.2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.005 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego la mezcla se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₁ClN₅O₅S: 622.7; encontró: 622.2

Paso 3: Al producto crudo del paso 2 en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (93 mg, 0.285 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos se filtraron y se lavaron con acetonitrilo. Después, los sólidos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃ como (M+H)⁺ 482.5 encontró: 482.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.75 - 3.73 (m, 4H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.23 - 3.21 (m, 4H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H).

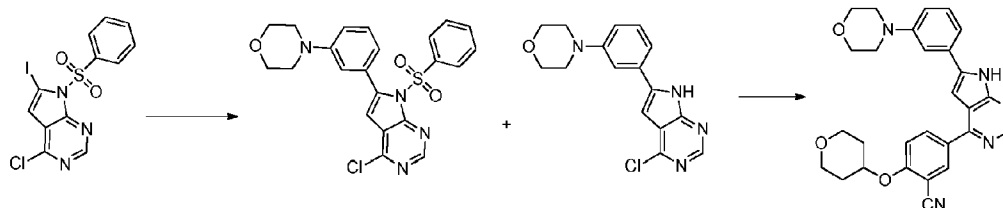
Ejemplo 102: Preparación de 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (45 mg, 0.095 mmol) y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (43 mg, 0.14 mmol) (WO2013034238), en DME (2 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.1 ml, 0.2 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.005 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hr. Luego la mezcla se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Al producto crudo del paso 2 en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (98 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos se filtraron y se lavaron con acetonitrilo. Después, los sólidos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅N₅O₂ como (M+H)⁺ 452.5 encontró: 452.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 4H), 3.19 - 3.16 (m, 4H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 0.62 - 0.55 (m, 2H), 0.39 - 0.34 (m, 2H).

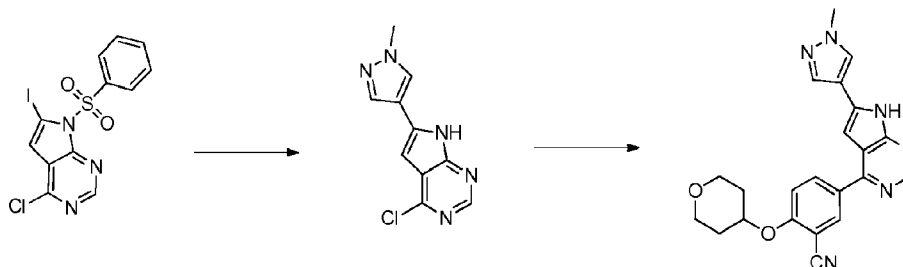
Ejemplo 103: Preparación de 5-(6-(3-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.44 mmol) y 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (151 mg, 0.52 mmol) en DME (3 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.7 ml, 1.43 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 4-(3-(4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (29 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉ClN₄O₃S: 455.9; encontró: 455.1 y 4-(3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (75 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₅ClN₄O: 314.7; encontró: 315.1

Paso 2: A una mezcla de 4-(3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (30 mg, 0.095 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (50 mg, 0.15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.1 ml, 0.2 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.005 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 min. Después, la mezcla se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa seguida de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo puro) para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃ como (M+H)⁺ 482.5 encontró 482.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 5H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 4H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H).

Ejemplo 104: Preparación de 5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

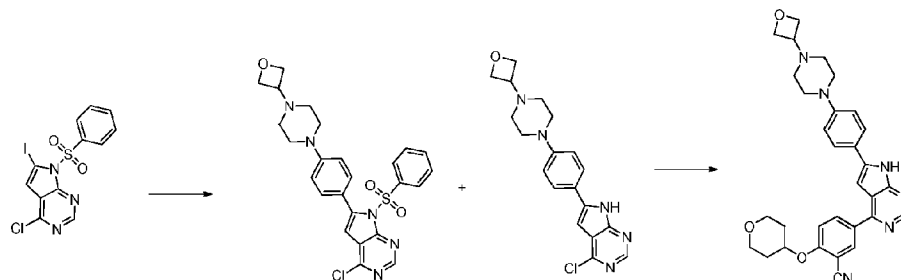


Paso 1: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.44 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (109 mg, 0.52 mmol) en DME (3 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.7 ml, 1.43 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (83 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₈ClN₅: 234.7; encontró: 234.1

Paso 2: A una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0.095 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (60 mg, 0.21 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (8 mg, 0.007 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 130 °C durante 30 min. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo y metanol para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀N₆O₂ como (M+H)⁺ 401.4 encontró: 401.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H).

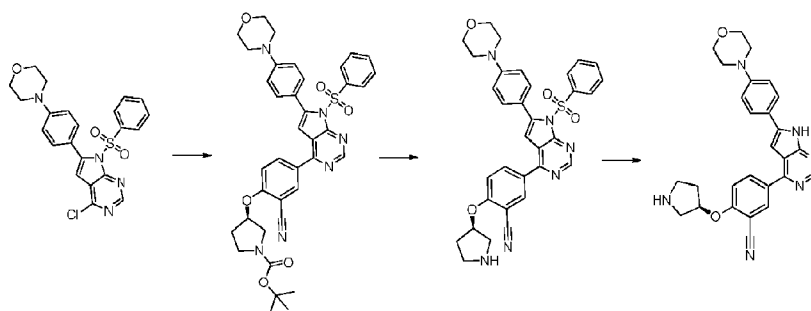
Ejemplo 105: Preparación de 5-(6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.44 mmol) y 1-(oxetan-3-il)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (181 mg, 0.52 mmol) en DME (3 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.7 ml, 1.43 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con DCM y se secaron para dar 4-cloro-6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₀ClN₅O: 369.9; encontró 370.1. El filtrado luego se extrajo con acetato de etilo (3x) y la capa orgánica luego se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25-100% acetato de etilo/hexanos) para dar 4-cloro-6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (34 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄ClN₅O₃S: 511.0; encontró: 510.1

Paso 2: A una mezcla de 4-cloro-6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0.081 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (43 mg, 0.13 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.09 ml, 0.17 mmol) y catalizador de Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.004 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 min. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo y metanol y se secaron para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₆O₃ como (M+H)⁺ 537.6. encontró: 537.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 - 8.53 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 4H), 2.42 - 2.39 (m, 4H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H).

Ejemplo 106: Preparación de (R)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo



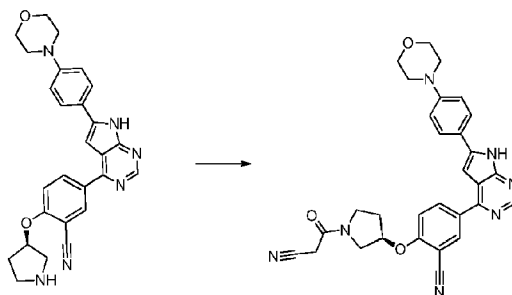
Paso 1: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (190 mg, 0.42 mmol) y (R)-tert-butyl 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (208 mg, 0.52 mmol) en DME (4 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.4 ml, 0.8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.021 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar (R)-tert-butyl 3-(2-ciano-4-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (290 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₃₈N₆O₆S: 707.8; encontró: 707.1

Paso 2: A una solución de (R)-tert-butyl 3-(2-ciano-4-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (290 mg, 0.41 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HCl 4.0 M en dioxano (0.5 ml) y se agitó a ta. Después de 1 h, se añadieron otros 0.5 ml de HCl 4.0 M en dioxano y se agitó a ta durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se agitó a ta durante 30 minutos. Después los sólidos se filtraron y se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar (R)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo como sal de HCl. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀N₆O₄S: 607.8; encontró: 607.1

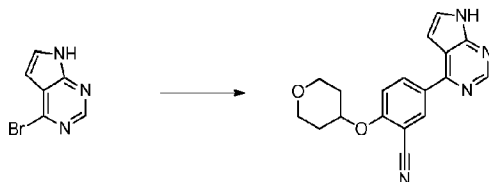
Paso 3: Una mezcla de (R)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (30 mg, 0.05 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.3 mmol) en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 1 ml) se calentó en microondas a 100 °C durante 30 min. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆N₆O₂ como (M+H)⁺ 467.5 encontró: 467.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (s, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 - 8.56 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.44 - 5.43 (m, 1H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 8H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H).

Ejemplo 107: Preparación de (R)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



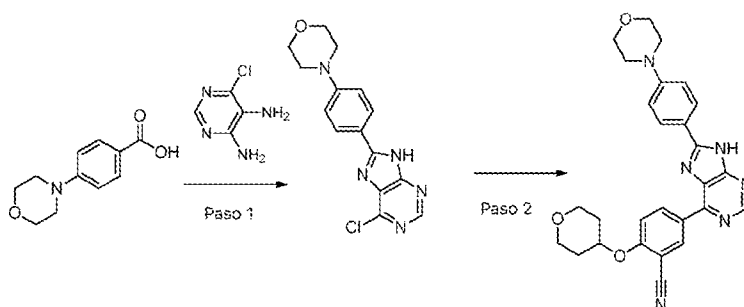
A una mezcla de (R)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (30 mg, 0.064 mmoles), ácido 2-cianoacético (30 mg, 0.35 mmol) y HATU (49 mg, 0.13 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (0.1 ml, 0.57 mmol) y la solución resultante se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇N₇O₃ como (M+H)⁺ 534.6 encontró: 534.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.76 - 3.51 (m, 10H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H).

Ejemplo 108: Síntesis de 5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con 4-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0.65 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (257 mg, 0.78 mmol), se sintetizó 5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₆N₄O₂: 321.3; encontró 321.2.

Ejemplo 201: Preparación de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



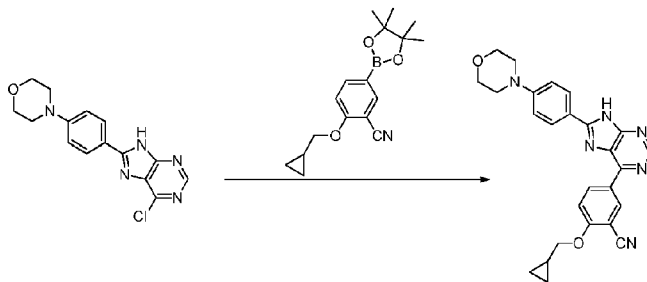
Paso 1: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (349 mg, 2.41 mmol), ácido 4-morfolinobenzoico (500 mg, 2.41 mmol) y cloruro de amonio (774 mg, 14.47 mmol) en POCl₃ (8 ml) se calentó a 110 °C durante 16 hrs. Se enfrió la mezcla de reacción y se lavó el residuo varias veces con éter. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso.

Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se recogió al vacío para dar 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina cruda. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$: 316.1; encontró: 316.1

- 5 Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina (60 mg, 0.19 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0.019 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/ H_2O (2 ml, 4/1) se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol) y ácido (3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)borónico (70 mg, 0.284 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción adicionalmente se calentó a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavaron los sólidos con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Después de la filtración de los sólidos y la evaporación al vacío, el residuo oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando mezclas de MeOH/ CH_2Cl_2 como eluyentes. La purificación dio 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo deseado. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 483.2; encontró: 483.3.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.27-3.57 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

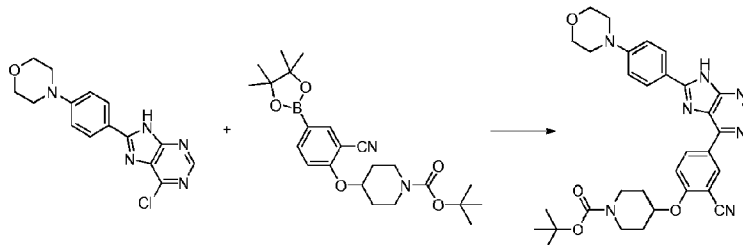
Ejemplo 202: Preparación de 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



- 20 Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina (30 mg, 0.095 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.005 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/ H_2O (1 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K_2CO_3 (30 mg, 0.217 mmol) y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (43 mg, 0.143 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 horas. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavaron los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice, usando mezclas de MeOH/ CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 - 9.02 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.63 (m, 4H), 1.27 (m, 1H), 0.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.41 (d, J = 5.1 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: 453.2; encontró: 453.2

Ejemplo 203: Preparación de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato

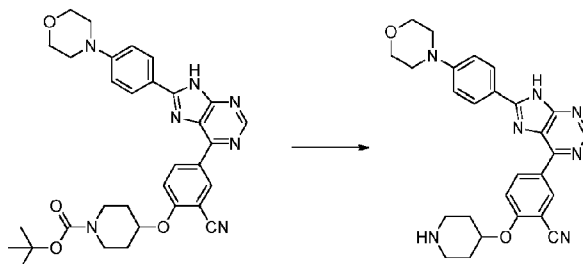


- 35 Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina (30 mg, 0.095 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.005 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/ H_2O (1 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K_2CO_3 (31 mg, 0.224 mmol) y tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (61 mg, 0.224 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con MeOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavaron los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H), 9.18 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.32 - 8.04 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.30 - 7.00 (m, 2H), 5.08 - 4.78 (m, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 6H), 3.70 - 3.47 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₅N₇O₄: 582.2; encontró: 582.0

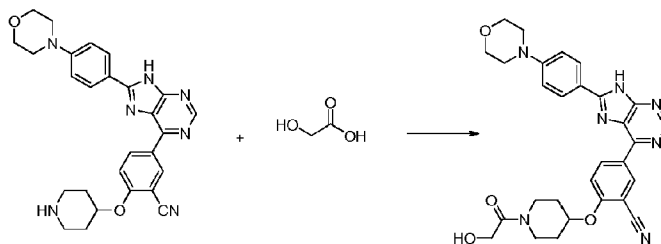
Ejemplo 204: Preparación de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



Una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (30 mg, 0.052 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml), se agitó a ta durante 4 hrs. El solvente se evaporó a presión reducida. Después la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 3.26 (m, H), 3.16 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.96 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₇O₂: 482.2; encontró: 482.2

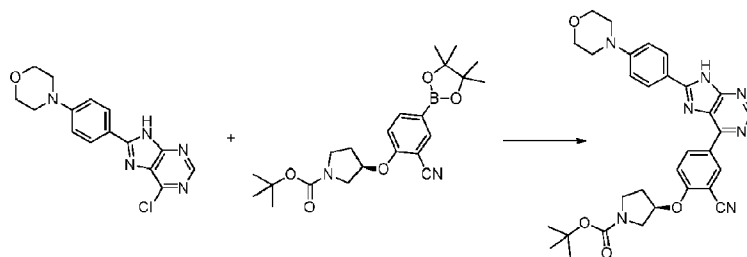
Ejemplo 205: Preparación de 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (12 mg, 0.025 mmol), ácido hidroxiaacético (3 mg, 0.039 mmol) y DIPEA (4 mg, 0.031 mmol) en DMF (0.5 ml) se le añadió HATU (11 mg, 0.029 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.82 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 4H), 3.30-3.56 (m, 6H), 2.13 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.60 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₇O₄: 540.2; encontró: 540.2

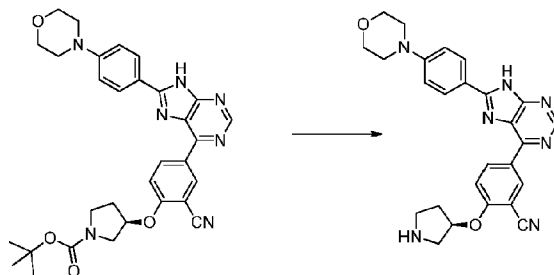
Ejemplo 206: Preparación de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato



Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina (132 mg, 0.42 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.021 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (4.5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (145 mg, 1.05 mmol) y (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

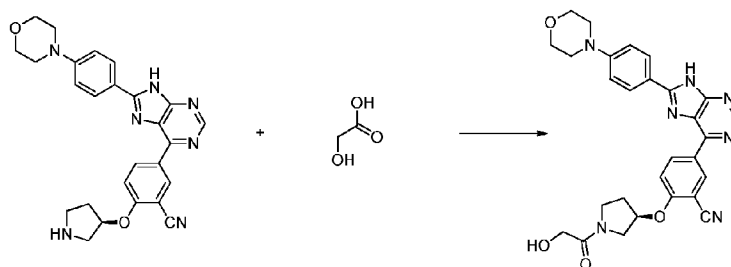
dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (346 mg, 0.84 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 horas. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad, el residuo se trituró con EtOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite, se lavaron los sólidos con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (br s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.31 (br s, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.37 - 2.05 (m, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 9H), 1.05 (s, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₃N₇O₄: 568.3; encontró: 567.9

10 Ejemplo 207: Preparación de (R)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo



Una solución de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (95 mg, 0.167 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a ta durante 4 hrs. El solvente se evaporó a presión reducida. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (R)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(pirrolidina-3-iloxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 - 9.09 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 2H), 7.65 - 7.49 (m, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.42 - 2.16 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₅N₇O₂: 468.2; encontró: 468.2

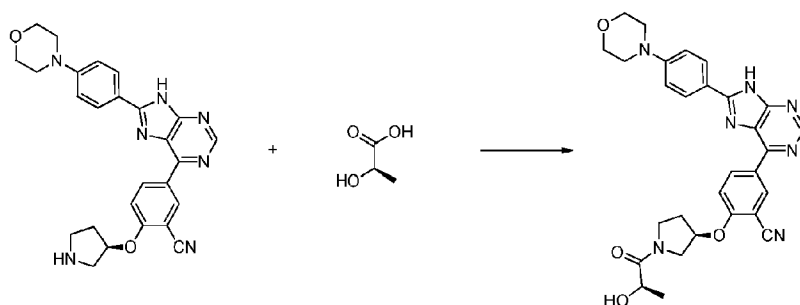
20 Ejemplo 208: Preparación de (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de (R)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (18 mg, 0.039 mmol), ácido 2-hidroxiacético (4.5 mg, 0.059 mmol) y DIPEA (8 mg, 0.062 mmol) en DMF (0.8 ml) se añadió HATU (18 mg, 0.047 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 9.21 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 31.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.06 (m, 3H), 3.92 - 3.36 (m, 6H), 2.23 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₇O₄: 526.2; encontró: 526.3

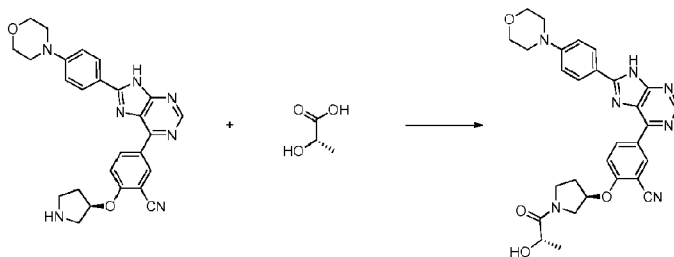
30 Ejemplo 209: Preparación de 2-(((R)-1-((R)-2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de (R)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (19 mg, 0.061 mmol), ácido (R)- 2-hidroxiopropanoico (5.5 mg, 0.061 mmol) y DIPEA (8 mg, 0.062 mmol) en DMF (0.8 ml) se le añadió HATU (19 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 2-(((R)-1-((R)-2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil))-9H-purin-6-il)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 9.21 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 18.7, 6.7 Hz, 1H), 4.28 (dt, J = 34.8, 6.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 5H), 3.67 - 3.42 (m, 4H), 2.37 - 2.05 (m, 2H), 1.18 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₇O₄: 540.2; encontró: 540.3

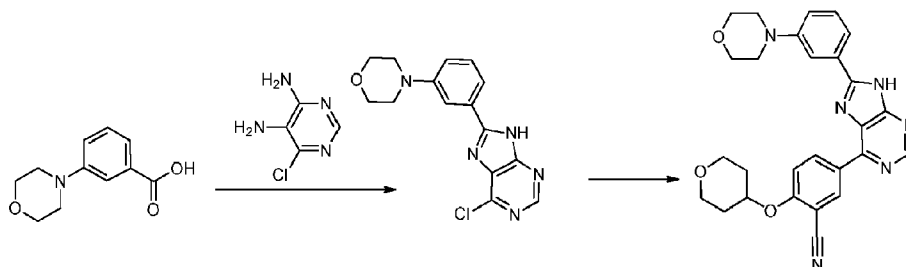
Ejemplo 210: Preparación de 2-(((R)-1-((S)-2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil))-9H-purin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de (R)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (17 mg, 0.036 mmol), ácido (S)- 2-hidroxiopropanoico (5 mg, 0.055 mmol) y DIPEA (7 mg, 0.054 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió HATU (19 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(((R)-1-((S)-2-hidroxiopropanoil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil))-9H-purin-6-il)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 9.21 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 30.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 4.27 (dt, J = 27.5, 6.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.83 - 3.38 (m, 9H), 2.41 - 2.04 (m, 2H), 1.31 - 1.03 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₇O₄: 540.2; encontró: 540.3

Ejemplo 211: Preparación de 5-(8-(3-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

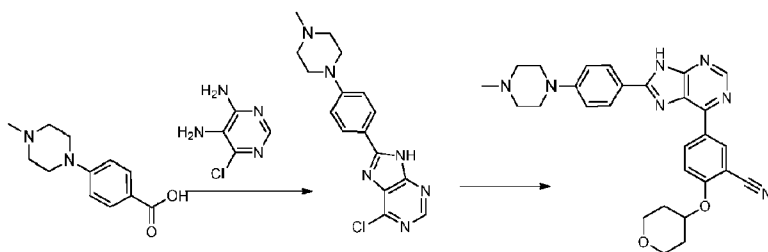


Paso 1: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (349 mg, 2.41 mmol), ácido 3-morfolinobenzoico (500 mg, 2.41 mmol) y cloruro de amonio (774 mg, 14.47 mmol) en POCl₃ (7 ml) se calentó a 110 °C durante 16 hrs. Se enfrió la mezcla de reacción y se lavó el residuo varias veces con éter. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se recogieron al vacío para dar 4-(3-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina cruda. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₄ClN₅O: 316.1; encontró: 316.1

Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(3-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenil)morfolina (100 mg, 0.317 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 mg, 0.016 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/ H_2O (2.5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K_2CO_3 (110 mg, 0.789 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (209 mg, 0.634 mmol), se le añadieron a la mezcla y la reacción se calentó a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material bruto alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó en MeOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite, se lavaron los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(8-(3-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 9.19 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 483.2; encontró: 483.2

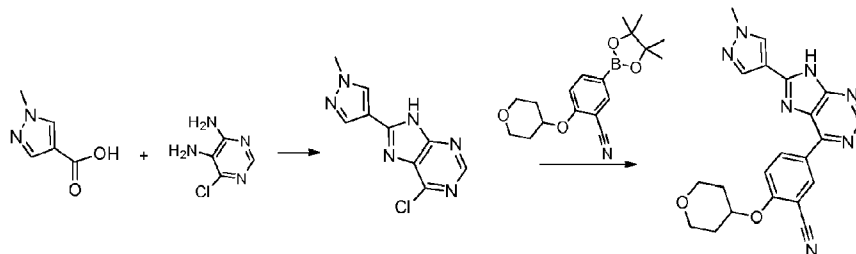
Ejemplo 212: Preparación de 5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (500 mg, 3.459 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (762 mg, 3.459 mmol) en POCl_3 (8 ml) se calentó a 110 °C durante 16 hrs. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, el residuo se lavó varias veces con éter. Luego, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 6-cloro-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purina. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_6$: 329.1; encontró: 329.2

Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 6-cloro-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purina (55 mg, 0.167 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/ H_2O (1.5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (110 mg, 0.334 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó en MeOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite, se lavó con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.76 (s, 1H), 9.18 (br s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.28 - 8.04 (m, 2H), 7.73 - 7.51 (m, 1H), 7.27 - 6.98 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.62 - 2.33 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$: 496.2; encontró: 496.2

Ejemplo 213: Preparación de 5-(8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



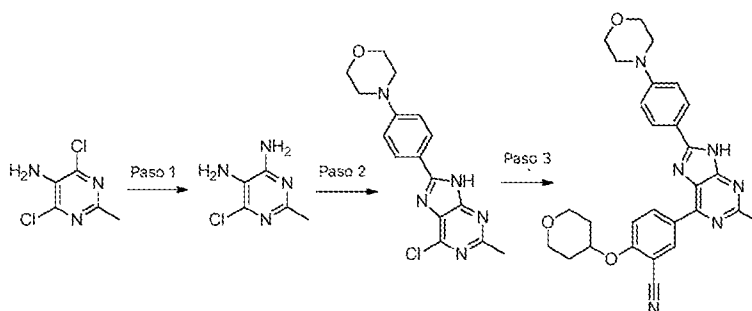
Paso 1: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (573 mg, 3.96 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.96 mmol) y cloruro de amonio (1.272 g, 23.78 mmol) en POCl_3 (12 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo/agua y se neutralizó con una solución de amoníaco, se extrajo con DCE y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación al vacío, el material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6-cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_6$: 235.0; encontró: 235.2

Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 6-cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (110 mg, 0.469 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27 mg, 0.023 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/ H_2O (4 ml, 4/1), se precalentó a 85

°C durante 5 min. A continuación, K_2CO_3 (162 mg, 1.17 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (308 mg, 0.935 mmol), se le añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 hrs. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó en MeOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite, se lavaron los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 5-(8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 9.26 - 8.98 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{19}N_7O_2$: 402.2; encontró: 402.1

Ejemplo 214: Síntesis de 5-(2-metil-8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

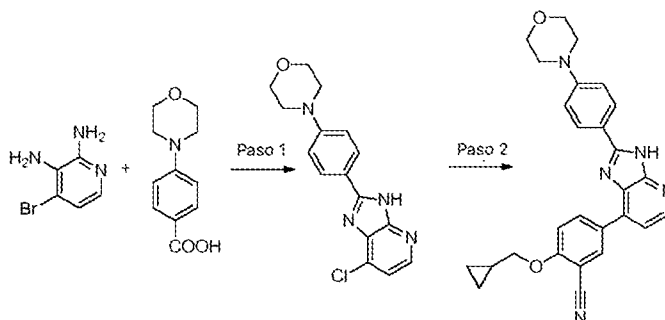


Paso 1: Se añadió 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina (1.0 g, 5.6 mmol) a una solución de amoníaco 2 N en isopropanol (15 ml) en un vial de alta presión y se agitó a 150 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Los sólidos se suspendieron en metanol y se filtraron para producir 6-cloro-2-metilpirimidin-4,5-diamina que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_5H_7ClN_4$: 159.6; encontró 159.1.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 6-cloro-2-metilpirimidina-4,5-diamina (500 mg, 3.15 mmol) y ácido 4-morfolinobenzoico (718 mg, 3.46 mmol), se sintetizó 4-(4-(6-cloro-2-metil-9H-purin-8-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}ClN_5O$: 330.8; encontró 330.1.

Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 3 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 4-(4-(6-cloro-2-metil-9H-purin-8-il)fenil)morfolina (400 mg, 1.2 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (439 mg, 1.33 mmol), se sintetizó 5-(2-metil-8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{28}N_6O_3$: 497.5; encontró 497.2.

Ejemplo 301: Preparación de 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo.



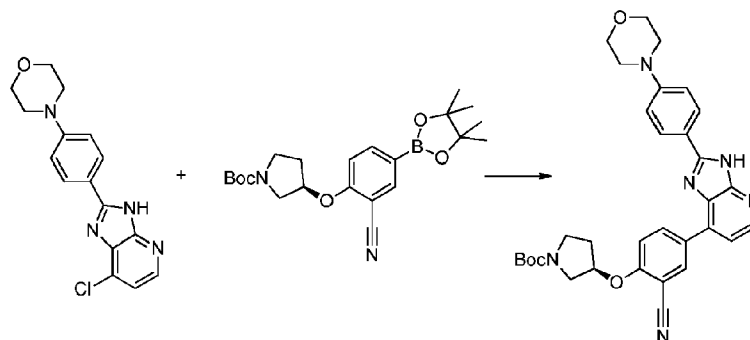
Paso 1: A la mezcla de 4-bromopiridina-2,3-diamina (1 g, 5.31 mmol), ácido 4-morfolinobenzoico (1.21 g, 5.85 mmol) en un vial para microondas de 20 ml se le añadió $POCl_3$ (15 ml). La reacción se agitó a 150 °C durante 2 h. El exceso de $POCl_3$ fue eliminado por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina.

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{15}ClN_4O$: 315.8; encontró: 315.3.

Paso 2: A una mezcla agitada de 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (100 mg, 0.31 mmol), 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (114 mg, 0.38 mmol), catalizador PEPPSI- iPr (43.0 mg, 0.064 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió una solución de Cs_2CO_3 (309.7 mg, 0.95 mmol) en agua (1.5 ml) y se calentó a 105 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con

diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.43 (s, -NH), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.27 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$: 452.5; encontró: 452.3.

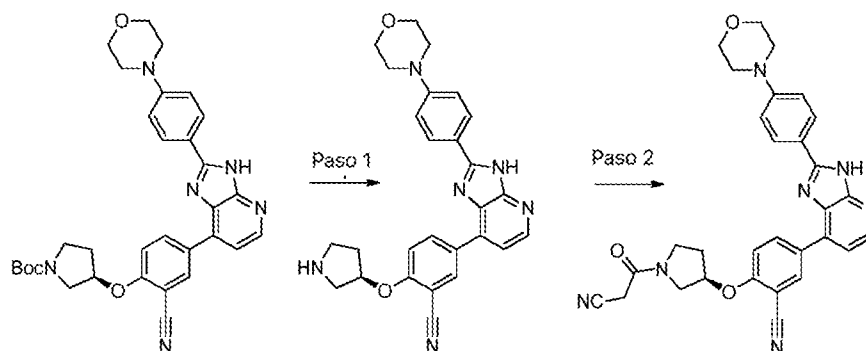
Ejemplo 302: Preparación de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato.



A una mezcla agitada de 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (150 mg, 0.47 mmol), (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (236.9 mg, 0.57 mmol), catalizador PEPPSI-iPr (64.9 mg, 0.095 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió una solución de Cs_2CO_3 (464.6 mg, 1.43 mmol) en agua (3 ml) y se calentó a 105°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.42 (s, -NH), 8.84 (s, 1H), 8.82 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.30 (m, 1H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.25 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.22-2.15 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$: 567.7; encontró: 567.2.

Ejemplo 303: Preparación de (R)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo.



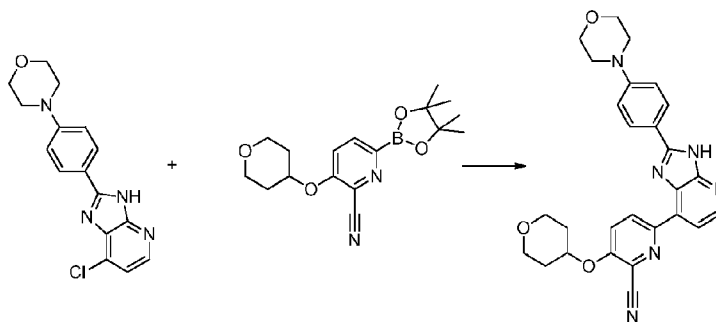
Paso 1: Al sustrato (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (30 mg, 0.05 mmol), se le añadió una solución premezclada de HCl 2 N en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y se secó para dar el producto (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$: 467.5; encontró: 467.2

Paso 2: A una solución del compuesto (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.054 mmol), ácido 2-cianoacético (9.2 mg, 0.107 mmol), HATU (40.7 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió DIPEA (112 µL, 0.64 mmol) en un vial de 10 ml para microondas y sellado. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (R)-2-((1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.44 (s, -NH), 8.84 (s, 1H), 8.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.26 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.31-2.16 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇N₇O₃: 534.6; encontró: 534.3.

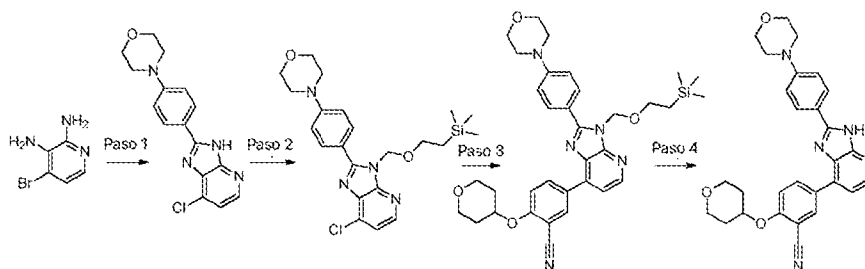
Ejemplo 304: Preparación de 6-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo.



A una mezcla agitada de 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (140 mg, 0.44 mmol), 3-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)oxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (176.2 mg, 0.53 mmol), catalizador PEPPSI-iPr (60.6 mg, 0.09 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió una solución de Cs₂CO₃ (433.6 mg, 1.33 mmol) en agua (3 ml) y se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)picolinonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, -NH), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.65-6.52 (m, 2H), 4.96-4.95 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆N₆O₃: 483.5; encontró: 483.2.

Ejemplo 305: Síntesis de 5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: Se disolvieron 4-bromopiridina-2,3-diamina (143 mg, 1.0 mmol) y ácido 4-morfolinobenzoico (1.0-1.1 mmol) en cloruro de fosforilo (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 45 min en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió lentamente en agua con agitación vigorosa y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₅ClN₄O: 315.7; encontró 315.1.

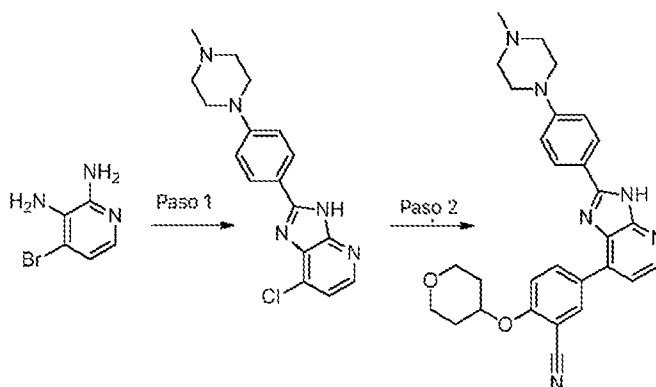
Paso 2: A una solución de 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (120.0 mg, 0.38 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (310 mg, 0.95 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (67 mg, 0.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se

secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(4-(7-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (regioisómero asignado provisionalmente) que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₉ClN₄O₂Si: 446.; encontró 445.1.

- 5 Paso 3: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 72 de síntesis, comenzando con el regioisómero asignado provisionalmente 4-(4-(7-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (132 mg, 0.29 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (117 mg, 0.35 mmol), se sintetizó el regioisómero asignado provisionalmente 5-(2-(4-morfolinofenil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₄₁N₅O₄Si: 612.8; encontró 612.2.

- 15 Paso 4: Siguiendo un procedimiento similar al paso 5 del EJEMPLO 73 de síntesis, comenzando con el regioisómero asignado provisionalmente 5-(2-(4-morfolinofenil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (132 mg, 0.29 mmol), se sintetizó 5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.23 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.09-2.0 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃: 482.5; encontró 482.3.

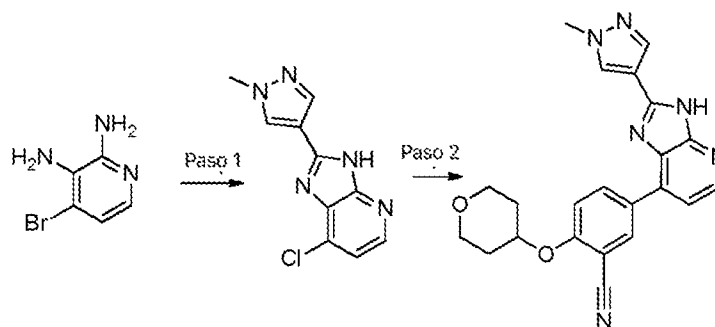
- 20 Ejemplo 306: 5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



- 25 Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 4-bromopiridina-2,3-diamina (400 mg, 2.12 mmol) y ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (515 mg, 2.34 mmol), se sintetizó 7-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₁₈ClN₅: 328.8; encontró 328.2.

- 30 Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 3 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 7-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (200 mg, 0.61 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (241 mg, 0.073 mmol), se sintetizó 5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.6-6.51 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.51-2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀N₆O₂: 495.6; encontró 495.2.

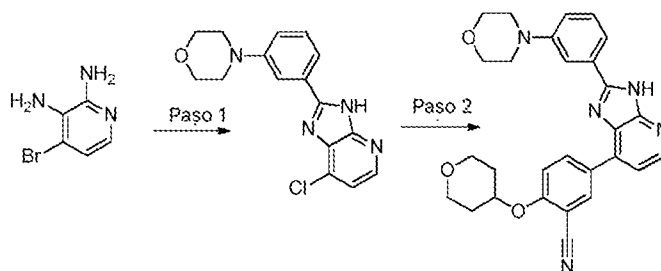
- 35 Ejemplo 307: Síntesis de 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 4-bromopiridina-2,3-diamina (500 mg, 2.66 mmol) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (368 mg, 2.92 mmol), se sintetizó 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₈ClN₅: 234.6; encontró 234.2.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 3 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (200 mg, 0.85 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (338 mg, 1.02 mmol), se sintetizó 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.1-2.01 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀N₆O₂: 401.4; encontró 401.2.

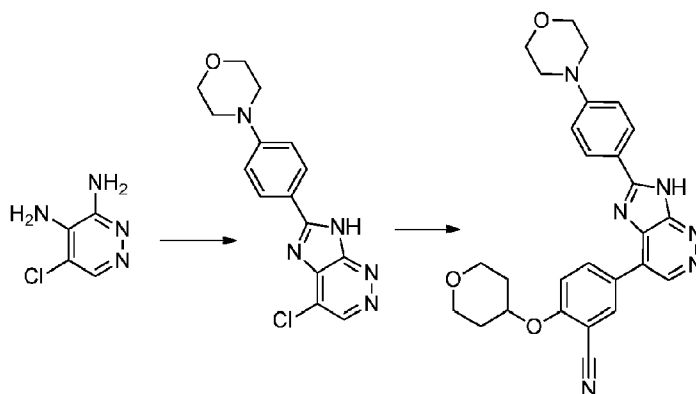
Ejemplo 308: Síntesis de 5-(2-(3-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 4-bromopiridina-2,3-diamina (500 mg, 2.66 mmol) y ácido 3-morfolinobenzoico (606 mg, 2.92 mmol), se sintetizó 4-(3-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₅ClN₄O: 315.7; encontró 315.2.

Paso 2: Siguiendo un procedimiento similar al paso 3 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 4-(3-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (200 mg, 0.64 mmol), y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (251 mg, 0.762 mmol), se sintetizó 5-(2-(3-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.59 (s, 1H), 8.90 - 8.71 (m, 2H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₃: 482.5; encontró 482.2.

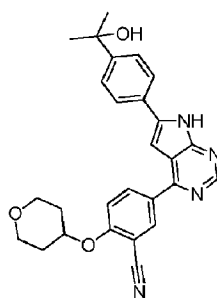
Ejemplo 401: Síntesis de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-imidazo[4,5-c]piridazin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.



Paso 1: Siguiendo un procedimiento similar al paso 1 del Ejemplo 305 de síntesis, comenzando con 5-cloropiridazina-3,4-diamina (600 mg, 4.15 mmol) y ácido 4-morfolinobenzoico (946 mg, 4.56 mmol), se sintetizó 4-(4-(6-cloro-9H-imidazo[4,5-c]piridazin-8-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₅ClN₅O: 316.7; encontró 316.1.

Paso 2: A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 4-(4-(6-cloro-9H-imidazo[4,5-c]piridazin-8-il)fenil)morfolina (100 mg, 0.317 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (114.7 mg, 0.35 mmol), carbonato de cesio (309 mg, 0.95 mmol), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-iPr (21 mg, 0.032 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Mg₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Los sólidos se suspendieron en acetonitrilo caliente y se agitaron durante 1 h. Los sólidos se recogieron y se purificaron mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 10-95 % en agua, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %). Las fracciones limpias se vertieron en una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y se extrajeron con diclorometano para producir el producto 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-imidazo[4,5-c]piridazin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₆O₃: 483.53; encontró: 483.2.

Ejemplo 109: 5-(6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



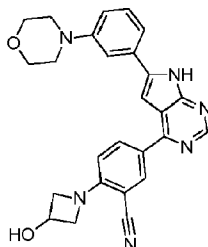
Paso 1: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (550 mg, 1.31 mmol) y ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (286 mg, 1.21 mmol) en DME (5 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (1.7 ml, 3.28 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0.066 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. Después la mezcla se diluyó con agua y acetonitrilo y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter y se secó para dar 2-(4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol que se utilizó posteriormente sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₈ClN₃O₃S: 428.9; encontró: 428.2

Paso 2: A una mezcla de 2-(4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol (80 mg, 0.187 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (68 mg, 0.21 mmol) en DME (2 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 (0.21 ml, 0.4 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.009 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 20 min en microondas. Luego la mezcla de reacción se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀N₄O₅S: 595.7; encontró: 595.2

Paso 3: Al producto crudo del paso 2 en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (305 mg, 0.93 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como una sal de TFA que luego se trató con NaHCO₃

y se extrajo con acetato de etilo y se secó para dar la base libre. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆N₄O₃ como (M+H)⁺ 455.5 encontró: 455.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.96 (dt, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 12.3, 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H).

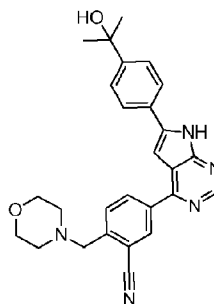
5 Ejemplo 110: 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(6-(3-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



10 Paso 1: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.44 mmol) y 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (151 mg, 0.52 mmol) en DME (3 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.7 ml, 1.43 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 4-(3-(4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (29 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉ClN₄O₃S: 455.9; encontró: 455.1 y 4-(3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (75 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₅ClN₄O: 314.7; encontró: 315.1

15 Paso 2: Paso 2: A una mezcla de 4-(3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (27 mg, 0.095 mmol) y 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (52 mg, 0.17 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.1 ml, 0.2 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.004 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 30 min en microondas. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo y metanol para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄N₆O₂ como (M+H)⁺ 453.5 encontró: 453.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.96 - 6.63 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

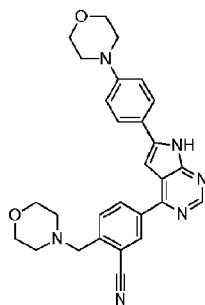
Ejemplo 111: 5-(6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(morfolinometil)benzonitrilo



25 Paso 1: A una mezcla de 2-(4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol (80 mg, 0.187 mmol) y 2-(morfolinometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (68 mg, 0.21 mmol) en DME (2 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.21 ml, 0.4 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.009 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 25 min en microondas. Luego la mezcla de reacción se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación.

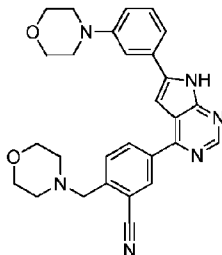
30 Paso 2: Al producto crudo del paso 1 en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (305 mg, 0.93 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como una sal de TFA que luego se trató con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo y se secó para dar la base libre. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₅O₂ como (M+H)⁺ 454.5 encontró: 454.1

Ejemplo 112: 2-(morfolinometil)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



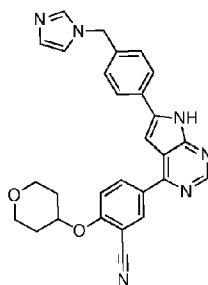
A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (50 mg, 0.16 mmol) y 2-(morfolinometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (83 mg, 0.25 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 30 min en microondas. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo y metanol para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ como (*M*+*H*)⁺ 481.6 encontró: 481.2; ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.61 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 - 8.45 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.75 (m, 10H), 3.60 (m, 4H), 3.21 (m, 4H).

Ejemplo 113: 2-(morfolinometil)-5-(6-(3-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 110. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ como (*M*+*H*)⁺ 481.6 encontró: 481.2;

Ejemplo 114: 5-(6-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

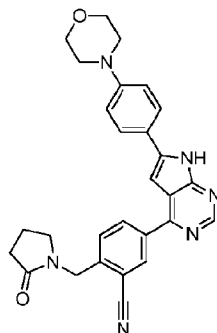


Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.18 mmol) y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol (57 mg, 0.20 mmol), en DME (3 ml), se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.25 ml, 0.5 mmol) y catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0.009 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (73 mg, 0.2 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.37 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100 °C durante 16 hr. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20% acetato de etilo/metanol) para dar 6-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$: 607.9; encontró: 607.3

Paso 2: A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (43 mg, 0.095 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (34 mg, 0.5 mmol) en DME (2 ml), se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.1 ml, 0.2 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg, 0.005 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Luego la mezcla se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 622.7; encontró: 622.2

Paso 3: Se agitó una solución de 6-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (49 mg, 0.08 mmol) en TFA (1.5 ml) y DCM (1.5 ml) a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminaron los volátiles a presión reducida y los sólidos formados se trataron con acetonitrilo/agua, se agitaron a ta durante 15 minutos, se filtraron y se lavaron con acetonitrilo para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₄N₆O₂ como (M+H)⁺ 477.5 encontró: 477.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 2H), 8.17 - 7.92 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.96 (dq, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 12.4, 8.1, 3.8 Hz, 2H).

10 Ejemplo 115: 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo

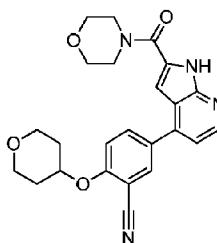


Paso 1: Se añadió hidruro de sodio (176 mg, 4.41 mmol) a pirrolidin-2-ona (0.31 ml, 4.0 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió nuevamente a 0°C. Se añadió 5-bromo-2-(clorometil)benzonitrilo (921 mg, 4.00 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. El residuo se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (EtOAc al 30 % en hexanos). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar 5-cloro-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₁ClN₂O como (M+H)⁺ 235.7 encontró: 235.2

Paso 2: Una solución de 5-cloro-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo (154 mg, 0.66 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.04 mmol), PCy₃ (44 mg, 0.16 mmol), éster de diboro pinacol (200 mg, 0.79 mmol) y KOAc (194 mg, 1.97 mmol) en 3 ml de dioxano se calentó en microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante se diluyó con DCM, se filtró con un lecho de celite y se concentró para dar 2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo que se utilizó posteriormente sin purificación.

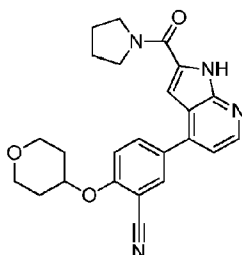
Paso 3: A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (50 mg, 0.16 mmol) y 2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (83 mg, 0.25 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol) y catalizador PdCl₂(dppf) (7 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 30 min en microondas. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo y metanol para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₆N₆O₂ como (M+H)⁺ 479.6 encontró: 479.2

Ejemplo 116: 5-(2-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



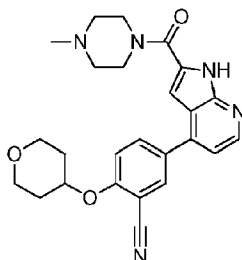
A una mezcla de ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (22 mg, 0.083 mmol), morfolina (0.012 ml, 0.121 mmol) y HATU (35 mg, 0.132 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.18 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 48 h. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄N₄O₄ como (M+H)⁺ 433.5 encontró: 433.1

Ejemplo 117: 5-(2-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



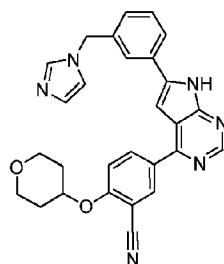
- 5 A una mezcla de ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (22 mg, 0.083 mmol), piperidina (0.01 ml, 0.121 mmol) y HATU (35 mg, 0.132 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.18 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 48 h. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃ como (M+H)⁺ 417.5 encontró: 417.1

Ejemplo 118: 5-(2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



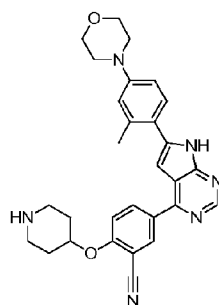
- 10 A una mezcla de ácido 4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (22 mg, 0.083 mmol), N-metilpiperazina (0.006 ml, 0.121 mmol) y HATU (35 mg, 0.132 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.18 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 48 hr. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₇N₅O₃ como (M+H)⁺ 446.5 encontró: 446.1

- 15 Ejemplo 119: 5-(6-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-7H-pirrol-2-ilo)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 114 usando ácido (3-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)borónico en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₄N₈O₂ como (M+H)⁺ 477.5 encontró: 477.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (dq, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 3.2 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 12.3, 8.1, 3.9 Hz, 2H).

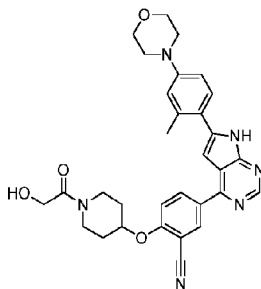
Ejemplo 120: 5-(6-(2-metil-4-morfolinofenil)-7H-pirrol-2-ilo)-2-((piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.18 mmol) y 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (61 mg, 0.20 mmol), en DME (3 ml), se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.25 ml, 0.5 mmol), catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0.009 mmol) y acetato de potasio (35 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 hr. Se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió ácido (4-((1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-cianofenil)borónico (73 mg, 0.2 mmol), se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.37 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40% acetato de etilo/hexanos) para dar tert-butil 4-(2-ciano-4-(6-(2-metil-4-morfolinofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 725.9; encontró: 725.3

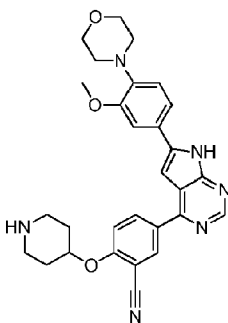
Paso 2: A una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(6-(2-metil-4-morfolinofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (116 mg, 0.160 mmol) en DCM (1.5 ml) se le añadió TFA (1.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua, se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua, acetonitrilo, hexanos y éter para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ como (M+H)⁺ 495.6 encontró: 495.2.

Ejemplo 121: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(2-metil-4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



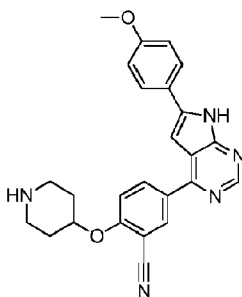
A una mezcla de 5-(6-(2-metil-4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.051 mmol), ácido glicólico (5 mg, 0.06 mmol) y HATU (28 mg, 0.07 mmol) en DMF (0.5 ml), se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.15 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 hrs. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$ como (M+H)⁺ 553.6 encontró: 553.2; ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 6.99 - 6.81 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.92 - 3.63 (m, 8H), 3.20 - 3.17 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H).

Ejemplo 122: 5-(6-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



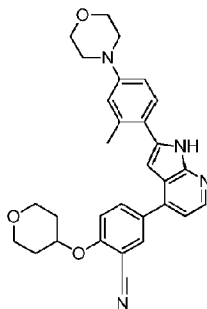
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120 usando 4-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina en lugar de 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀N₆O₃ como (M+H)⁺ 511.6 encontró: 511.2.

- 5 Ejemplo 123: 5-(6-(4-metoxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120 usando ácido (4-metoxifenil)borónico en lugar de 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₃N₅O₂ como (M+H)⁺ 426.5 encontró: 426.2

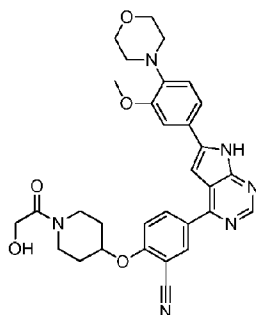
- 10 Ejemplo 124: 5-(2-(2-metil-4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (57 mg, 0.097 mmol) y 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (35 mg, 0.12 mmol) en DME (2 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.4 mmol), KOAc (29 mg, 0.029 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 hrs. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (50-100 % acetato etilo/hexanos) para dar 5-(2-(2-metil-4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₄O₅SN₄: 635.7; encontró: 635.2

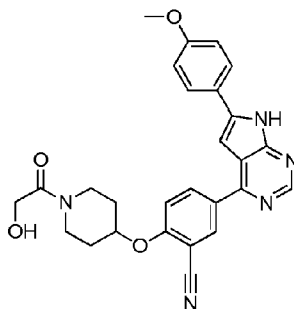
Paso 2: Se le añadió a 5-(2-(2-metil-4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (43 mg, 0.068 mmol) en THF/2,2,2-trifluoroetanol (1:1, 3 ml), Cs₂CO₃ (211 mg, 0.65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 hrs. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como una sal de TFA que luego se trató con NaHCO₃ y se extrae con DCM y se seca para dar la base libre. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₀N₄O₃ como (M+H)⁺ 495.6 encontró: 495.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.15 - 7.97 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 26.3, 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.78 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 12.9, 8.4, 4.0 Hz, 2H).

Ejemplo 125: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



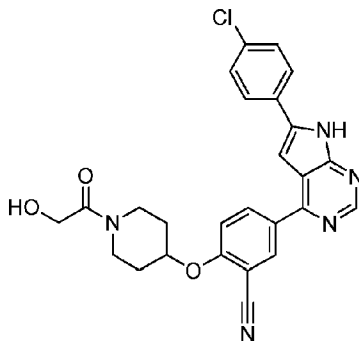
A una solución de 5-(6-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (25 mg, 0.051 mmol), ácido glicólico (5 mg, 0.06 mmol) y HATU (24 mg, 0.06 mmol) en DMF (0.5 ml) se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.15 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como una sal de TFA que luego se trató con NaHCO₃ y se extrajo con DCM y se secó para dar la base libre. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₆O₅ como (M+H)⁺ 569.6 encontró: 569.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 - 8.52 (m, 2H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.56 - 3.45 (m, 4H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 2H).

Ejemplo 126: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



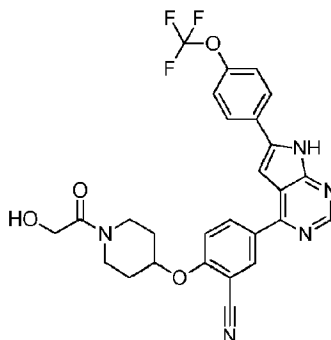
A una solución de 5-(6-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (27 mg, 0.063 mmol), ácido glicólico (6 mg, 0.08 mmol) y HATU (30 mg, 0.08 mmol) en DMF (0.5 ml), se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.15 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como una sal de TFA que luego se trató con NaHCO₃ y se extrajo con DCM y se secó para dar la base libre. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅N₅O₄ como (M+H)⁺ 484.5 encontró: 484.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.1.3 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H).

Ejemplo 127: 5-(6-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



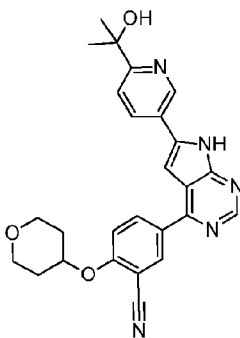
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120 y Ejemplo 126 utilizando ácido (4-clorofenil)borónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₂ClN₅O₃ como (M+H)⁺ 488.5 encontró: 488.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 4H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H).

Ejemplo 128: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



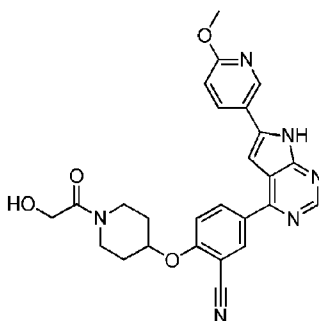
5 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120 y Ejemplo 126 usando ácido (4-trifluorometoxifenil)borónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₂F₃N₅O₄ como (M+H)⁺ 538.5 encontró: 538.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H).

Ejemplo 129: 5-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo



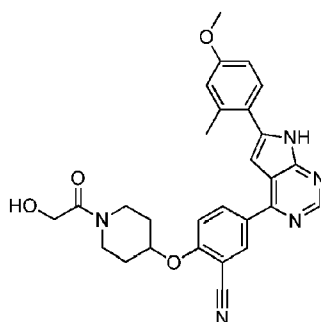
10 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 114 usando 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₅N₅O₃ como (M+H)⁺ 456.5 encontró: 456.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 9.13 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (tt, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 3H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.52 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 6H).

15 Ejemplo 130: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



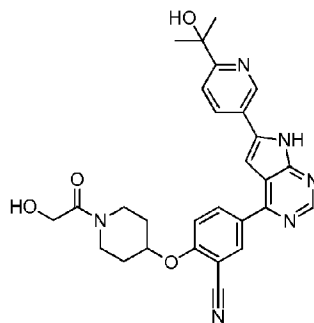
20 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 114 y Ejemplo 126 usando ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄N₆O₄ como (M+H)⁺ 485.5 encontró: 485.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 2H), 8.56 - 8.52 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H).

25 Ejemplo 131: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-metoxi-2-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



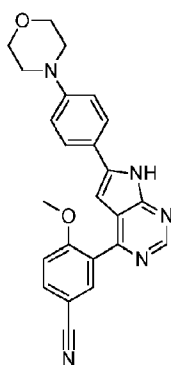
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120 y Ejemplo 126 usando ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇N₅O₄ como (M+H)⁺ 498.5 encontró: 498.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 - 8.37 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 17.3, 9.1 Hz, 2H), 7.05 - 6.81 (m, 3H), 5.01 (dt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.73 (d, *J* = 29.7 Hz, 2H).

Ejemplo 132: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo:



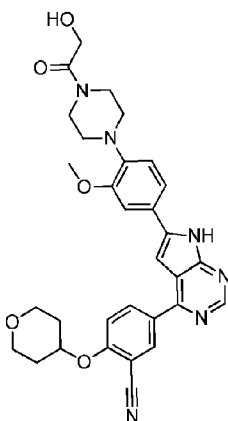
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120 y Ejemplo 126 usando ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₆O₄ como (M+H)⁺ 513.6 encontró: 513.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 - 8.41 (m, 3H), 7.92 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.82 - 3.24 (m, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H).

Ejemplo 133: 4-metoxi-3-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (50 mg, 0.16 mmol) y ácido (5-ciano-2-metoxifenil)borónico (31 mg, 0.18 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.17 ml, 0.3 mmol) y catalizador PdCl₂dppf (6 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 30 min en un reloj de calentamiento. Se añadió acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo, metanol y éter y se secaron para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₁N₅O₂ como (M+H)⁺ 412.6 encontró: 412.1

Ejemplo 134: 5-(6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Se combinaron 5-bromo-2-iodoanisol (4 g, 14.09 mmol), Boc-Piperazina (2.5 g, 13.42 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (368 mg, 0.4 mmol), XantPhos (699 mg, 1.21 mmol), t-butoxido de sodio (3.8 g, 40.27 mmol) en tolueno (36 ml), se calentaron a 60 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (MeOH al 10 % en DCM). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar tert-butil 4-(4-bromo-2-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato]

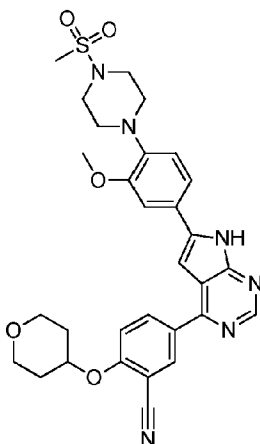
Paso 2: tert-butil 4-(4-bromo-2-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (1.3 g, 3.4 mmol), Bis (Pinacolato) Diboro (1.5 g, 5.8 mmol), ACETATO DE POTASIO (1.5 g, 15.3 mmol), Dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (II) (140 mg, 0.17 mmol) se combinaron en dioxano (30 ml), se lavaron con N_2 y se agitaron a 110 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró sobre celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 - 50% EtOAc:Hexanos) para dar tert-butil 4-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

Paso 3: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (88 mg, 0.22 mmol) y tert-butil 4-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (90 mg, 0.22 mmol), en DME (3 ml) se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.3 ml, 0.5 mmol) y catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg, 0.012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 4 horas. Se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (84 mg, 0.26 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.37 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 1015 °C durante 16 hr. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5-100% acetato de etilo/hexanos) para dar tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 741.9; encontró: 741.3

Paso 4: A una solución de tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (130 mg, 0.175 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Añadir 0.7 ml más de TFA y agitar a ta durante 16 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 16 hrs. Después, la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua, se agitó a ta durante 15 min y los sólidos resultantes se filtraron y purificaron mediante cromatografía de fase inversa para dar 5-(6-(3-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo como sal de TFA que se trató con resina de carbonato MP en metanol para dar la base libre. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 511.6 encontró: 511.2.

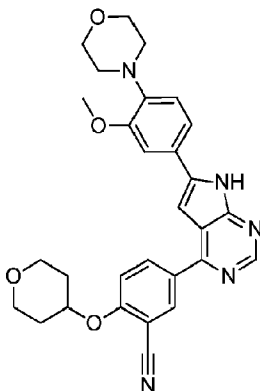
Paso 5: A una solución de 5-(6-(3-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (25 mg, 0.05 mmol), ácido glicólico (8 mg, 0.1 mmol) y HATU (270 mg, 0.07 mmol) en DMF (0.5 ml) se le añadió DIPEA (0.03 ml, 0.15 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 48 hrs. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 569.6 encontró: 569.2; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.60 - 8.37 (m, 2H), 7.69 - 7.33 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.98 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.68 - 3.41 (m, 6H), 3.03 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.3, 8.2, 3.8 Hz, 2H).

Ejemplo 135: 5-(6-(3-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 5-(6-(3-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (25 mg, 0.05 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió anhídrido metanosulfónico (11 mg, 0.06 mmol) y DIPEA (0.03 ml, 0.15 mmol) y la solución turbia resultante se agitó a ta durante 48 h. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₂N₆O₅S como (M+H)⁺ encontró: 589.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (dt, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 7.77 - 7.37 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.6, 8.0, 3.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.71 (ddp, *J* = 12.3, 8.3, 4.1 Hz, 2H).

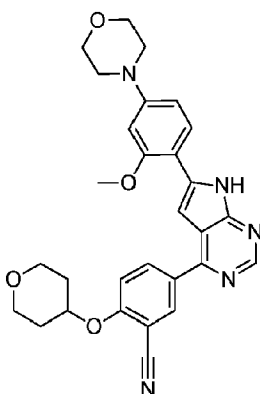
Ejemplo 136: 5-(6-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.18 mmol) y 4-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (64 mg, 0.20 mmol), en DME (3 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.25 ml, 0.5 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.009 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 5 horas. Se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (72 mg, 0.22 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.37 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100 °C durante 16 hr. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-75 % acetato de etilo/hexanos) para dar 5-(6-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₄₃N₅O₅Si: 642.8; encontró: 642.3

Paso 2: A una solución de 5-(6-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (77 mg, 0.12 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₅O₄ como (M+H)⁺ 512.6 encontró: 512.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.73 - 7.51 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.56 (ddd, *J* = 11.4, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.06 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 12.4, 8.2, 3.9 Hz, 2H).

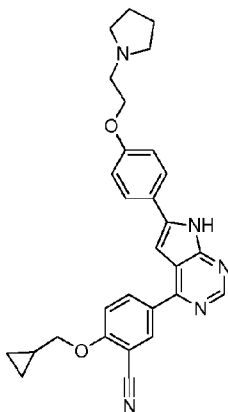
Ejemplo 137: 5-(6-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.18 mmol) y 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (64 mg, 0.20 mmol), en DME (3 ml) se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.25 ml, 0.5 mmol), catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0.009 mmol) y acetato de potasio (36 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 5 horas. Se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (72 mg, 0.22 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.2 ml, 0.37 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100 °C durante 16 hr. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-75 % acetato de etilo/hexanos) para dar 5-(6-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$: 642.8; encontró: 642.3

Paso 2: A una solución de 5-(6-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (43 mg, 0.066 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ como (*M*+*H*)⁺ 512.6 encontró: 512.2; ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 4H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H).

Ejemplo 138: 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

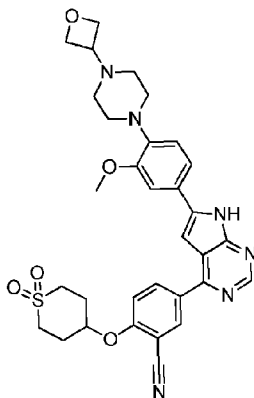


Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.18 mmol) y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (57 mg, 0.19 mmol), en DME (3 ml) se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (0.25 ml, 0.5 mmol), catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 mg, 0.009 mmol) y acetato de potasio (36 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 5 horas. Se enfrió a ta y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con metanol y se secaron para dar 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$: 610.8; encontró: 610.3

Paso 2: A una solución de 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de

sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₅O₂ como (M+H)⁺ 480.6 encontró: 480.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 4.41 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.17 - 2.96 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.42 - 0.42 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 139: 2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



10 Paso 1: A una solución de tert-butil 4-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (521 mg, 1.64 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TFA (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después la mezcla se concentró y se convirtió en azeótropo con acetonitrilo y se secó para dar 1-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina que se utilizó posteriormente sin purificación.

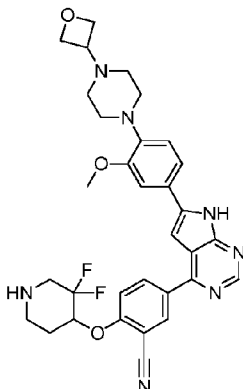
15 Paso 2: A la suspensión de 1-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (521 mg, 1.64 mmol) en THF (10 ml) y DIPEA (1 ml, 5.7 mmol) se le añadió oxetan-3-ona (1.05 ml, 16.4 mmol) y se agitó a ta durante 10 min y luego NaBH(OAc)₃ (2.4 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración, seguida de la concentración, dio 1-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(oxetan-3-il) piperazina que se utilizó posteriormente sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₃₁BN₂O₄ como (M+H)⁺ 375.3 encontró: 375.2.

20 Paso 3: A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.49 mmol) y 1-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina (332 mg, 0.89 mmol), en DME (7 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.7 ml, 1.33 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 5 horas. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (30-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 4-cloro-6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₆ClN₅O₃Si como (M+H)⁺ 531.1 encontró: 531.2.

25 Paso 4: A una solución de 4-cloro-6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.14 mmol) y 2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (64 mg, 0.17 mmol), en DME (2 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.15 ml, 0.28 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 5 horas. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-10% MeOH/acetato de etilo) para dar 2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₄₈N₆O₈SSi: 745.9; encontró: 745.2

35 Paso 4: A una solución de 2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (98 mg, 0.13 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y los sólidos resultantes se filtraron y purificaron mediante cromatografía de fase inversa (dos veces) para dar el compuesto del título como sal de TFA LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₆O₅S como (M+H)⁺ 615.7 encontró: 615.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 - 8.47 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.77 (m 4H), 4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 4H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 3.15 - 2.90 (m, 4H), 2.40 - 2.33 (m, 4H).

45 Ejemplo 140: 2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

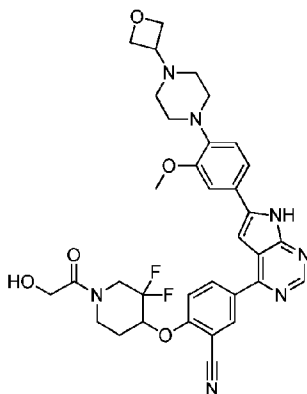


Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 1.9 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (563 mg, 2.28 mmol), en DME se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (2.6 ml, 5.2 mmol) y catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (109 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 5 horas. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-10% MeOH/acetato de etilo) para dar 2-fluoro-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_3\text{Si}$: 615.8; encontró: 615.3

Paso 2: A una solución de 2-fluoro-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (844 mg, 1.37 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TFA (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (8 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 hrs. Luego la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua, se agitó a ta durante 15 min y los sólidos resultantes se filtraron y secaron para dar 2-fluoro-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2$ como (*M*+*H*)⁺ 485.5 encontró: 485.2;

Paso 3: Se agitó una solución de una mezcla racémica de tert-butil 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (97 mg, 0.41 mmol) en 2-Me-THF (9 ml) en un baño de agua helada bajo una atmósfera de Argón. Se añadió solución de tert-butoxido de potasio (1.0 M, 0.4 ml, 0.41 mmol) en una sola porción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos, y luego se añadió 2-fluoro-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (100 mg, 0.21 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hr. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se evaporó a presión reducida para producir tert-butil 4-(2-ciano-4-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato que se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (2 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ como (*M*+*H*)⁺ encontró: 602.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 6H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.41 - 2.15 (m, 2H).

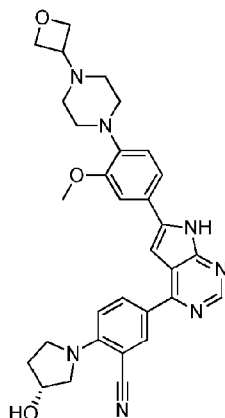
Ejemplo 141: 2-((3,3-difluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



A una mezcla de 2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (150 mg, 0.25 mmol), ácido glicólico (38 mg, 0.5 mmol) y HATU (190 mg, 0.5 mmol) en

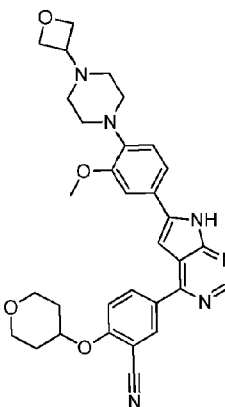
DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (0.2 ml, 1.15 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. La mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₅F₂N₇O₅ como (M+H)⁺ 660.7 encontró: 660.3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 - 3.45 (m, 10H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.20 - 1.90 (m, 2H).

Ejemplo 142: (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



A una solución de 2-fluoro-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)benzonitrilo (55 mg, 0.114 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió (R)-pirrolidin-3-ol clorhidrato (42 mg, 0.341 mmol) y DIPEA (0.16 ml, 0.90 mmol) y se calentó a 150 °C durante 16h. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₃N₇O₃ como (M+H)⁺ 552.7 encontró: 552.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.89 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 - 8.24 (m, 2H), 7.65 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 34.5, 9.0 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.71 - 3.40 (m, 7H), 3.18 - 2.98 (m, 4H), 2.07 - 1.92 (m, 2H).

Ejemplo 143: 5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

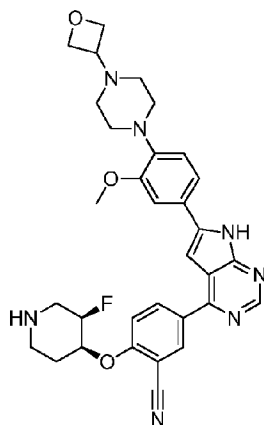


Paso 1: A una mezcla de 4-cloro-6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0.14 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (56 mg, 0.17 mmol), en DME (2 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (0.14 ml, 0.28 mmol) y catalizador Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 16 hrs. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-10% MeOH/acetato de etilo) para dar 5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₄₈N₆O₅Si: 697.9; encontró: 697.3

Paso 2: A una solución de 5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (98 mg, 0.14 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y en azeótropo tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etano-1,2-diamina (0.5 ml)

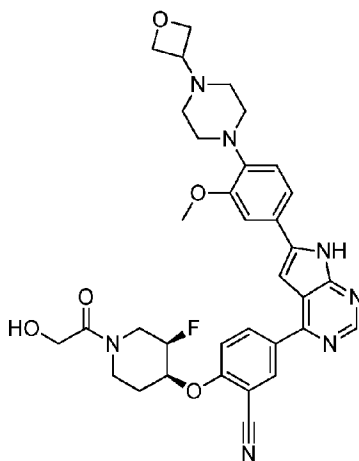
a temperatura ambiente durante 16 hrs. Luego la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y los sólidos resultantes se filtraron y secaron. Después, los sólidos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₆O₄ como (M+H)⁺ 567.7 encontró: 567.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 - 8.39 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 4H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.05 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H).

Ejemplo 144: 2-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



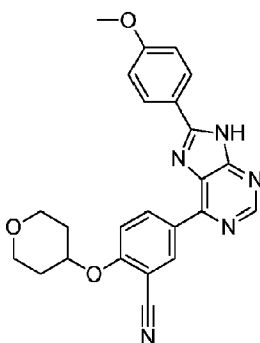
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 140 usando (3R,4S)-tert-butil 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en lugar de tert-butil 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de una mezcla racémica. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₇O₃ como (M+H)⁺ encontró: 584.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.70 - 8.48 (m, 2H), 7.79 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.35 - 5.10 (m, 2H), 4.83 - 4.75 (m, 4H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 - 3.32 (m, 8H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 2H).

Ejemplo 145: 2-(((3R,4S)-3-fluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-metoxi-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 141. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₆N₇O₅ como (M+H)⁺ 642.3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 - 8.39 (m, 2H), 7.79 - 7.60 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.19 - 4.99 (m, 3H), 4.80 - 4.74 (m, 2H), 4.58 - 4.33 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.30 (m, 6H), 3.20 - 2.90 (m, 4H), 2.05 - 1.99 (m, 2H).

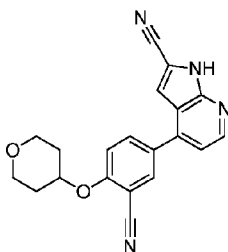
Ejemplo 146: 5-(8-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 8-yodo-6-(feniltio)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (400 mg, 0.913 mmol) y (4-metoxifenil)borónico (153 mg, 0.10 mmol) en dioxano/agua (8 ml, 2:1), se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (1.4 ml, 0.4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (105 mg, 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 16 hrs. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite y se lavó. Luego se concentró el filtrado y se disolvió el residuo en 1,4-dioxano (7 ml) y se añadió HCl-dioxano 4.0 M (1 ml). Después de 15 minutos a ta, se añadió dietiléter (50 ml) y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con éter y se secaron para dar 8-(4-metoxifenil)-6-(feniltio)-9H-purina que se usó más sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ como (M+H)⁺ encontró: 419.1.

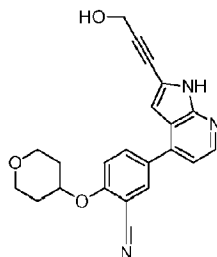
Paso 2: A un vial de microondas de 20 ml se añadieron 8-(4-metoxifenil)-6-(feniltio)-9H-purina (50 mg, 0.15 mmol), ácido 4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenilo)borónico (44 mg, 0.18 mmol), CuTC (37 mg, 0.19 mmol), tri(furan-2-il)fosfina (TFP) (7 mg, 0.03 mmol) en 2-Me-THF (6 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Catalizador $\text{PD}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (dos veces) para dar el compuesto del título como sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ como (M+H)⁺ 428.5 encontró: 428.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 2H).

Ejemplo 147: 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo



Se trató 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0.26 mmol) con cianuro de cobre (I) (103 mg, 1.15 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (31 mg, 0.084 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La filtración y concentración proporcionaron un semisólido marrón, que se recogió en THF 1 ml y TFE 0.4 ml y se trató con Cs_2CO_3 (250 mg, 0.77 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de onda μ durante 35 min. La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución proporcionó 4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo. ES/MS 345.1 (M+H⁺).

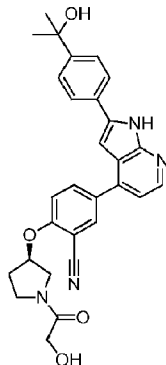
Ejemplo 148: 5-(2-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Se agitó 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0.26 mmol), alcohol propargílico (36 mg, 0.64 mmol), yoduro de cobre (7.3 mg, 0.038 mmol) y transdiclorobis(trifenilfosfina)paldio(II) (18 mg, 0.026 mmol) en dioxano 1 ml y TEA 0.25 ml a ta durante 20 h. La

reacción se diluyó con DCM, se filtró y se concentró para proporcionar un semisólido oscuro. El residuo se recogió en THF 0.5 ml y TFE 0.2 ml y se trató con Cs_2CO_3 (252 mg, 0.77 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min, luego se enfrió a ta, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución R-P proporcionó 5-(2-(3-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)-2-((4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)benzonitrilo. ES/MS 374.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 149: (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)benzonitrilo

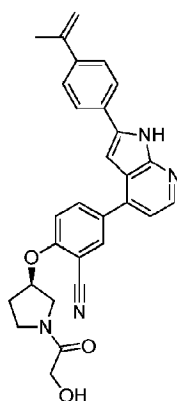


Paso 1: Preparación de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato: Una solución de 2-(4-(4-bromo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)fenil)propan-2-ol (547 mg, 1.127 g) y (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (467 mg, 1.127 mg) en dioxano 10 ml se trató con Na_2CO_3 acuoso (1.41 ml, 2.82 mmol, 2 M), NaHCO_3 acuoso (0.563 ml, 0.563 mmol, 1 M) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (92 mg, 0.113 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. La reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con DCM 70 ml. MgSO_4 se añadió y la reacción se agitó durante 5 min, se filtró y se concentró. La purificación por RP HPLC proporcionó (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (932 mg, 119 % de rendimiento) como una espuma rígida contaminada por una impureza no identificada. ES/MS 693.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2: Preparación de (R)-5-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo: Una solución de (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (932 mg, 1.34 mmol) en DCM 10 ml se trató con TFA 10 ml y se agitó durante 15 min. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 2 M. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar (R)-5-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (821 mg, rendimiento 103%). ES/MS 593.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

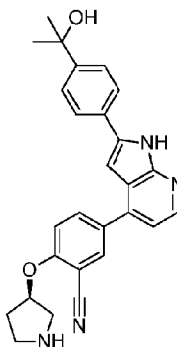
Paso 3: Preparación de (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)benzonitrilo: Una solución de (R)-5-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (153 mg, 0.258 mmol) y ácido glicólico (29 mg, 387 mmol) se trató con HATU (118 mg, 0.31 mmol) y TEA (72 μL , 0.52 mmol) y se agitaron durante 30 min.. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 y la capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se recogió en THF 1 ml y TFE 0.4 ml de y se trató con Cs_2CO_3 (252 mg, 0.77 mmol) y se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de onda μ . La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución R-P dio (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-(2-hidroxi-1-propil)-1H-pirrol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 13.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.48 (m, 4H), 2.37 (td, J = 8.5, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 1.55 (s, 6H). ES/MS 497.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 150: (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-(prop-1-en-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)benzonitrilo



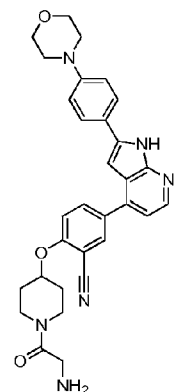
Una solución de (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (128 mg, 258 μ mol) en THF 1 ml y TFE 0.4 ml se trató con TFA 0.5 ml de y se dejó reposar durante 20 minutos. La purificación de esta mezcla mediante cromatografía líquida de alta resolución RP dio (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-(prop-1-en-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.76 - 8.55 (m, 2H), 8.49 - 8.30 (m, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.86 (d, J = 25.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 4.24 - 4.04 (m, 2H), 2.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.73 (s, 3H). ES/MS 479.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 151: (R)-5-(2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo



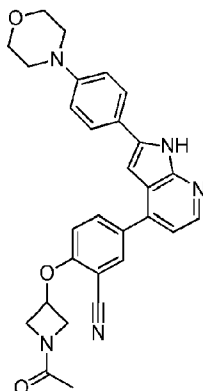
Se preparó (R)-5-(2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo usando un análogo al Ejemplo 149. ES/MS 439.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 152: 2-((1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



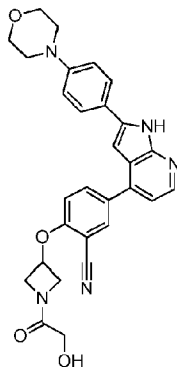
Se preparó 2-((1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 149. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 3H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.18 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 2H). ES/MS 537.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 153: 2-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



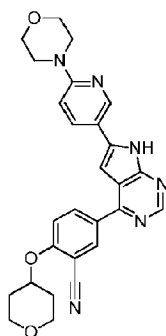
Se preparó 2-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 149. ES/MS 494.3 (M+H⁺).

5 Ejemplo 154: 2-((1-(2-hidroxiacetil)azetidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Se preparó 2-((1-(2-hidroxiacetil)azetidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo utilizando el mismo procedimiento que el Ejemplo 149. ES/MS 510.3 (M+H⁺).

Ejemplo 155: 5-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

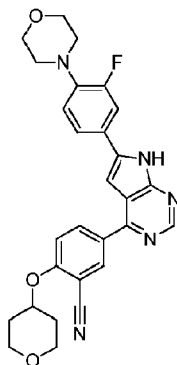


10 Paso 1: Preparación de 5-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 4-(5-(4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)morfolina (225 mg, 0.504 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (199 mg, 0.605 mmol), Na₂CO₃ acuoso (0.601 ml, 1.20 mmol, 2 N) y NaHCO₃ acuoso (0.24 ml, 0.24 mmol, 1 N) en 6 ml de dioxano se trató con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (39 mg, 0.048 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con DCM, se secó con MgSO₄ y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (119 mg, rendimiento 64%). ES/MS 613.3 (M+H⁺).

20 Paso 2: Preparación de 5-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se recogió 5-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (199 mg, 0.325 mmol) en DCM 10 ml y TFA 10 ml y se agitó durante 10 min

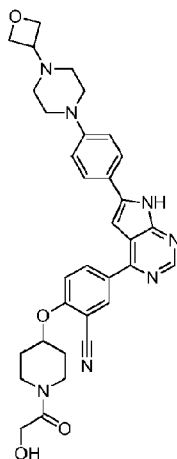
a ta. La reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en dioxano y se concentró una segunda vez. El residuo se disolvió en MeOH 10 ml y se trató con TEA 2 ml. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. δ 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (dq, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 10.4, 7.5, 4.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.62 - 3.48 (m, 6H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.3, 8.1, 3.8 Hz, 2H). ES/MS 483.3 (M+H⁺).

Ejemplo 156: Preparación de 5-(6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



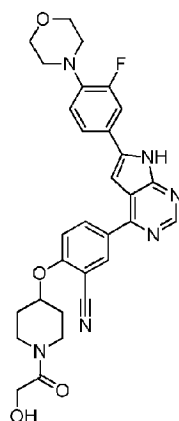
Se preparó 5-(6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi) de manera análoga al Ejemplo 155. δ 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 14.6, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (dt, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.08 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.05 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.3, 8.1, 3.8 Hz, 2H). ES/MS 500.2 (M+H⁺).

Ejemplo 157: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



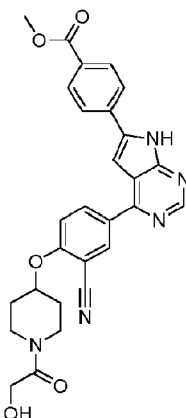
Se preparó 5-(6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi) de manera análoga al Ejemplo 155. δ 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.25 - 2.90 (m, 4H), 3.25 - 2.90 (m, 2H), 2.007 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H). ES/MS 594.2 (M+H⁺).

Ejemplo 158: 5-(6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



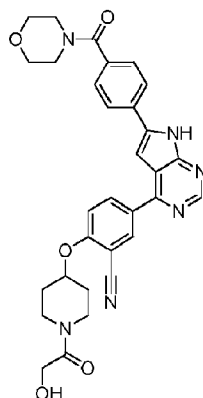
Se preparó 5-(6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 155. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 14.5, 2.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 4H), 2.08 - 7.95 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H). ES/MS 557.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 159: 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoato de metilo



Se preparó 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoato de metilo de manera análoga al Ejemplo 155. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.75 (s, 2H). ES/MS 512.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 160: 2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



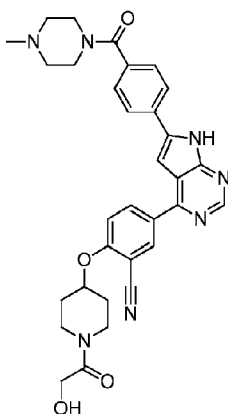
Paso 1: Preparación de ácido 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoico: Una solución de metil 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoato (1.04 g, 1.62 mmol) en THF 5 ml y

MeOH 4 ml se trató con LiOH acuoso (2.43 ml, 2.43 mmol, 1.0 M) y la reacción se diluyó durante 2 h. La mezcla se diluyó con tampón de ácido cítrico a pH 3 y DCM, y la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró hasta ácido 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoico (1.017 g, rendimiento del 90%). ES/MS 628.2 (M+H⁺).

- 5 Paso 2: Preparación de 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo: Se trató ácido 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoico (150 mg, 0.238 mmol) y morfolina (26 mg, 0.299 mmol) en DMF 3 ml con HATU (118 mg, 0.311 mmol) y DIEA (76 mg, 0.597 mmol) y se agitó durante 16 h a ta. Luego, la mezcla se repartió entre EtOAc y tampón fosfato de pH 7, se lavó 2 veces con una solución de LiCl al 5%, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (167 mg, rendimiento del 80%). ES/MS 697.2 (M+H⁺).

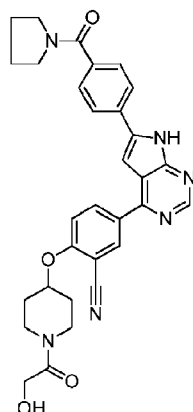
- 15 Paso 3: Preparación de 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo: Una solución de 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (133 mg, 0.191 mmol) en THF 1 ml se diluyó con TBAF 1 N (1.9 ml, 1.9 mmol) y sellado en un vial de vidrio. La reacción se agitó a 70 C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera, se filtró y la capa orgánica se concentró. Purificado mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 - 12.88 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (h, J = 2.3 Hz, 2H), 8.21 - 8.07 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 11.5, 9.0 Hz, 3H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.71 (d, J = 80.1 Hz, 13H), 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 2H). ES/MS 567.2 (M+H⁺).

Ejemplo 161: 2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



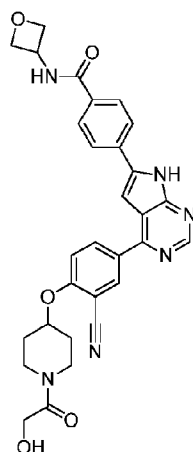
- 25 Se preparó 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 160. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.38 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.10 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.02 - 1.86 (m, 2H). ES/MS 580.3 (M+H⁺).

Ejemplo 162: 2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



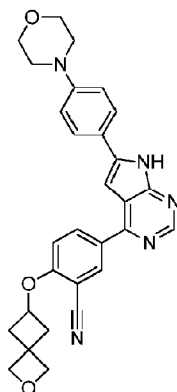
Se preparó 2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 160. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 - 8.51 (m, 2H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.64 - 3.28 (m, 8H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.61 (m, 6H). ES/MS 551.2 (M+H⁺).

Ejemplo 163: Preparación de 4-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida



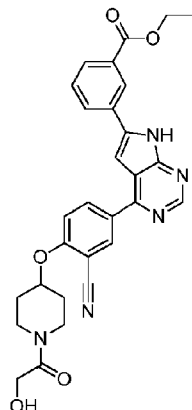
Se preparó 4-(4-(3-Ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida de manera análoga al Ejemplo 160. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.90 - 4.73 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.91 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.86 - 2.01 (m, 2H). ES/MS 553.2 (M+H⁺).

Ejemplo 164: 2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



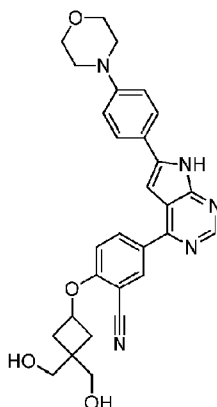
Se preparó 2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 149. ES/MS 494.2 (M+H⁺).

Ejemplo 165: 3-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoato de etilo



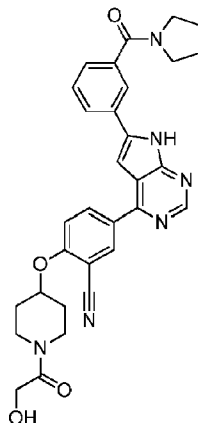
Se preparó 3-(4-(3-ciano-4-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoato de etilo de manera análoga al Ejemplo 160. ES/MS 526.2 (M+H⁺).

5 Ejemplo 166: Preparación de 2-(3,3-Bis(hidroxiometil)ciclobutoxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



10 Se preparó 2-(3,3-bis(hidroxiometil)ciclobutoxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 155. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.44 - 8.28 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H). ES/MS 544.2 (M+H⁺).

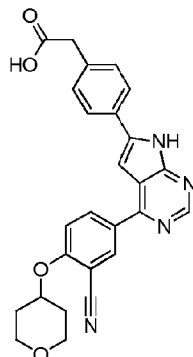
Ejemplo 167: 2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



15 Se preparó 2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 160. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 - 8.49 (m, 2H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 5.09 - 4.96

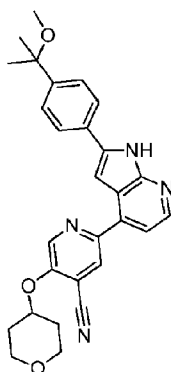
(m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.46 (dt, J = 28.4, 6.6 Hz, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 6H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.65 (m, 6H). ES/MS 553.4 (M+H⁺).

Ejemplo 168: Ácido 2-(4-(4-(3-Ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acético



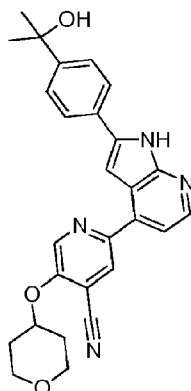
- 5 Se preparó ácido 2-(4-(4-(3-Ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acético de manera análoga al Ejemplo 160. δ 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.97 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 10.5, 4.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.4, 8.2, 3.1 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.3, 8.0, 3.8 Hz, 2H). ES/MS 455.1 (M+H⁺).

- 10 Ejemplo 169: 2-(2-(4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo



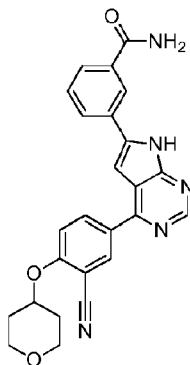
- 15 Se preparó 2-(2-(4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo de manera análoga al Ejemplo 155. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2 Hz, 2H), 5.11 (dt, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 10.3, 4.6 Hz, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 1.74 (dq, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H). ES/MS 469.2 (M+H⁺).

Ejemplo 170: 2-(2-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo



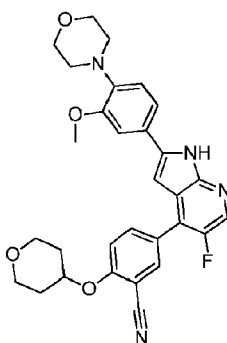
Se preparó 2-(2-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)isonicotinonitrilo de manera análoga al Ejemplo 155. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.89 (dt, J = 10.3, 4.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 2.10 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.73 (dtd, J = 12.8, 8.5, 3.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H). ES/MS 455.3 (M+H⁺).

Ejemplo 171: 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrol-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidin-6-il)benzamida



Se preparó 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrol-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidin-6-il)benzamida de forma análoga al Ejemplo 160. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 3H), 8.18 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 4H), 4.96 (dq, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 10.5, 4.5 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.5, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.05 (dd, J = 10.2, 5.8 Hz, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.4, 8.2, 3.9 Hz, 2H). ES/MS 440.2 (M+H⁺).

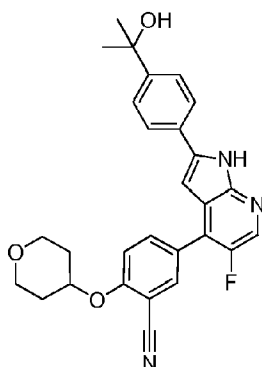
Ejemplo 172: 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 4-(4-(4-cloro-5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-metoxifenil)morfolina (157 mg, 0.477 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (271 mg, 0.525 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (35 mg, 0.0477 mmol) en 3 ml de dioxano se trató con Na₂CO₃ 2N (0.716 ml, 1.4 mmol) y se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta ta y se repartió entre DCM y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar un aceite de color rojo oscuro. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.229 mg, rendimiento del 104%) como un sólido amarillo. ES/MS 683.2 (M+H⁺).

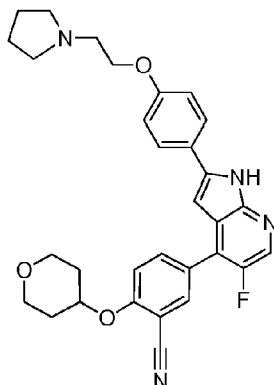
Paso 2: Preparación de 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (339 mg, 0.497 mmol) y Cs₂CO₃ (484 mg, 1.49 mmol) en THF 4 ml y TFE 2 ml se calentó a 100 °C durante 1 h. Se enfrió Rxn hasta ta, se diluyó con MeOH, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por RP HPLC proporcionó 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 3H), 7.03 - 6.83 (m, 2H), 4.92 (dp, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 5H), 3.73 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.55 (ddd, J = 11.5, 8.6, 3.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 4H), 2.09 - 2.10 (m, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.5, 8.3, 3.9 Hz, 2H). ES/MS 529.3 (M+H⁺).

Ejemplo 173: 5-(5-fluoro-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo



Se preparó 5-(5-fluoro-2-(4-(2-hidroxipropán-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo de manera análoga al Ejemplo 172. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.93 (dt, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 11.0, 4.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 2.05 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.4, 8.2, 3.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H). ES/MS 472.2 (M+H⁺).

Ejemplo 174: Preparación de 5-(5-fluoro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

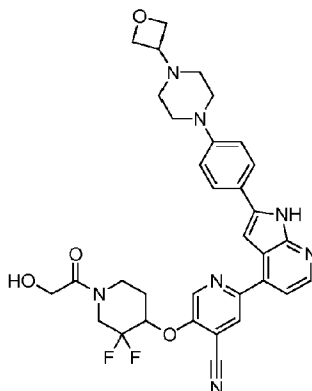


Se preparó 5-(5-fluoro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo mediante el mismo método que el Ejemplo 172. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 3H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 (dq, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 6H), 3.14 (q, J = 10.1, 8.7 Hz, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.4, 8.2, 3.8 Hz, 2H). ES/MS 527.4 (M+H⁺).

Ejemplo 175: 5-(6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrol-2-ilo)-2-((1-(2-hidroxiaacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

Una solución de 5-(6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (323 mg, 0.50 mmol) en solución de TBAF 1 N en THF (5.00 ml, 5.00 mmol) se agitó 60°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-(6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (3 mg, rendimiento del 1.0 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.36 (dq, J = 5.3, 2.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.53 - 2.49 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H). ES/MS 516.3 (M+H⁺).

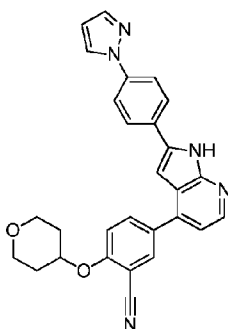
- 10 Ejemplo 176: Preparación de 5-((3,3-difluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo



- 15 Paso 1: Preparación de 5-((3,3-difluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo: Se trató una solución de ácido glicólico (45 mg, 0.60 mmol) en DMF 2 ml con HATU (227 mg, 0.60 mmol) seguido de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo (217 mg, 0.30 mmol) y TEA (208 μL, 1.0 mmol). Después de agitar durante 2 h, la solución se diluyó con EtOAc y Na₂CO₃ 2 N. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Residuo purificado mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-((3,3-difluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo (71 mg, rendimiento del 30 %) como un sólido amarillo. ES/MS 784.3 (M+H⁺).

- 25 Paso 2: Preparación de 5-((3,3-difluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo: Una solución de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo (334 mg, 0.43 mmol) y Cs₂CO₃ (699 mg, 2.0 mmol) en THF (10 ml) y TFE (4 ml) se agitó a 110 °C durante 90 min. Luego la reacción se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se concentró y se disolvió de nuevo en MeCN. La purificación por RP HPLC proporcionó 5-((3,3-difluoro-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)isonicotinonitrilo (83 mg, rendimiento del 31 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.14 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.27 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.41 (s, 4 H), 2.28 - 1.98 (m, 2H). ES/MS 630.3 (M+H⁺).

Ejemplo 177: 5-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



- 35 Paso 1: Preparación de 5-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Al 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0.171 mmol) en dioxano (2 ml), se añadieron ácido 4-(1H-pirazol-1-il)fenilborónico (13 mg,

5

10

15



25

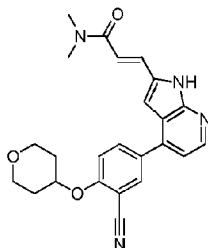
35

40

50

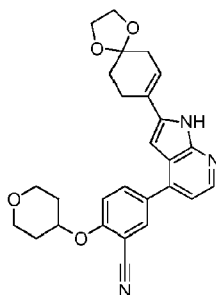
de reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d6) δ 12.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.66 (m, 3H), 3.87 (m, 3H), 3.55 (m, 5H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₆N₄O₃: 443.2; encontró: 443.1.

Ejemplo 179: 3-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil))-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetilacrilamida



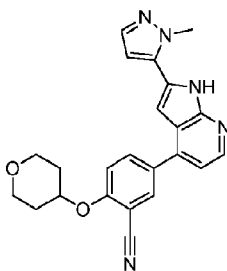
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 177 comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d6) δ 12.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃: 417.2; encontró: 417.1.

Ejemplo 180: Preparación de 5-(2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 177 comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d6) δ 12.00 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.87 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₃O₄: 458.2; encontró: 458.2.

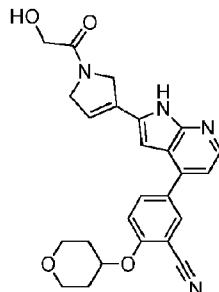
Ejemplo 181: Preparación de 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 177 comenzando con 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d6) δ 12.25 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 - 3.77 (m,

2H), 3.50 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.64 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₁N₅O₂: 400.2; encontró: 400.2.

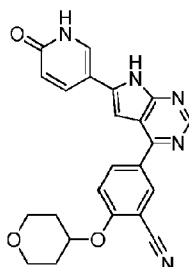
Ejemplo 182: 5-(2-(1-(2-hidroxiacetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 5-(2-(1-(2-hidroxiacetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se trató 5-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (102 mg, 0.193 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) con ácido glicólico (23 mg, 0.302 mmol), HATU (110 mg, 0.289 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (100 µL, 0.574 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de ácido cítrico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 5-(2-(1-(2-hidroxiacetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

Paso 2: Se siguieron procedimientos descritos en el paso 2 del Ejemplo 177 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, dmsO-d₆) δ 12.24 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.78 - 6.60 (m, 1H), 6.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.56 (d, J = 21.3 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.09 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄N₄O₄: 445.2; encontró: 446.0.

Ejemplo 183: 5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-7H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 2-(tert-butoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina: Se trató 5-bromo-2-(tert-butoxi)piridina (218 mg, 0.947 mmol) disuelta en dioxano (8 ml) con bis pinacolato diboro (480 mg, 1.89 mmol), dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (77 mg, 0.094 mmol) y acetato de potasio (278 mg, 2.833 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 2-(tert-butoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

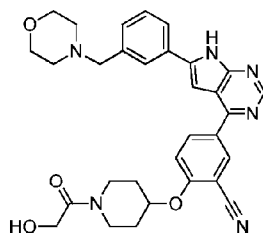
Paso 2: Se sintetizó 6-(6-(tert-butoxi)piridin-3-il)-4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el paso 1 del Ejemplo 177.

Paso 3: Preparación de 5-(6-(6-(tert-butoxi)piridin-3-il)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se trató 6-(6-(tert-butoxi)piridin-3-il)-4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (119 mg, 0.269 mmol) disuelta en dioxano (3 ml) con 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (88 mg, 0.267 mmol), dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (14 mg, 0.017 mmol) y solución de carbonato de sodio 2 M (380 µL, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 5-(6-(6-(tert-butoxi)piridin-3-il)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

Paso 4: Se preparó 5-(6-(6-(tert-butoxi)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el paso 2 del Ejemplo 177.

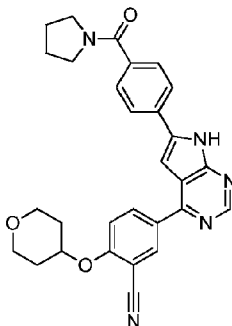
Paso 5: Preparación de 5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se trató 5-(6-(6-(tert-butoxi)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (10 mg, 0.021 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml) con ácido trifluoroacético (30 µL, 0.392 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.49 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₁₉N₅O₃: 414.2; encontró: 414.1.

Ejemplo 184: Preparación de 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(3-(morfolinometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 177 usando 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.74 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₆O₄: 553.3; encontró: 553.2.

Ejemplo 185: Preparación de 5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



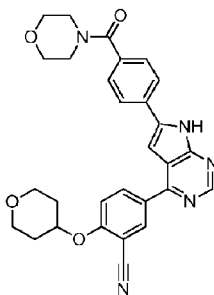
Paso 1: Preparación de ácido 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoico

Se trató 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoato de metilo (173 mg, 0.296 mmol) disuelto en tetrahydrofurano (3 ml) y metanol (1 ml) con hidróxido de litio (37 mg, 0.882 mmol) disuelto en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de HCl 1 N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoico.

Paso 2: Preparación de 5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se trató ácido 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)benzoico (165 mg, 0.289 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) con pirrolidina (30 µL, 0.363 mmol), HATU (132 mg, 0.347 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (150 µL, 0.861 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

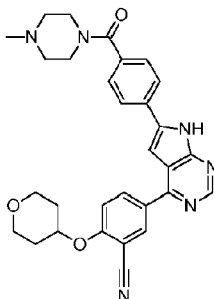
Paso 3: Preparación de 5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo))oxi)benzonitrilo: Se trató 5-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo))oxi)benzonitrilo (35 mg, 0.056 mmol) disuelto en 2-metiltetrahydrofurano (1.5 ml) con solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 360 μ L, 0.360 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 12.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇N₅O₃: 494.2; encontró: 494.2.

Ejemplo 186: 5-(6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo))oxi)benzonitrilo



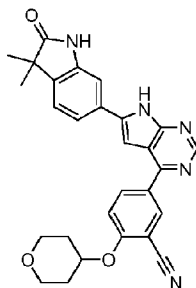
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 185 utilizando morfolina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 12.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.97 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.29 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇N₅O₄: 510.2; encontró: 510.2.

Ejemplo 187: 5-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo))oxi)benzonitrilo



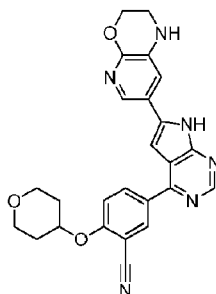
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 185 usando 1-metilpiperazina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 13.70 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.37 - 9.33 (m, 2H), 8.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (m, 3H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.38 (m, 3H), 3.93 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.53 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₀N₆O₃: 523.2; encontró: 523.1.

Ejemplo 188: 5-(6-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo))oxi)benzonitrilo



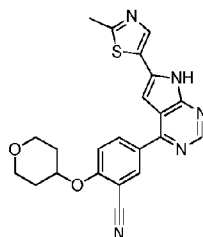
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 185 a partir del acoplamiento de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona utilizando el siguiente procedimiento:

- 5 Se trató 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (70 mg, 0.171 mmol) disuelta en dimetoxietano (2 ml) con 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (49 mg, 0.171 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.017 mmol) y solución de carbonato de sodio 2 M (240 μ L, 0.480 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía
- 10 ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 6-(4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona. ^1H RMN (400 MHz, dms O -d $_6$) δ 12.86 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculado para C $_{28}$ H $_{25}$ N $_5$ O $_3$: 480.2; encontró: 480.2.
- 15 Ejemplo 189: 5-(6-(2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



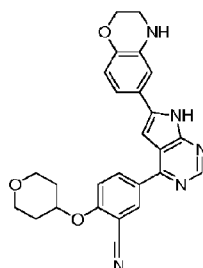
- El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 188 usando 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina y 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, dms O -d $_6$) δ 12.76 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculado para C $_{25}$ H $_{22}$ N $_6$ O $_3$: 455.2; encontró: 455.2.
- 20

Ejemplo 190: 5-(6-(2-metiltiazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



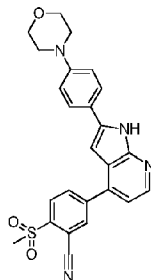
- El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 188 usando 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol y 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, dms O -d $_6$) δ 12.95 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculado para C $_{22}$ H $_{19}$ N $_5$ O $_2$ S: 418.1; encontró: 418.1.
- 25
- 30

Ejemplo 191: 5-(6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 188 usando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina y 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, dmsó-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.54 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₃N₅O₃: 454.2; encontró: 454.1.

Ejemplo 192: 2-(metilsulfonil)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: A una solución en agitación del sustrato 4-(4-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (500 mg, 1.0 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (272.6 mg, 1.1 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (70 mg, 0.1 mmol) en DMF (6 ml) se añadió una solución de NaHCO₃ (253 mg, 3.0 mmol) en 3 ml de agua. Esta solución se agitó a 105 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₃FN₄O₃S: 539.1; encontró: 539.2.

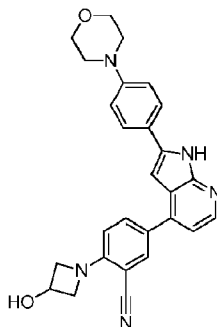
Paso 2: A la mezcla de 2-fluoro-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (150 mg, 0.28 mmol), metanotiolato de sodio (39 mg, 0.56 mmol), se añadieron tolueno (2 ml) seguido de agua (2 ml) y se agitó a TA durante 3 h. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 2-(metiltio)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₆N₄O₃S₂: 567.1; encontró: 567.2

Paso 3: Se disolvió 2-(metiltio)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (70 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (1 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución agitada se le añadió una solución de mCPBA (49 mg, 0.28 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. Esta solución se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 2-(metilsulfonil)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₆N₄O₅S₂: 599.1; encontró: 599.0

Paso 4: Se disolvió 2-(metilsulfonil)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (75 mg, 0.12 mmol) en una mezcla de trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs₂CO₃ (122 mg, 0.37 mmol). Esta mezcla se calentó a 85°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar 2-(metilsulfonil)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₂N₄O₃S: 458.1; encontró: 458.9

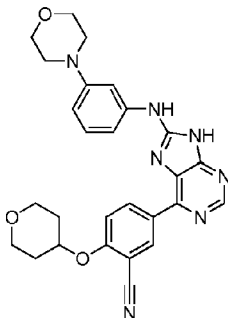
Ejemplo 193: 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 192 sustituyendo 2-(metiltio)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo con azetidin-3-ol seguido de

desprotección del grupo fenilsulfonilo como se muestra en el ejemplo 4 para producir el producto 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅N₅O₂: 452.2; encontró: 452.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

Ejemplo 194: 5-(8-((3-morfolinofenil)amino)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

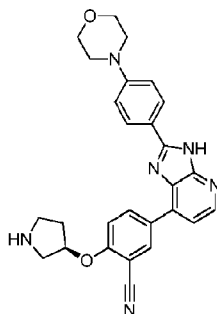


Paso 1: A la mezcla de 8-bromo-6-cloro-9H-purina (100 mg, 0.42 mmol) y 3-morfolinoanilina (76 mg, 0.42 mmol) se le añadió IPA (3 ml) seguido de DIPE (0.45 ml) en un vial de 10 ml para microondas y sellado. La mezcla se irradió a 150 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 25 ml y el solvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 6-cloro-N-(3-morfolinofenil)-9H-purin-8-amina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₅ClN₆O: 330.1; encontró: 331.2

Paso 2: A una mezcla agitada de 6-cloro-N-(3-morfolinofenil)-9H-purin-8-amina (100 mg, 0.3 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (120 mg, 0.36 mmol), catalizador PEPPSI-*i*Pr (41.2 mg, 0.06 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió solución de Cs₂CO₃ (295 mg, 0.9 mmol) en agua (3 ml) y se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 5-(8-((3-morfolinofenil)amino)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₇O₃: 498.2; encontró: 498.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.09 - 8.83 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (dt, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.87 (dt, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.54 (ddd, *J* = 11.5, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.70 (dtd, *J* = 12.5, 8.3, 3.8 Hz, 2H).

Ejemplo 195: (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo



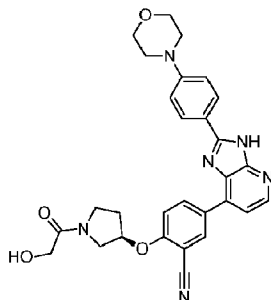
Paso 1: A una mezcla agitada de 4-(4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (200 mg, 0.63 mmol), (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (316 mg, 0.76 mmol), catalizador PEPPSI-*i*Pr (86 mg, 0.13 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió una solución de Cs₂CO₃ (690 mg, 1.9 mmol) en agua (3 ml) y se calentó a 105 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₆O₄: 567.7; encontró: 567.2

Paso 2: Al sustrato (R)-tert-butil 3-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (30 mg, 0.05 mmol), se le añadió una solución premezclada de HCl al 15 % en diclorometano (5 ml) y se

agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y se secó para dar el producto (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo.

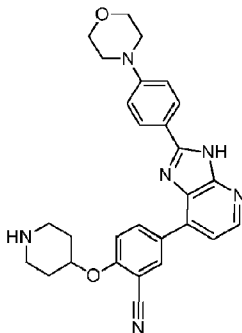
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₈N₆O₂: 467.2; encontró: 467.1

Ejemplo 196: (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo



A una solución del compuesto (R)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(pirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo (30 mg, 0.064 mmol), ácido 2-hidroxiacético (9.8 mg, 0.13 mmol), HATU (48.9 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió DIPE (134 μ L, 0.77 mmol) en un vial para microondas de 10 ml y se selló. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar (R)-2-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₈N₆O₄: 525.2; encontró: 525.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 48.8 Hz, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 - 7.47 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 30.7 Hz, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 3.27 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.39 - 2.02 (m, 2H), 1.23 (q, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 2H).

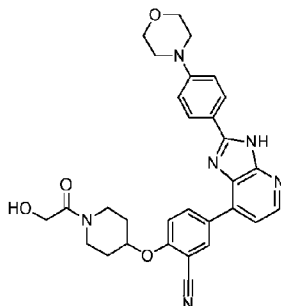
Ejemplo 197: 5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



Al tert-butil 4-(2-ciano-4-(2-(4-morfolinofenil)-3-(fenilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (40 mg, 0.07 mmol), se le añadió una solución premezclada de HCl al 15 % en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y se secó para proporcionar 5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo.

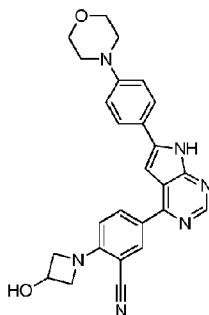
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₆O₂: 481.2; encontró: 481.

Ejemplo 198: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo



A una solución de 5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (30 mg, 0.062 mmol), ácido 2-hidroxiacético (9.5 mg, 0.13 mmol), HATU (47.5 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió DIPEA (130 μ L, 0.75 mmol) en un vial para microondas de 10 ml y se selló. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para aislar 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(2-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₀N₈O₄: 539.2; encontró: 539.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.41 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 5H), 3.53 (d, *J* = 31.5 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.9 Hz, 5H), 1.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 29.3 Hz, 2H).

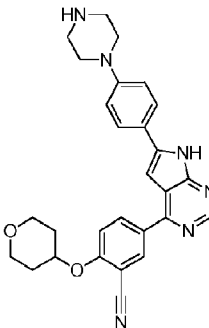
Ejemplo 199: 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: A una mezcla agitada de 4-(4-(4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (100 mg, 0.22 mmol), 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (79.2 mg, 0.26 mmol), catalizador PEPPSI-iPr (30 mg, 0.04 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió una solución de Cs₂CO₃ (214.3 mg, 0.66 mmol) en agua (3 ml) y se calentó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₂₈N₈O₄S: 593.2; encontró: 593.3

Paso 2: Se disolvió 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (100 mg, 0.16 mmol) en una mezcla de trifluoroetanol, Me-THF (2:1) y se añadió Cs₂CO₃ (165 mg, 0.5 mmol). Esta mezcla se calentó a 85°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para aislar 2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄N₆O₂: 453.2; encontró: 453.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.59 - 12.36 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 2H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.89 - 5.65 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.20 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

Ejemplo 200: 5-(6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución agitada de 4-cloro-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 1.2 mmol), tert-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (462.5 mg, 1.2 mmol) y PdCl₂(ph₃PAG)₂ (83.6 mg, 0.11 mmol) en dioxano (12 ml) se añadió una solución de NaHCO₃ (300 mg, 3.5 mmol) en agua (6 ml). La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con 10% MeOH/DCM y el solvente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar tert-butil 4-(4-(4-cloro-

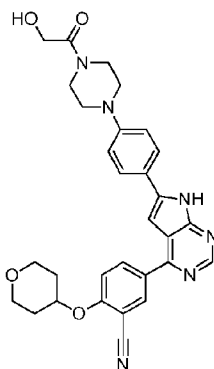
7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)piperazina-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆ClN₅O₄S: 554.2; encontró: 554.2

Paso 2: A una mezcla agitada de tert-butil 4-(4-(4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (400 mg, 0.72 mmol), 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (285 mg, 0.86 mmol), catalizador PEPPSI-iPr (98.3 mg, 0.14 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió solución de Cs₂CO₃ (704 mg, 2.1 mmol) en agua (10 ml) y se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 10% MeOH/DCM. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)piperazina-1-carboxilato LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₄₀N₆O₆S: 721.2; encontró: 721.3

Paso 3: Al tert-butil 4-(4-(4-(3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (400 mg, 0.55 mmol) se le añadió una solución premezclada de HCl al 15 % en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y se secó para proporcionar 5-(7-(fenilsulfonil)-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₂N₈O₄S: 621.2; encontró: 621.3

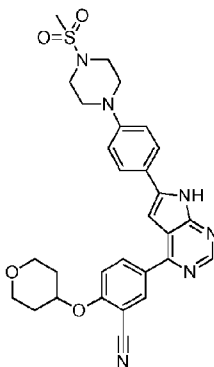
Paso-4: se sometió 5-(7-(fenilsulfonil)-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo a desprotección del grupo fenilsulfonilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₈O₂: 481.2; encontró: 481.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 - 12.56 (m, 1H), 8.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 4.96 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 10.5, 6.0, 4.0 Hz, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.4, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.25 (s, 4H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 12.3, 8.2, 3.9 Hz, 2H).

Ejemplo 214: 5-(6-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



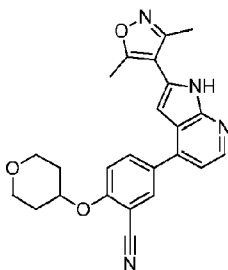
Se sometió 5-(7-(fenilsulfonil)-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo a acoplamiento con ácido glicólico seguido de desprotección del grupo fenilsulfonilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₀N₆O₄: 539.2; encontró: 539.2 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo *d*) δ 11.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (ddd, *J* = 11.2, 7.2, 3.6 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H).

Ejemplo 215: 5-(6-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Se sometió 5-(7-(fenilsulfonil)-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)oxi)benzonitrilo a un acoplamiento con cloruro de metanosulfonilo seguido de desprotección del grupo fenilsulfonilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀N₆O₄S: 559.2; encontró: 559.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.95 (dt, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.4, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 12.3, 8.1, 3.8 Hz, 2H).

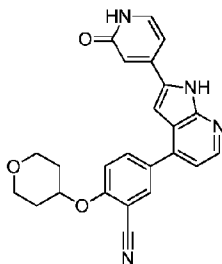
Ejemplo 216: 5-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 5-(6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0.137 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (33.8 mg, 0.150 mmol), carbonato de cesio (133 mg, 0.41 mmol), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-*i*Pr (8.5 mg, 0.014 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo se usó para el siguiente paso.

En un vial de microondas de tamaño apropiado, el material crudo 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (53 mg, 0.09 mmol) y Cs₂CO₃ (93 mg, 0.29 mmol) en THF (4 ml) y trifluoroetanol (2 ml) se calentó a 105 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 10-95 % en agua, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %). Las fracciones limpias se vertieron en una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y se extrajeron con diclorometano para producir el producto 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.90 (tt, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 10.4, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.55 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.69 (dtd, *J* = 12.4, 8.2, 3.8 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂N₄O₃: 415.2; encontró 415.1.

Ejemplo 217: 5-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



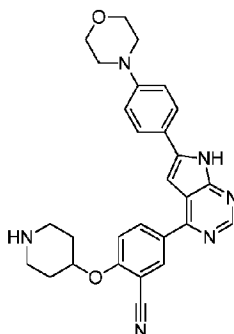
A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0.137 mmol), 2-(tert-butoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (42 mg, 0.150 mmol), carbonato de cesio (133 mg, 0.41 mmol), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-*i*Pr (9 mg, 0.014 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 5-(2-(2-(tert-butoxi)piridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo se usó para el siguiente paso.

En un vial de microondas de tamaño apropiado, el material crudo 5-(2-(2-(tert-butoxi)piridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (55 mg, 0.09 mmol) y Cs₂CO₃ (88 mg, 0.27 mmol)

en THF (4 ml) y 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se calentó a 105 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 5-(2-(2-(tert-butoxi)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo se usó para el siguiente paso.

En un matraz redondo de 100 ml, el compuesto 5-(2-(2-(tert-butoxi)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetonitrilo y luego se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 2-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para producir el producto 5-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 4.92 (tt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 10.5, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.55 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 3.2 Hz, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.70 (dtd, *J* = 12.3, 8.1, 3.8 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₀N₄O₃: 413.2; encontró: 413.1.

Ejemplo 218: 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



A un vial para microondas de tamaño adecuado, se añadieron 4-bromo-6-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (300 mg, 0.72 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (227 mg, 0.79 mmol), bicarbonato de sodio (210 mg, 2.1 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (84 mg, 0.07 mmol) y la solución se calentó a 105°C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 4-(4-(4-bromo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina se usó para el siguiente paso.

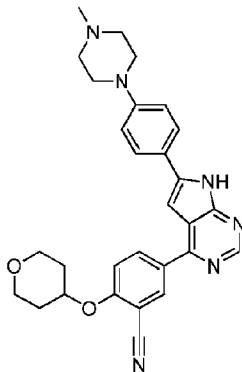
A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 4-(4-(4-bromo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (290 mg, 0.64 mmol), *tert*-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (300 mg, 0.70 mmol), carbonato de cesio (621 mg, 1.9 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-*i*Pr (43 mg, 0.06 mmol) y la solución se calentó a 105°C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo *tert*-butil 4-(2-ciano-4-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato se usó para el siguiente paso.

En un matraz redondo de 100 ml, el compuesto *tert*-butil 4-(2-ciano-4-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (400 mg, 0.56 mmol) en TFA (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se concentró a presión reducida. Los sólidos se disolvieron de nuevo en DCM y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ se añadió y el producto deseado se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo 5-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo se usó para el siguiente paso.

A un vial de microondas de tamaño apropiado, el material crudo 5-(6-(4-morfolinofenil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (100 mg, 0.16 mmol) y Cs₂CO₃ (132 mg, 0.4 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) y 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se calentó a 105°C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10-95 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para producir el producto 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 - 8.40 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz,

1H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.07-5.0 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.31-3.12 (m, 9H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₆N₈O₂: 481.2; encontró: 481.2.

Ejemplo 219: 5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

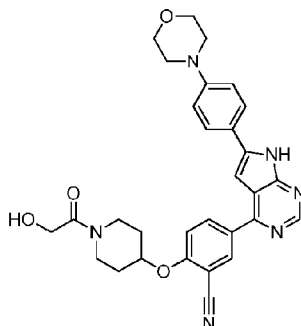


5

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.5 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.03 - 4.86 (m, 1H), 3.88 (dt, $J = 10.9, 4.7$ Hz, 2H), 3.56 (ddd, $J = 11.5, 8.4, 3.0$ Hz, 2H), 3.25-3.2 (m, 4H), 2.5-2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 5.7, 4.6$ Hz, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀N₈O₂: 495.2; encontró: 495.2.

10

Ejemplo 220: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo.



Se siguió el Ejemplo 218 para sintetizar el intermedio 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo.

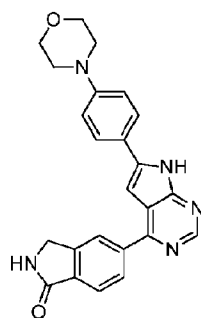
15

A una solución de 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (42 mg, 0.087 mmol), ácido glicólico (7 mg, 0.09 mmol), HATU (38 mg, 0.1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (34 mg, 0.27 mmol) en un vial para microondas de 10 ml y se selló. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Los sólidos se disolvieron de nuevo en acetonitrilo y se purificaron mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-65 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se liofilizaron para obtener 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.2-5.05 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (q, $J = 6.2, 5.4$ Hz, 4H), 3.6-3.45 (m, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 3.22 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.99 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 28.9$ Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₀N₈O₄: 539.2; encontró: 539.2.

20

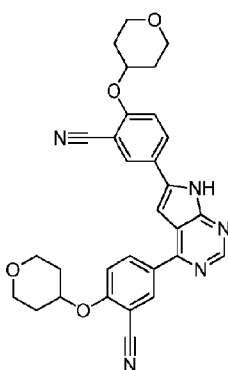
25

Ejemplo 221: 5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)isoindolin-1-ona



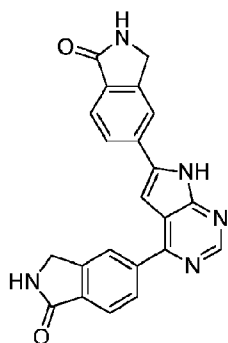
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₁N₅O₂: 412.2; encontró 412.2.

5 Ejemplo 223: 5,5'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4,6-diil)bis(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo)



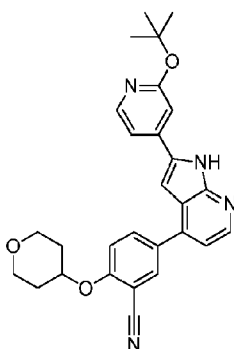
10 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (ddd, J = 10.7, 5.9, 2.3 Hz, 3H), 8.30 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 2H), 5.02-4.87 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.6-3.51 (m, 4H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇N₅O₄: 522.2; encontró 522.2

Ejemplo 224: 5,5'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4,6-diil)bis(isoindolin-1-ona)



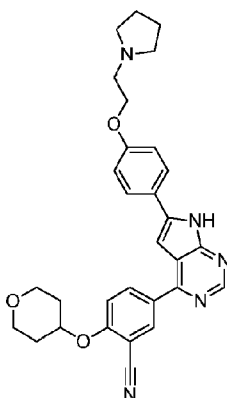
15 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₅N₅O₂: 382.1; encontró 382.2

Ejemplo 225: 5-(2-(2-(tert-butoxi)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



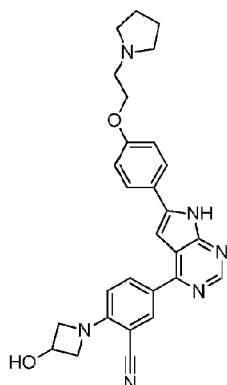
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 216 usando 2-(tert-butoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₄O₃: 469.2; encontró 469.2

- 5 Ejemplo 226: 5-(6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



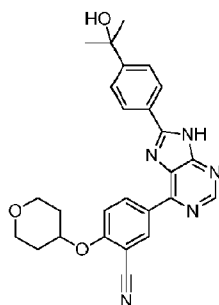
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)pirrolidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.96 (dq, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 3.2 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510.3; encontró 510.2

Ejemplo 227: 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-5-(6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)pirrolidina y 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₈O₂: 481.2; encontró 481.2

Ejemplo 228: 5-(8-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

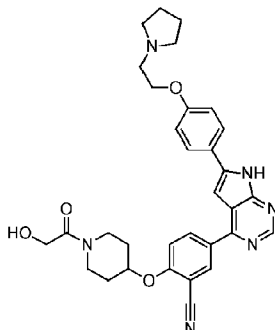


A un vial para microondas de tamaño apropiado, se le añadieron 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0.23 mmol), 2-(tert-butoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (66 mg, 0.250 mmol), carbonato de cesio (222 mg, 0.68 mmol), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-iPr (15 mg, 0.022 mmol) y la solución se calentó a 105°C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 2-(4-(6-(feniltio)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)fenil)propan-2-ol se usó para el siguiente paso.

A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 2-(4-(6-(feniltio)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)fenil)propan-2-ol (91 mg, 0.2 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (60 mg, 0.24 mmol) tiofen-2-carboxilato de cobre (I) (50 mg, 0.26 mmol), tris(2-furil)fosfina (8 mg, 0.03 mmol), y tetrahydrofurano. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $\text{PD}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.08 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 17 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó para el siguiente paso.

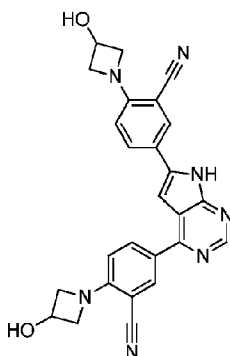
A una solución de 5-(8-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0.15 mmol) en acetonitrilo se añadió una solución acuosa ácida (TFA al 0.1 %) y la mezcla se calentó a 55 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos se disolvieron de nuevo en ACN y se cargaron en HPLC preparativa Gilson (ACN al 10-90%, TFA al 1%). Las fracciones limpias se diluyeron con una solución acuosa saturada básica de NaHCO_3 y extraído con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-(8-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 - 7.47 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 4.96 (tt, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 11.5, 4.5 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.5, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 2.16 - 1.97 (m, 2H), 1.71 (dtd, J = 12.5, 8.3, 3.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$: 456.2.; encontró 456.2

Ejemplo 229: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



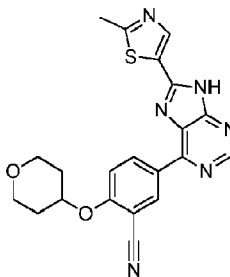
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 220 usando 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)pirrolidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.62 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.02-4.98 (m, 3H), 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.79 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 3H), 1.73 (d, J = 30.5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$: 567.3; encontró 567.2

Ejemplo 230: 5,5'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4,6-diil)bis(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)benzonitrilo)



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 218 usando 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.49 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 15.9, 8.9$ Hz, 2H), 5.78 (dd, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 2H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.52-4.39 (m, 4H), 4.02-3.89 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: 464.2; encontró 464.2

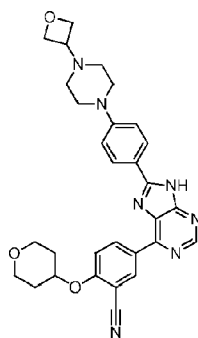
Ejemplo 231: 5-(8-(2-metiltiazol-5-il)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Se disolvieron 6-cloropirimidina-4,5-diamina (200 mg, 1.3 mmol) y ácido 2-metiltiazol-5-carboxílico (218 mg, 1.5 mmol) en cloruro de fosforilo (4 ml) en un vial para microondas de 10 ml. La mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron de nuevo en diclorometano y se extrajeron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. Los sólidos se suspendieron en ACN y se agitaron durante 1 hr. Los sólidos se filtraron para producir 5-(6-cloro-9H-purin-8-il)-2-metiltiazol.

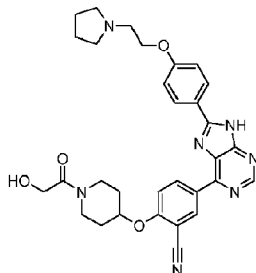
A un vial para microondas de tamaño adecuado, se añadieron 5-(6-cloro-9H-purin-8-il)-2-metiltiazol (80 mg, 0.137 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (42 mg, 0.150 mmol), carbonato de cesio (133 mg, 0.41 mmol), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió catalizador PEPPSI-*i*Pr (9 mg, 0.014 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos se disolvieron de nuevo en ACN y se cargaron en HPLC preparativa Gilson (ACN al 10-90%, TFA al 1%). Las fracciones limpias se diluyeron con una solución acuosa saturada básica de NaHCO_3 y extraído con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-(8-(2-metiltiazol-5-il)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 419.1; encontró 419.2

Ejemplo 232: 5-(8-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar informado en el Ejemplo 228 usando 1-(oxetan-3-il)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.4 (s, 1H), 9.25 - 9.11 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (dq, $J = 12.5, 7.8, 6.2$ Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 3H), 3.39 - 3.25 (m, 4H), 2.41 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.70 (ddt, $J = 13.9, 9.6, 4.7$ Hz, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 538.3; encontró 538.2

Ejemplo 233: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



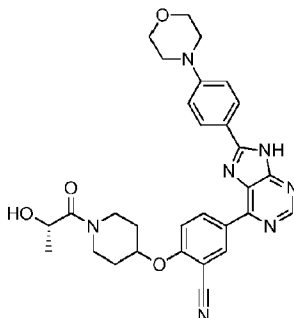
A un vial para microondas de tamaño apropiado, se añadieron 8-yodo-6-(feniltio)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (400 mg, 0.91 mmol), 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)pirrolidina (318 mg, 1.0 mmol), bicarbonato de sodio (268 mg, 3.0 mmol), dioxano (7 ml) y agua (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (104 mg, 0.9 mmol) y la solución se calentó a 105°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo 6-(feniltio)-8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina se usó para el siguiente paso.

Se diluyó 6-(feniltio)-8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (320 mg, 0.64 mmol) con ACN, luego se añadió una solución acuosa de HCl 1 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para producir 6-cloro-8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina.

A un vial para microondas de tamaño adecuado, 6-cloro-8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina (140 mg, 0.36 mmol), tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (140 mg, 0.4 mmol) tiofen-2-carboxilato de cobre (I) (82 mg, 0.4 mmol), tris(2-furil)fosfina (12 mg, 0.05 mmol), se añadió THF. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $\text{PD}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.08 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato que se usó adicionalmente sin purificación.

Desprotección Boc de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato con ácido seguido de acoplamiento con ácido glicólico y purificación dio el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.5 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.00 (tt, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 5H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.53 (ddt, $J = 7.4, 4.9, 2.4$ Hz, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$: 568.3; encontró 568.3

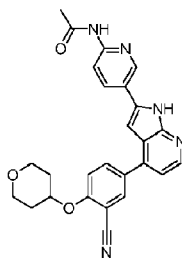
Ejemplo 234: (S)-2-((1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó resolviendo el intermedio tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (700 mg, 1.2 mmol) (que se sintetizó siguiendo el Ejemplo 231 usando ácido 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzoico y tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato) en 10 ml de una solución de diclorometano y TFA (2:1) en un matraz redondo de 100 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los sólidos se disolvieron de nuevo en diclorometano y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, el producto deseado se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo 5-(8-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo para el siguiente paso.

A una solución de 5-(8-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (50 mg, 0.104 mmol), ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (11 mg, 0.13 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (31 mg, 0.31 mmol) en un vial de 10 ml para microondas y sellado. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sólidos Mg₂SO₄ se filtraron y los orgánicos se evaporaron hasta sequedad. Los sólidos se disolvieron de nuevo en acetonitrilo y se purificaron mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 5-65 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se diluyeron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajeron con diclorometano para obtener (S)-2-((1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.6 (s, 1H), 9.28-9.21 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.12-4.88 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 5H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 5H), 2.22-1.9 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁N₇O₄: 554.3; encontró 554.2

Ejemplo 235: 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 5-bromo-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo: Una solución de 3-hidroxioxetano (1.33 g, 18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (36 ml) se agitó en un baño de agua con hielo en una atmósfera de argón. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.72 g, 18 mmol) en una sola porción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se retiró el baño. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, a la mezcla se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (3.0 g, 18 mmol) mediante una jeringa como una solución en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua, dando un precipitado granular. Se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío sobre P₂O₅ para proporcionar 5-bromo-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.48 (tt, *J* = 5.9, 4.7 Hz, 1H), 4.99 (ddd, *J* = 7.2, 6.0, 1.0 Hz, 2H), 4.61 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.0 Hz, 2H).

Paso 2: Preparación de 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo: Una mezcla de 5-bromo-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (1.57 g, 6.2 mmol), bis(pinacolato)diboro (3.1 g, 12 mmol), acetato de potasio (1.8 g, 19 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (0.26 g, 5 mol%) en 1,4-dioxano (20 ml) a 90 °C se calentó durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas Celite, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se lavó una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar el supuesto 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.

Paso 3: Preparación 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo

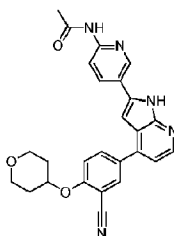
Una mezcla de 4-(4-(4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-il)fenil)morfolina (0.15 g, 0.33 mmol), 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0.13 g, 0.43 mmol), carbonato de potasio (0.11 g, 0.83 mmol), acetato de paladio (7 mg, 0.03 mmol) y 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (SPHos, 27 mg, 0.66 mmol) se tomó como una suspensión en (1.5 ml). La mezcla se desgasificó con argón y luego se calentó a un bloque de 100 °C durante 300 minutos. Después del paso de este intervalo, se añadió agua (0.5 ml) a la mezcla. Después de otros 240 minutos de calentamiento, se añadieron cantidades adicionales de boronato (aproximadamente 50 mg), acetato de paladio y SPHos (estequiometrías originales). La mezcla se calentó durante 30 minutos en un reactor de microondas a 120°C. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar

5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₂₉N₄O₅S: 593.2; encontró: 593.1

Paso 4: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo: Una mezcla de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (0.16 g, 0.27 mmol) en dioxanos (2 ml) se trató sucesivamente con carbonato de cesio (0.26, 0.81 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml, gota a gota). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100°C. La suspensión resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se aciduló con ácido trifluoroacético. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar, después de trituración con metanol caliente y filtración, 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅N₄O₃: 453.2; encontró: 453.3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.43 - 8.19 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.17 - 6.95 (m, 4H), 5.71 - 5.48 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 2H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 4H), 3.23 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 4H).

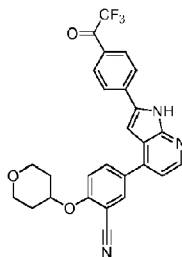
Ejemplo 236: N-(5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Paso 1: Preparación de N-(5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida: Una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.28 g, 0.47 mmol), tert-butil 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato (Sigma Aldrich, 0.15 g, 0.57 mmol), carbonato de cesio (0.39 g, 1.2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 g, 0.03 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml), se calentó durante 30 minutos en un bloque de 85 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₂₈N₅O₅S: 594.2; encontró: 594.5

Paso 2: Preparación de N-(5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida: Una mezcla de N-(5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida (0.28 g, 0.27 mmol) en dioxanos (3 ml) se trató sucesivamente con carbonato de cesio (0.46, 1.4 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1.5 ml, gota a gota). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100°C. La suspensión resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se aciduló con ácido trifluoroacético. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10 - 55 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar N-(5-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₄N₅O₃: 454.2; encontró: 454.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 8.14 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.98 (tt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.13 - 3.78 (m, 2H), 3.61 (ddd, J = 11.5, 8.2, 3.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (ddt, J = 13.0, 8.5, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (dtd, J = 12.4, 8.1, 3.8 Hz, 2H).

Ejemplo 237: 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo

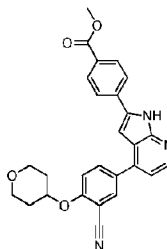


Paso 1: Preparación de 5-(1-(fenilsulfonyl)-2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una mezcla de 5-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.38 g, 0.65 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol (Frontier Scientific, 0.23 g, 0.78 mmol), carbonato de cesio (0.53 g, 1.6 mmol) y dicloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.03 g, 0.04 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y agua (1 ml), se calentó durante la noche en un bloque de 90 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H₂O +H]⁺ calculado para C₃₃H₂₇F₃N₃O₆S: 650.2; encontró: 650.1

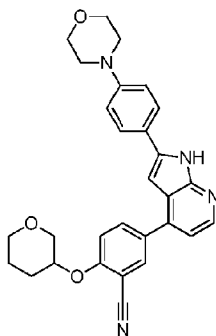
- 5 Paso 2: Preparación de 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo: Una mezcla de 5-(1-(fenilsulfoni)-2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (0.41 g, 0.65 mmol) en dioxanos (2 ml) se trató sucesivamente con carbonato de cesio (0.63, 1.9 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml, gota a gota). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100°C. La suspensión resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se aciduló con ácido trifluoroacético. Después de la concentración, el residuo se purificó primero mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) y luego mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10 - 60 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H₂O +H]⁺ calculado para C₂₇H₂₃F₃N₃O₄: 510.2; encontró: 510.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 0.5H), 12.46 (s, 0.5H), 8.47 - 8.34 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (tq, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 10.5, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.76 - 3.42 (m, 2H), 2.11 (dq, J = 15.3, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (dtd, J = 12.4, 8.3, 3.8 Hz, 2H).

Ejemplo 238: 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo



- 20 Se aisló 4-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo de la purificación por HPLC preparativa de 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₄F₃N₃O₄: 454.2; encontró: 454.2

Ejemplo 239: 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo



- 25 Paso 1: Preparación de 5-bromo-2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo Una solución de 3-hidroxitetrahidropirano (Astatech, 2.0 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se agitó en un baño de agua con hielo en una atmósfera de argón. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0.79 g, 20 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y luego se eliminó el baño de enfriamiento. A la mezcla se le añadió mediante una jeringa 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (Matrix Scientific, 3.3 g, 17 mmol) como una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó al vacío doméstico y luego en una estufa de vacío sobre P₂O₅ para proporcionar el material deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.57 (m, 1H).

- 40 Paso 2: Preparación de 2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo: Una mezcla de 5-bromo-2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo (0.35 g, 1.2 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.63 g, 2.5 mmol), acetato de potasio (0.37 g, 3.7 mmol) y un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (52 mg, 5 mol%) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida.

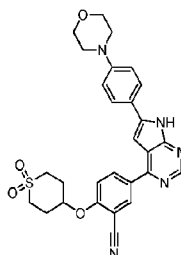
El crudo 2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo se llevó a cabo sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅BN₄O₄: 330.2; encontró: 330.0

Paso 3: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo: Una mezcla de 4-(4-(4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)fenil)morfolina (0.10 g, 0.22 mmol), 2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0.41 g, 1.2 mmol), carbonato de potasio (0.08 g, 0.55 mmol), acetato de paladio (5 mg, 0.02 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPHos, 18 mg, 0.04 mmol) se recogió como una suspensión en dioxanos (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. Después del paso de este intervalo, se añadió dicloruro de PEPPSI-iPr [1,3-Bis(2,6-Diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (~ 20 mg). La mezcla se calentó durante 30 minutos en un reactor de microondas a 130°C. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₃N₄O₅S: 621.2; encontró: 621.1

Paso 4: Preparación de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo: Una mezcla de 5-(2-(4-morfolinofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo (0.11 g, 0.17 mmol) en dioxanos (2 ml) se trató sucesivamente con carbonato de cesio (0.17, 0.52 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml, gota a gota). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100°C. La suspensión resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se aciduló con ácido trifluoroacético. Después de la concentración, el residuo se purificó primero mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 10 - 85 %, tampón de ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar 5-(2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₄O₃: 481.2; encontró: 481.2

Ejemplo 240: 2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 5-bromo-2-((tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)benzonitrilo Una solución de tetrahidrotiopiran-4-ol (Sigma Aldrich, 2.0 g, 17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 30 ml) con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0.68 g, 17 mmol) se trató en una sola porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente antes de añadir 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2.8 g, 14 mmol) en una sola porción. Se añadió un volumen adicional de DMF (20 ml). La mezcla se agitó en un bloque de calentamiento a 50 °C durante dos horas antes de verterla sobre hielo (aproximadamente 100 g), precipitando un sólido que luego se recogió mediante filtración al vacío y se secó en una estufa de vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

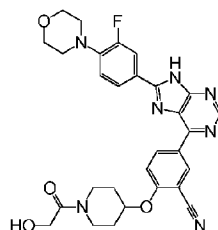
Paso 2: Preparación de 5-bromo-2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 5-bromo-2-((tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)benzonitrilo (1.2 g, 4.0 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con carbonato de calcio (1.6 g, 16 mmol). La suspensión resultante se enfrió en un baño de agua helada. Ácido metacloroperbenzoico (*m*CPBA, Sigma Aldrich, ≤ 77 %, 2.3 g, 10 mmol) se añadió en una sola porción. La mezcla se agitó durante la noche mientras el baño de agua helada recuperaba gradualmente la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un embudo de fritada, eludiendo con diclorometano. El filtrado se lavó dos veces cada una con soluciones acuosas de bisulfito de sodio al 5 % e hidrógeno carbonato de sodio saturado. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₃BrN₃O₃S: 330.0; encontró: 329.9

Paso 3: Preparación de 2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo: Una solución de 5-bromo-2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)benzonitrilo (5.9 g, 18 mmol) en dioxanos (65 ml) se añadió a una mezcla de bis(pinacolato)diboro (9.1 g, 36 mmol), acetato de potasio (5.3 g, 54 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1.3 g, 10 % en moles). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar el material deseado. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅BN₄O₅S: 378.2; encontró: 378.1

Paso 4: Preparación de 2-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo: Se trató una suspensión de 4-(4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolina (61 mg, 0.19 mmol) en DMF (1 ml) con una solución de 2-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0.11 g, 0.29 mmol) en DMF (1.1 ml) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (14 mg, 10 % en moles). Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.44 ml). La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 30 minutos a 125°C. Tras enfriar, la mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido acético glacial y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar, después de trituración con acetonitrilo caliente y filtración, 2-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxi)-5-(6-(4-morfolinofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo.

- 10 LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₅O₄S: 530.2; encontró: 530.2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (p, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.28 (m, 8H), 2.39 (m, 4H).

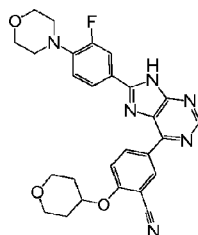
Ejemplo 241: 5-(8-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



- 15 Paso 1: Preparación de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)-2-fluorofenil)morfolina: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (321 mg, 2.2 mmol), ácido 3-fluoro-4-morfolinobenzoico (500 mg, 2.2 mmol) y cloruro de amonio (713 mg, 6 eq) en POCl₃ (7 ml) se calentó a 110 °C durante 36 h en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción y se lavó el residuo varias veces con éter. El residuo se disolvió en DCM y NaHCO₃ acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se recogió para dar un sólido. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₃ClFN₅O: 334.1; encontró: 334.2.

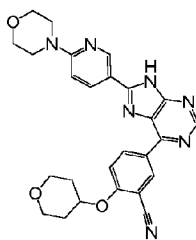
- Paso 2: A una mezcla de 5-(8-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (43 mg, 0.0861 mmol), ácido hidroxiacético (9 mg) y DIPEA (13 mg) en DMF (1.5 ml) se añadió HATU (39 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5-15 % en DCM para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.98 (s, 1H), 9.35 - 9.02 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.16 - 7.94 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.76 (m, 5H), 3.67 - 3.41 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₉H₂₈FN₇O₄: 558.2; encontró [M+H]⁺: 558.2

Ejemplo 242: 5-(8-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



- 30 Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)-2-fluorofenil)morfolina (120 mg, 0.36 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0.018 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (3 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (124 mg, 0.90 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (178 mg, 0.54 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró al vacío, el residuo se diluyó en MeOH y se filtró a través de un lecho corto de celite, lavando los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5-15 % en DCM para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 - 9.06 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.15 - 7.88 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.17 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅FN₅O₃: 501.2; encontró: 501.2

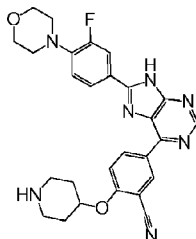
Ejemplo 243: 5-(8-(6-morfolinopiridin-3-il)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Preparación de 4-(5-(6-cloro-9H-purin-8-il)piridin-2-il)morfolina: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (347 mg, 2.4 mmol), 500 mg de ácido 6-morfolinonicotínico (500 mg, 2.4 mmol) y cloruro de amonio (713 mg, 6 eq) en POCl₃ (7 ml) se calentó a 110 °C durante 36 h en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción y se lavó el residuo varias veces con éter. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Se suspendió un sólido oscuro en la mezcla. La filtración de la mezcla dio el producto crudo en forma de un sólido oscuro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₃ClN₆O: 317.1; encontró: 317.2

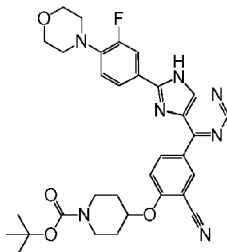
Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(5-(6-cloro-9H-purin-8-il)piridin-2-il)morfolina (120 mg, 0.38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.019 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (13 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (131 mg, 0.947 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (187 mg, 0.57 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con MeOH y se filtró. El sólido se lavó con MeOH y DCM varias veces para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 - 9.12 (m, 2H), 9.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.65 - 3.46 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₅N₇O₃: 484.2; encontró: 484.3.

Ejemplo 244: 5-(8-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



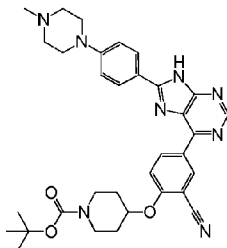
Una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (200 mg) en DCM (7 ml) y ácido trifluoroacético (2.5 ml) se agitaron a ta durante 4 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Después la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eludió con MeOH al 5-15 % en DCM para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆FN₇O₂: 500.2; encontró: 500.2

Ejemplo 245: tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato



Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)-2-fluorofenil)morfolina (230 mg, 0.689 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.034 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (6 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (238 mg, 2 mmol) y tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (443 mg, 1 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con MeOH y se filtró a través de un lecho corto de celite, lavando los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 0-5 % en DCM para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₇O₄: 600.3; encontró: 600.0

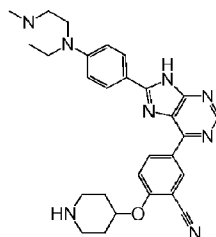
Ejemplo 246: tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato



Paso 1: Preparación de 6-cloro-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purina: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (500 mg, 3.5 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (762 mg, 3.5 mmol) en POCl₃ (8 ml) se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, el residuo se lavó varias veces con éter. Luego, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó mediante una columna de gel de sílice usando 5-25 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente para dar el producto. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₇ClN₆: 329.1; encontró: 329.2

Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 6-cloro-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purina (210 mg, 0.639 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0.032 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (221 mg, 2 mmol) y tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (410 mg, 0.96 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se trituro con MeOH y se filtró a través de un lecho corto de celite, lavando los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eludió con 0-5 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₈N₈O₃: 595.3; encontró: 595.2

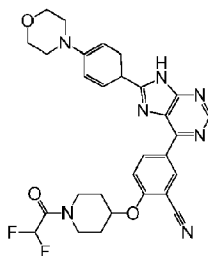
Ejemplo 247: 5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



Una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (230 mg) en DCM (7 ml) y ácido trifluoroacético (2.5 ml) se agitó a ta durante 4 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Luego se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, se trituro el residuo con EtOAc y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 - 9.24 (m, 1H), 9.20 - 9.09 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.33 - 3.01 (m, 6H), 2.79 (m, 2H), 2.48 (m, 7H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₀N₈O: 495.3; encontró: 495.2

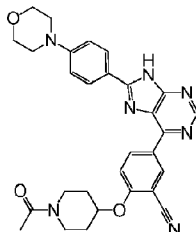
Ejemplo 248: 2-((1-(2,2-difluoroacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.052 mmol), ácido difluoroacético (5 mg) y DIPEA (8 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se trituro con MeOH y se filtró. El sólido se lavó con metanol para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.55 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (t, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.74 (m,

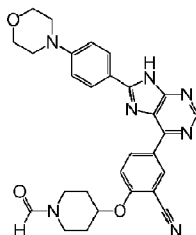
6H), 3.57 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.63 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₉H₂₇F₂N₇O₃: 560.2; encontró [M+H]⁺: 560.2

Ejemplo 249: 2-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



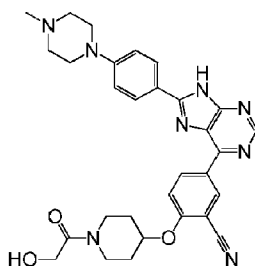
- 5 A una mezcla de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.052 mmol), ácido acético (5 mg) y DIPEA (8 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con MeOH y se filtró. El sólido se lavó con MeOH para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 9.19 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.18 - 4.85 (m, 1H), 3.87 - 3.56 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.57 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₉H₂₉N₇O₃: 524.2; encontró [M+H]⁺: 524.2
- 10

Ejemplo 250: 2-((1-formilpiperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



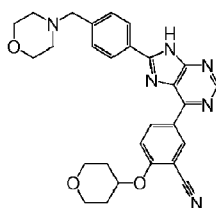
- 15 A una mezcla de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.052 mmol), ácido fórmico (5 mg) y DIPEA (8 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con metanol y se filtró. El sólido se lavó con metanol para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.52-3.84 (m, 6H), 3.71 - 3.52 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.14 - 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₈H₂₇N₇O₃: 510.2; encontró [M+H]⁺: 510.3
- 20

Ejemplo 251: 2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



- 25 A una mezcla de 5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (43 mg, 0.0861 mmol), ácido hidroxiaacético (9 mg) y DIPEA (13 mg) en DMF (1.5 ml) se le añadió HATU (39 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con metanol y se filtró. El sólido se lavó con metanol para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (m, 1H), 9.16 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.12 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.74 (m, 8H), 3.24 - 3.03 (m, 5H), 2.74 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.88 - 1.58 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₀H₃₂N₈O₃: 553.3; encontró [M+H]⁺: 553.1
- 30

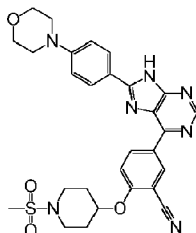
Ejemplo 252: 5-(8-(4-(morfolinometil)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)benzil)morfolina: Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (327 mg, 2.3 mmol), ácido 4-(morfolinometil)benzoico (500 mg, 2.3 mmol) y cloruro de amonio (725 mg, 6 eq) en POCl₃ (7 ml) se calentó a 110°C durante 36 horas en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción y se lavó el residuo varias veces con éter. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se recogieron al vacío para dar el producto. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₆ClN₅O: 330.1; encontró : 330.1.

Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-(4-(6-cloro-9H-purin-8-il)benzil)morfolina (51 mg) y Pd(PPh₃)₄ (8 mg) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (3 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (55 mg) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (76 mg), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró al vacío, el residuo se diluyó en MeOH y se filtró a través de un lecho corto de celite, lavando los sólidos con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eludió con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.68 - 3.44 (m, 8H), 2.43 - 2.19 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₈H₂₈N₆O₃: 497.2; encontró [[M+H]⁺: 497.2

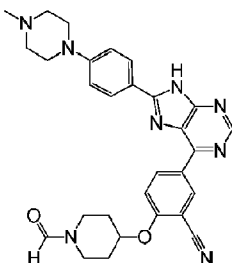
Ejemplo 253: 2-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (14 mg, 0.013 mmol) a 0 °C a una solución de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (30 mg, 0.062 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (32 mg, 0.025 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.25 - 8.04 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.31 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₈H₂₉N₇O₄S: 560.2; encontró[M+H]⁺: 560.2

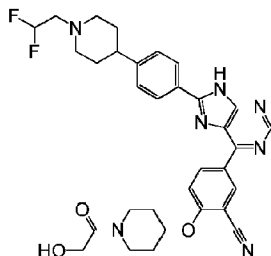
Ejemplo 254: 2-((1-formilpiperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.052 mmol), ácido acético (5 mg) y DIPEA (8 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 25-80 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.31 - 9.06 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.40 (m, 6H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.98

- 2.76 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.55 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₉H₃₀N₃O₂: 523.3; encontró [M+H]⁺: 523.3

Ejemplo 255: 5-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Una mezcla de 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (1.6 g, 7.3 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (2.03 g, 9.5 mmol), K₂CO₃ (6.05 g, 44 mmol) en una mezcla de MeCN (60 ml) y THF (7 ml) en un tubo sellado se calentó a 55 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto crudo en forma de un sólido blanco.

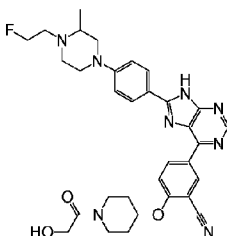
Paso 2: A una solución de 4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)benzoato de metilo (1.45 g, 5.12 mmol) en MeOH (8 ml), se añadió NaOH 2 M (7.7 ml, 15.4 mmol). La reacción se calentó durante 3 horas a 40°C. El solvente se eliminó a presión reducida y la solución se diluyó con agua y se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso al 25%. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 5-20 % en CH₂Cl₂ para dar el producto. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₇F₂N₂O: 270.1; encontró: 270.1.

Paso 3: Se calentó una mezcla de ácido 4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)benzoico (837 mg), 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (494 mg) en POCl₃ (10 ml) a 120 °C durante 16 h. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, el residuo se lavó varias veces con éter. Luego, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH, se purificó mediante una columna de gel de sílice usando 5-25 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente para dar 6-cloro-8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₈ClF₂N₅: 378.1; encontró: 378.2.

Paso 4: Se preparó 5-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo en una manera similar al paso 1 del Ejemplo 246 y Ejemplo 247.

Paso 5: A una mezcla de 5-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (70 mg, 0.13 mmol), ácido hidroxiacético (16 mg) y DIPEA (27 mg) en DMF (3 ml) se añadió HATU (90 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 - 9.06 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.79 - 6.35 (t, 1H), 5.02 (dt, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.56 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.01 (m, 8H), 1.84 - 1.59 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₁H₃₂F₂N₈O₃: 602.3; encontró [M+H]⁺: 602.3

Ejemplo 256: 5-(8-(4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: A una solución de 4-(3-metilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0.6 g) en DMF (20 ml), se añadieron 1-bromo-2-fluoroetano (0.46 g) y Na₂CO₃ (0.61 g) y se calentaron a 70 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se cargó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc/Hex del 0-50 %. Se combinaron las fracciones deseadas y se eliminó el solvente para dar 4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoato de etilo.

Paso 2: A una solución de 4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (782 mg, 2.66 mmol) en MeOH (4 ml), se añadió NaOH 2 M (4 ml, 48 mmol). La reacción se calentó durante 3 horas a 40°C. El solvente se eliminó a

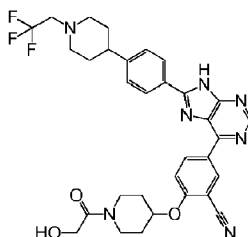
presión reducida y la solución se diluyó con agua y se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso al 25 %. Los disolventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH al 0-10% en CH₂Cl₂ para dar ácido 4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉FN₂O₂: 267.1; encontró: 267.1.

- 5 Paso 3: Se calentó una mezcla de ácido 4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoico (280 mg), 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (167 mg) en POCl₃ (8 ml) a 110°C durante 16 hrs. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para eliminar el POCl₃ restante y luego el residuo se lavó varias veces con éter. Luego, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH, se purificó mediante gel de sílice usando 5-25 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente para dar 6-cloro-8-(4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*):
10 [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₀ClFN₆: 375.1; encontró: 375.2.

Paso 4: Se preparó 5-(8-(4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo en una manera similar al paso 1 del Ejemplo 246 y Ejemplo 247.

- Paso 5: A una mezcla de 5-(8-(4-(4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (16 mg, 0.03 mmol), ácido hidroxiaético (4 mg) y DIPEA (6 mg) en DMF (0.5 ml) se añadió HATU (18 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.13 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.12 - 4.70 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.09-3.72 (m, 8 H), 2.87 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 2H), 1.37 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₂H₃₅FN₈O₃: 599.3; encontró [M+H]⁺: 599.3
20

Ejemplo 257: 2-((1-(2-hidroxiaetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



- Paso 1: Una mezcla de 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (1.5 g, 6.8 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2.06 g, 8.9 mmol), K₂CO₃ (5.67 g, 41 mmol) en una mezcla de MeCN (50 ml) y THF (5 ml) en un tubo sellado se calentó a 55 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar 4-(1-(2,2,3-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzoato de metilo en forma de un sólido blanco.
25

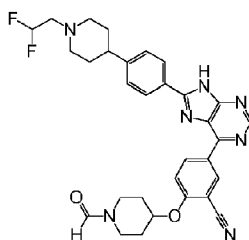
- Paso 2: A una solución de 4-(1-(2,2,3-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzoato de metilo (1.45 g, 5.12 mmol) en MeOH (8.5 ml), se añadió NaOH 2 M (8.2 ml, 15.4 mmol). La reacción se calentó durante 3 horas a 40 °C. El solvente se eliminó a presión reducida y la solución se diluyó con agua y se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso al 25%. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice como eluyente con MeOH al 5-10 % en CH₂Cl₂ para dar ácido 4-(1-(2,2,3-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzoico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₆ F₃NO₂: 287.1; encontró: 288.1.
30

- Paso 3: Una mezcla de ácido 4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzoico (1.5 g), 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (830 mg) en POCl₃ (15 ml) e calentó a 120 °C durante 16 hrs. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, el residuo se lavó varias veces con éter. Luego, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH, se purificó mediante una columna de gel de sílice, usando 5-25 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente para dar 6-cloro-8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetilo).)piperidin-4-il)fenil)-9H-purina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₇ ClF₃N₅: 396.1; encontró: 396.3.
35

- Paso 4: Se preparó 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo benzonitrilo de manera similar al paso 1 del Ejemplo 246 y Ejemplo 247.
40

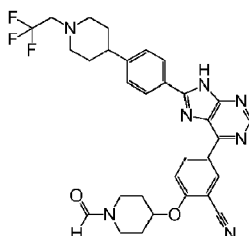
- Paso 5: A una mezcla de 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo (35 mg, 0.062 mmol), ácido hidroxiaético (8 mg) y DIPEA (13 mg) en DMF (5 ml) se añadió HATU (38 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.30 - 8.13 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.73 (m, 6H), 3.42 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 5H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₂H₃₂F₃N₇O₃: 620.3; encontró [M+H]⁺: 620.3
45

Ejemplo 258: 5-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-((1-formilpiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



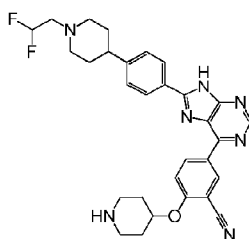
A una mezcla de 5-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (60 mg, 0.11 mmol), ácido fórmico (8 mg) y DIPEA (23 mg) en DMF (2.5 ml) se añadió HATU (67 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.26 - 9.07 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.57 (tt, *J* = 53.6, 4.0 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.40-3.85 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.17 - 1.88 (m, 6H), 1.84 - 1.57 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*) calculado para C₃₁H₃₁F₂N₇O₂: 572.3; encontró [M+H]⁺: 572.3

Ejemplo 259: 2-((1-formilpiperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



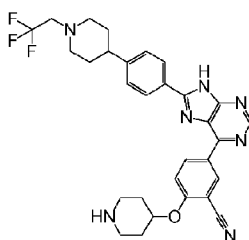
A una mezcla de 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo (40 mg, 0.071 mmol), ácido fórmico (5 mg) y DIPEA (15 mg) en DMF (1.5 ml) se añadió HATU (43 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 - 9.08 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.21 - 3.52 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.91 - 1.56 (m, 5H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₁H₃₀F₃N₇O₂: 590.2; encontró [M+H]⁺: 590.3

Ejemplo 260: Preparación de 5-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



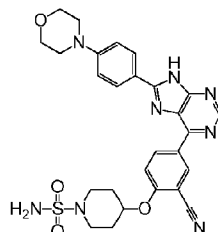
Una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (420 mg) en DCM (14 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó durante la noche a ta. El solvente se evaporó a presión reducida. Después la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 5-15 % en DCM para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₀H₃₁F₂N₇O: 544.3; encontró [M+H]⁺: 544.2

Ejemplo 261: 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



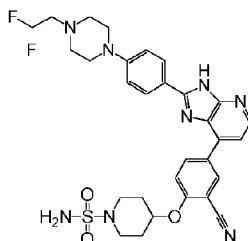
Una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(8-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (140 mg) en DCM (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a ta durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eludió con MeOH al 5-15 % en DCM para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₀H₃₀F₃N₇O: 562.3; encontró [M+H]⁺: 562.2

Ejemplo 262: 4-(2-ciano-4-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)fenoxi)piperidin-1-sulfonamida



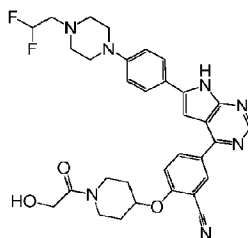
Se calentaron a reflujo 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (50 mg) y sulfamida (100 mg) en dioxano durante 16 hrs. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.99 - 4.76 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.32 (m, 5H), 3.05 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.87 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₇H₂₈N₈N₄S: 561.2; encontró [M+H]⁺: 561.2

Ejemplo 263: 4-(2-ciano-4-(2-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)piperidina-1-sulfonamida



Se calentaron a reflujo 5-(8-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (30 mg) y sulfamida (53 mg) en dioxano durante 16 hrs. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.37 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.16 - 3.59 (m, 9H), 3.09 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.72 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₉H₃₁F₂N₉O₃S: 623.2; encontró [M+H]⁺: 623.2

Ejemplo 264: 5-(6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Una mezcla de 1-(4-bromofenil)piperazina (5 g, 20.7 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (27 mmol), K₂CO₃ (17.2 g, 124 mmol) en una mezcla de MeCN (60 ml) y THF (7 ml) en un tubo sellado se calentó a 55 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar 1-(4-bromofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperazina.

Paso 2: Se añadió PD(PPh)₃₄ (715 mg, 0.619 mmol) a una mezcla de 1-(4-bromofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperazina (5.7 g, 18.7 mmol), pinacolatodiboro (4.74 g, 18.7 mmol) y carbonato de potasio (5.27 g, 38 mmol) en tolueno (240 ml) bajo protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante la noche. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. Al residuo se le añadieron agua (160 ml) y acetato

de etilo (160 ml). Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (160 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina.

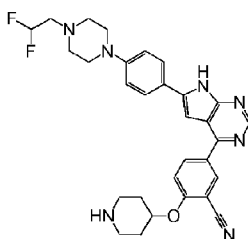
5 Paso 3: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 2.44 mmol) y Pd-dppf-Cl₂ (178 mg, 0.244 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (15 ml, 4/1 v/v), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, NaHCO₃ 1 N (7.3 ml) y 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (860 mg, 2.44 mmol) se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 90 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo
10 alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre columna de gel de sílice usando mezclas de hexanos y EtOAc (del 10 por ciento al 35 por ciento de EtOAc) como eluyente para dar 4-cloro-6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazina-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de jarabe. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₂ClF₂N₅OSi: 508.2; encontró: 508.3.

15 Paso 4: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-cloro-6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (180 mg, 0.354 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0.018 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (2.5 ml, 4/1 v/v) se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (122 mg, 0.88 mmol) y tert-butil 4-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (182 mg, 0.43 mmol) se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado
20 durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre columna de gel de sílice usando mezclas de hexanos y EtOAc (del 10 por ciento al 30 por ciento de EtOAc) como eluyente para tert-butil 4-(2-ciano-4-(6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₅₃F₂N₇O₄Si: 774.4; encontró: 774.2.

25 Paso 5: Se preparó 5-(6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo de manera similar al Ejemplo 265.

Paso 6: A una mezcla de 5-(6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (30 mg), ácido hidroxiaacético (7 mg) y DIPEA (11 mg) en DMF (1.5 ml) se añadió HATU (34 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 - 8.41 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.13 - 3.73 (m, 15H), 2.00 (m, 2H), 1.74 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): calculado para C₃₂H₃₃F₂N₇O₃: 602.3; encontró [M+H]⁺: 602.2

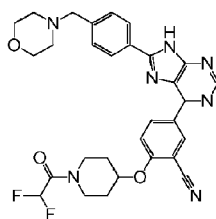
35 Ejemplo 265: 5-(6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



Una solución de tert-butil 4-(2-ciano-4-(6-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (260 mg) en DCM (7 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) se agitaron a ta durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. Después la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 5-15 % en DCM para dar el compuesto del título.

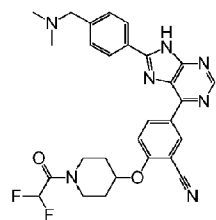
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 - 8.41 (m, 2H), 8.01 - 7.82 (m, 2H), 7.64 - 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 - 6.95 (m, 2H), 6.35 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.22 - 3.83 (m, 11H), 2.98 (s, 4H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): calculado para C₃₀H₃₁F₂N₇O: 544.3; encontró [M+H]⁺: 544.2

Ejemplo 266: 2-((1-(2,2-difluoroacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(morfolinometil)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



5 A una mezcla de 5-(8-(4-(morfolinometil)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (29 mg), ácido difluoroacético (9 mg) y DIPEA (10 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (29 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.32 - 9.09 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.06 - 4.01 (m, 12H), 2.06 (m, 2H), 1.80 (m 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₀H₂₉F₂ N₇O₃: 574.2; encontró [M+H]⁺: 574.2

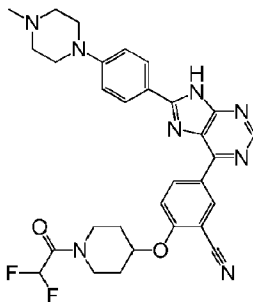
Ejemplo 267: 2-((1-(2,2-difluoroacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



10 Se preparó 5-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo de manera similar comenzando con Ejemplo 241 de ácido 4-((dimetilamino)metil)benzoico

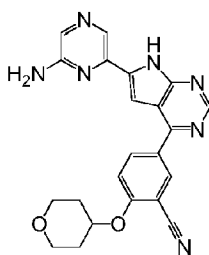
15 Paso 2: A una mezcla de 5-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (29 mg), ácido difluoroacético (9 mg) y DIPEA (10 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (29 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₂₈H₂₇F₂N₇O₂: 532.2; encontró [M+H]⁺: 532.3

Ejemplo 268: 2-((1-(2,2-difluoroacetil)piperidin-4-il)oxi)-5-(8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-il)benzonitrilo



20 A una mezcla de 5-(8-(4-morfolinofenil)-9H-purin-6-il)-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (25 mg, 0.051 mmol), ácido difluoroacético (6 mg) y DIPEA (8 mg) en DMF (1 ml) se añadió HATU (23 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC ((20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.31 - 9.06 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.40 (m, 6H), 3.13 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): calculado para C₃₀H₃₀F₂N₈O₃: 573.3; encontró [M+H]⁺: 573.3

Ejemplo 269: 5-(6-(6-aminopirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo



Paso 1: Un tubo sellado que contiene una suspensión de 4-cloro-6-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (135 mg, 0.33 mmol), N, N-di-Boc-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina (139 mg, 0.33 mmol), solución de NaHCO₃ 1 M (1 ml), y Pd-dppfCl₂ (24 mg, 0.033 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (10 ml, 4/1) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con EtOAc al 5-30 % en hexanos para dar los dos productos, tert-butil (6-(4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-il)carbamato (LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₉ClN₆O₃Si: 477.2; encontró: 477.0) y el bis Boc pdt (LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇ClN₆O₅Si: 577.2; encontró: 577.0) como una mezcla, que se usó para la siguiente reacción sin separación adicional.

Paso 2: Un tubo sellado que contiene una suspensión del producto anterior (200 mg, 0.35 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/H₂O (2.5 ml, 4/1), se precalentó a 85 °C durante 5 min. A continuación, K₂CO₃ (120 mg, 0.87 mmol) y 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (137 mg, 0.42 mmol), se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó adicionalmente a 100 °C en el tubo sellado durante 15 h. Posteriormente, se dejó que el material crudo alcanzara la temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando mezclas de CH₂Cl₂ y MeOH (de 0-10% de MeOH) como eluyente para dar tert-butil (6-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-il)carbamato como aceite. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₄₁N₇O₅Si: 644.3; encontró: 644.2.

Paso 3: Una solución de tert-butil (6-(4-(3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-il)carbamato (200 mg) en DCM (6 ml) y ácido trifluoroacético (2.5 ml) se agitó a ta durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. Luego la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante HPLC (20 ml/min, 20-90 % MeCN/H₂O (gradiente de TFA al 0.1 % v/v durante 30 min) para dar el compuesto del título. LCMS-ESI⁺ (m/z): calculado para C₂₂H₁₉N₇O₂: 414.2; encontró [M+H]⁺: 414.1

Ensayo biológico para TBK1 e IKKε:

La actividad enzimática de IKKε y TBK1 se midió utilizando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) homogéneo que monitoriza la fosforilación dependiente de enzimas de un sustrato peptídico de serina/treonina biotinilado. Un aumento en la cantidad de péptido fosforilado da como resultado un aumento en la señal TR-FRET. TBK1 e IKKε se expresaron y purificaron como proteínas recombinantes de longitud completa. Los reactivos de detección para el ensayo se adquirieron en Cisbio. Las enzimas TBK1 e IKKε se analizaron en condiciones de velocidad inicial en presencia de ATP 2X Km (40-80 μM) y péptido 1 μM, hepes (pH 7), ortovanadato 0.1 mM, NaN₃ 0.02 %, BSA 0.01 %, MgCl₂ 10 mM, tritonX 0.01 % (v/v), ditiotreitolo 1 mM, DMSO 0.5 % (v/v) en las siguientes concentraciones para cada enzima: TBK1 a 2.5 nM e IKKε a 0.3 nM. Después de un tiempo de reacción del ensayo de 240 minutos a 25 °C, las reacciones se terminaron con EDTA.

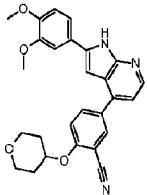
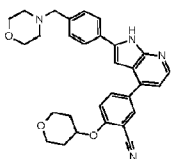
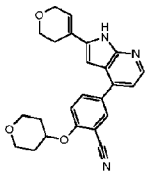
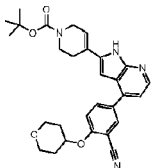
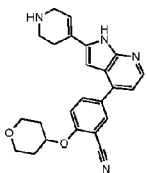
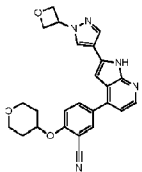
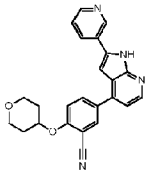
La cantidad de péptido fosforilado se determinó mediante la adición de estreptavidina XL665 125 nM y anticuerpo monoclonal antifosfo marcado con criptato de europio y la señal TR-FRET resultante se registró en un lector de placas Envision (Ejemplo: 340 nm; Em: 615/665 nm; Retraso de 100 μs y ventana de lectura de 200 μs). Los datos se normalizaron basándose en controles positivos (estaurosporina 1 μM) y negativos (DMSO) y valores de IC₅₀ calculados a partir del ajuste de las curvas dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de IC₅₀ representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de 3 veces la media informada.

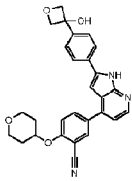
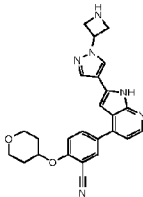
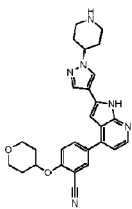
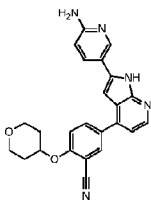
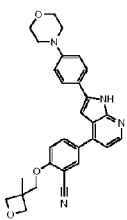
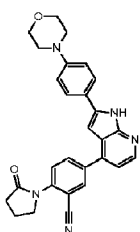
Resultados:

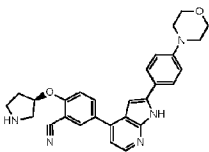
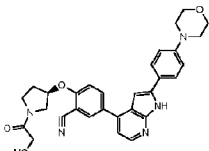
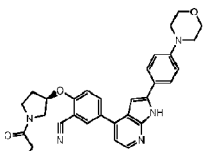
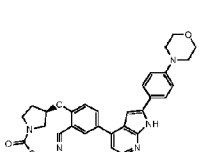
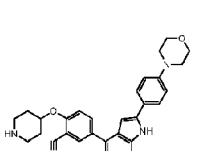
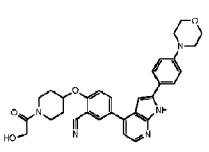
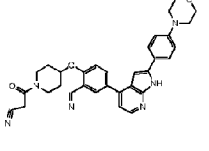
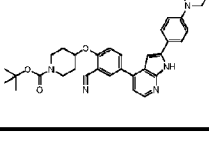
La Tabla 1 a continuación representa los valores de IKKε-IC₅₀ (nM) y TBK1-IC₅₀ (nM) para los compuestos descritos en el presente documento.

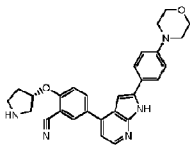
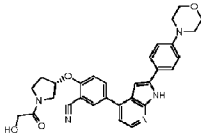
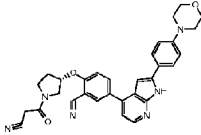
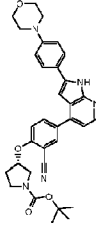
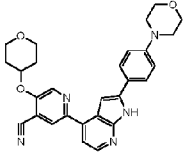
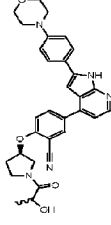
Tabla 1

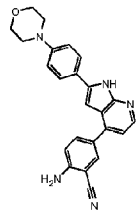
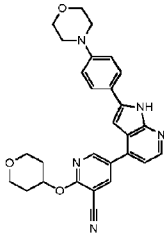
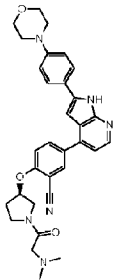
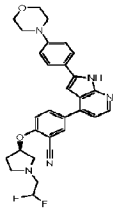
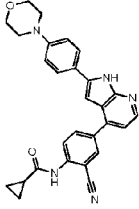
Ejemplos	Estructura	IKKε-IC ₅₀ (nM)	TBK1-IC ₅₀ (nM)
----------	------------	----------------------------	----------------------------

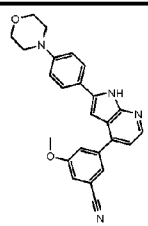
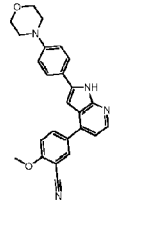
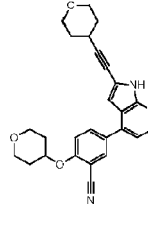
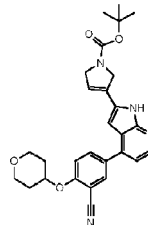
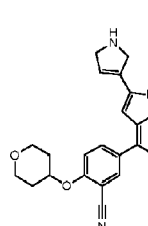
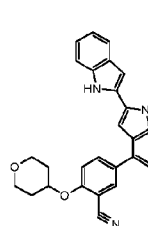
Ejemplo 1		40.97	8.19
Ejemplo 2		1.50	1.50
Ejemplo 3		10.50	3.31
Ejemplo 4		43.75	16.97
Ejemplo 5		39.74	29.84
Ejemplo 6		4.87	3.13
Ejemplo 7		17.01	11.80

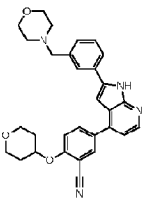
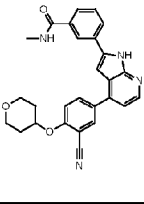
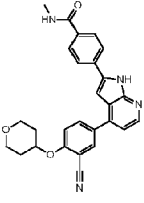
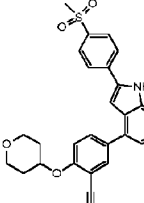
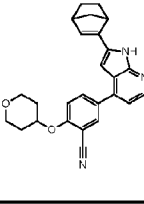
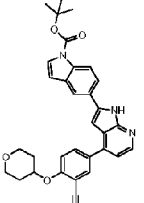
Ejemplo 8		6.99	3.09
Ejemplo 9		1.41	2.38
Ejemplo 10		1.74	1.22
Ejemplo 11		9.51	5.53
Ejemplo 12		40.98	14.10
Ejemplo 13		182.11	24.86
Ejemplo 14		20.76	6.86

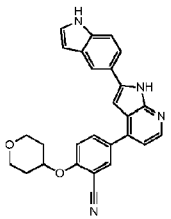
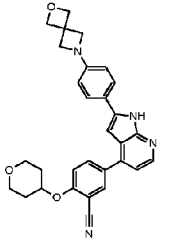
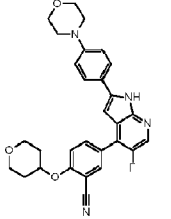
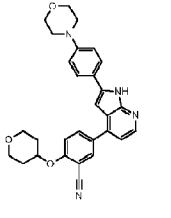
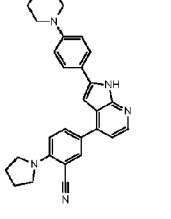
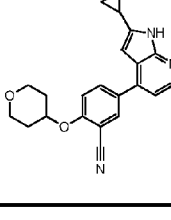
			
Ejemplo 15		2.45	1.34
Ejemplo 16		13.75	4.32
Ejemplo 17		394.44	145.91
Ejemplo 18		33.23	17.12
Ejemplo 19		3.72	1.90
Ejemplo 20		27.48	9.25
Ejemplo 21		>1000	695.93

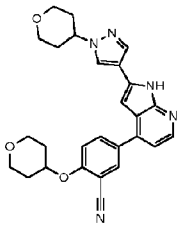
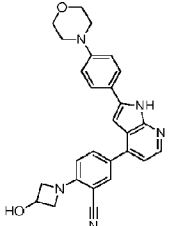
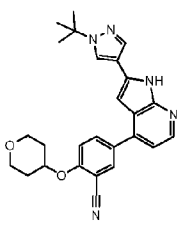
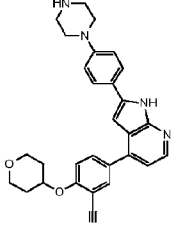
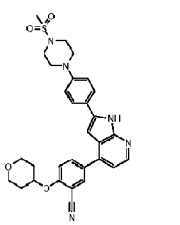
Ejemplo 22		132.40	39.61
Ejemplo 23		64.94	16.22
Ejemplo 24		320.55	56.80
Ejemplo 25		306.34	115.01
Ejemplo 26		6.84	3.43
Ejemplo 27		13.37	6.54
Ejemplo 28		118.69	11.66

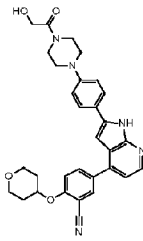
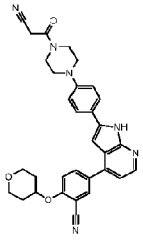
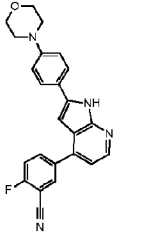
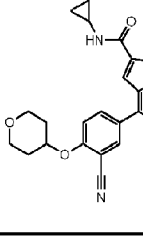
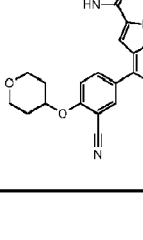
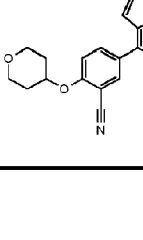
			
Ejemplo 29		241.83	14.80
Ejemplo 30		135.09	70.66
Ejemplo 31		59.23	19.05
Ejemplo 32		>1000	9.34
Ejemplo 33		>1000	14.47

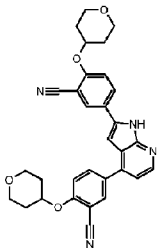
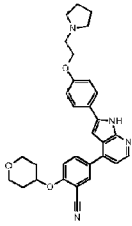
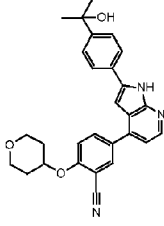
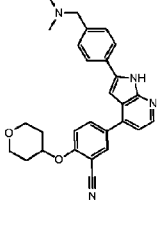
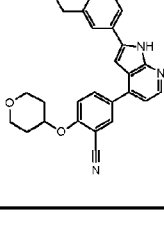
			
Ejemplo 34		>1000	89.84
Ejemplo 35		139.00	52.81
Ejemplo 36		79.05	38.38
Ejemplo 37		46.34	13.43
Ejemplo 38		76.75	32.48
Ejemplo 39		10.73	10.14

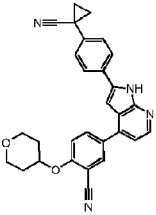
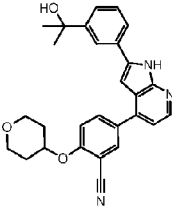
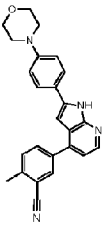
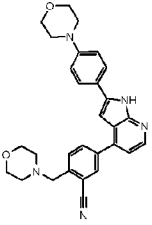
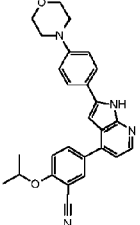
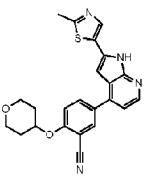
			
Ejemplo 40		11.05	7.98
Ejemplo 41		5.59	3.08
Ejemplo 42		6.42	3.75
Ejemplo 43		>1000	433.53
Ejemplo 44		>1000	>1000
Ejemplo 45		32.16	32.05

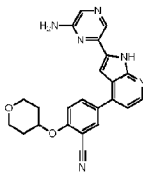
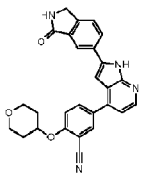
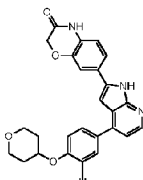
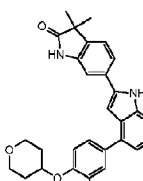
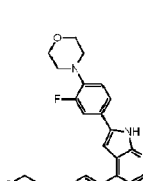
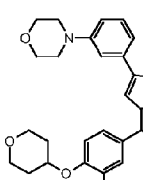
			
Ejemplo 46		13.02	4.49
Ejemplo 47		17.46	4.05
Ejemplo 48		11.46	3.26
Ejemplo 49		>78,0187	7.05
Ejemplo 50		448.87	651.33

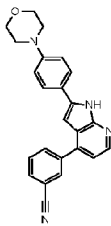
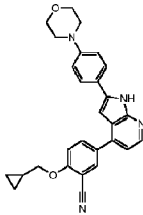
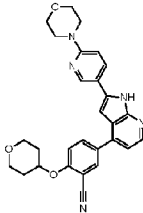
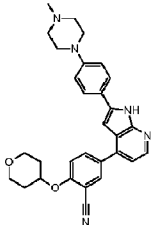
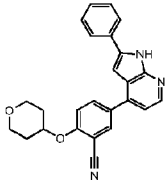
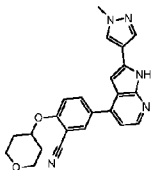
Ejemplo 51		2.98	3.54
Ejemplo 52		3.33	15.55
Ejemplo 53		13.65	9.40
Ejemplo 54		0.81	1.28
Ejemplo 55		>1000	2.84
Ejemplo 56		15.85	2.02

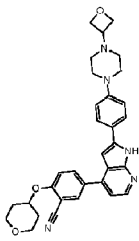
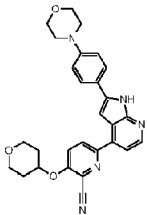
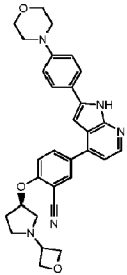
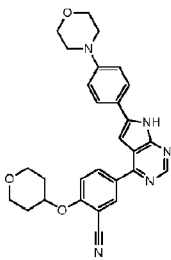
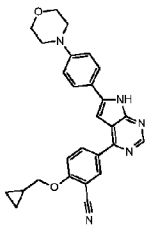
			
Ejemplo 57		2.98	1.46
Ejemplo 58		>1000	6.06
Ejemplo 59		55.40	79.36
Ejemplo 60		44.48	63.75
Ejemplo 61		111.85	312.38

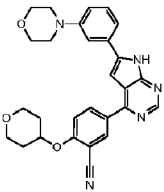
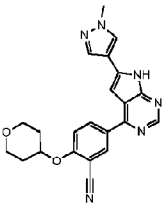
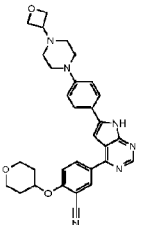
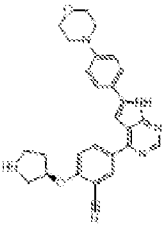
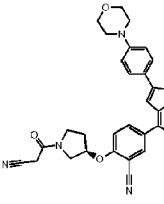
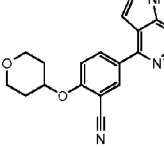
Ejemplo 62		25.31	24.15
Ejemplo 63		0.71	1.84
Ejemplo 64		4.41	2.77
Ejemplo 65		0.77	1.74
Ejemplo 66		2.32	6.12
Ejemplo 67		>1000	5.56

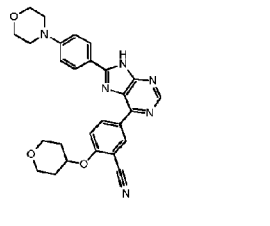
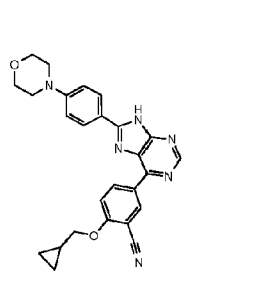
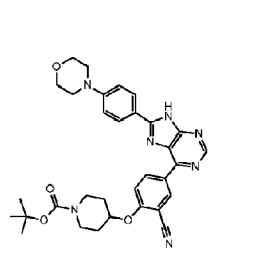
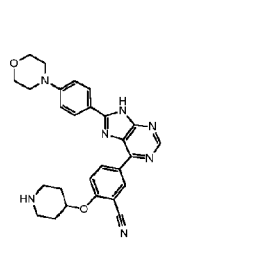
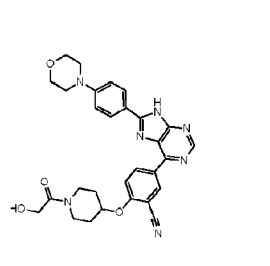
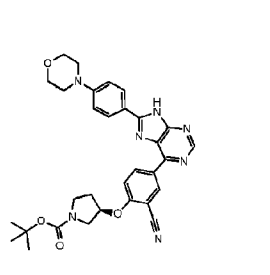
			
Ejemplo 68		22.53	10.55
Ejemplo 69		>1000	79.70
Ejemplo 70		131.76	10.48
Ejemplo 71		357.61	59.33
Ejemplo 72		4.30	6.03
Ejemplo 73		16.06	8.48

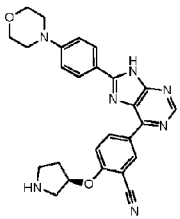
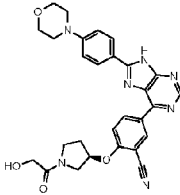
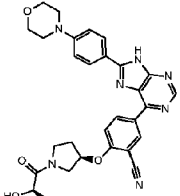
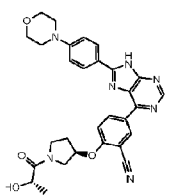
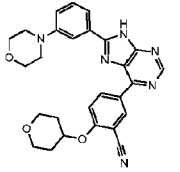
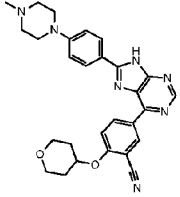
			
Ejemplo 74		>1000	9.62
Ejemplo 75		10.49	6.28
Ejemplo 76		>1000	5.76
Ejemplo 77		38.05	10.91
Ejemplo 78		40.08	25.49
Ejemplo 79		>1000	28.24

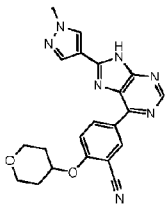
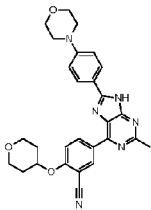
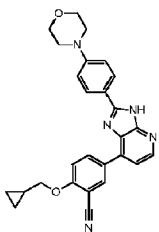
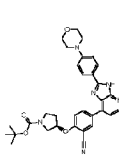
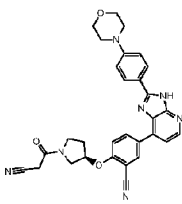
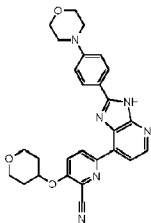
			
Ejemplo 80		>1000	16.83
Ejemplo 81		9.90	4.10
Ejemplo 82		0.29	0.90
Ejemplo 83		19.79	>1000
Ejemplo 84		4.71	3.68
Ejemplo 85		3.50	1.31

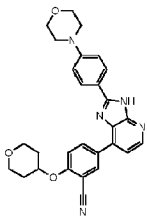
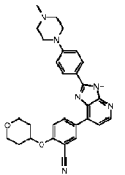
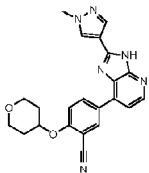
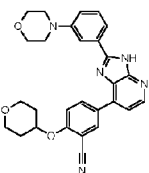
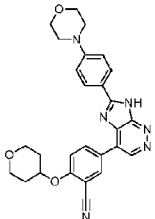
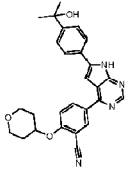
			
Ejemplo 86		13.83	3.89
Ejemplo 87		62.97	26.79
Ejemplo 101		8.06	1.72
Ejemplo 102		>1000	>1000
Ejemplo 103		18.95	2.63

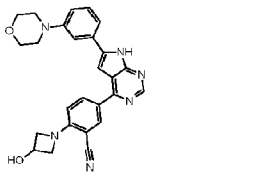
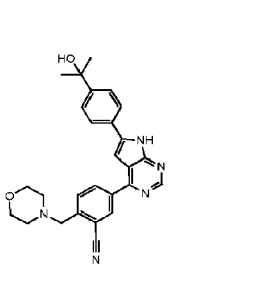
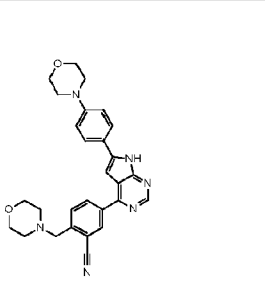
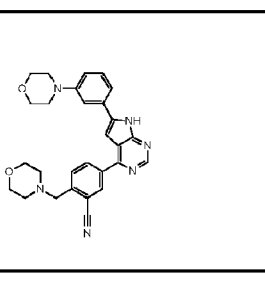
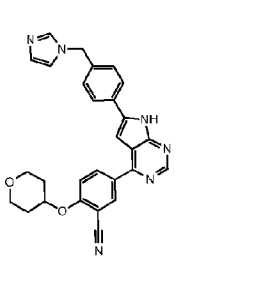
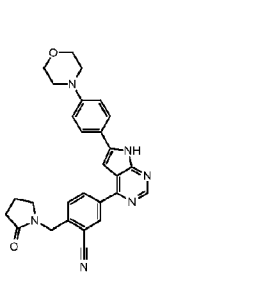
			
Ejemplo 104		8.18	3.81
Ejemplo 105		5.54	0.87
Ejemplo 106		18.98	4.94
Ejemplo 107		11.69	2.26
Ejemplo 108		2229.32	1408.59
Ejemplo 201		19.74	3.00

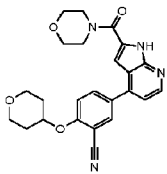
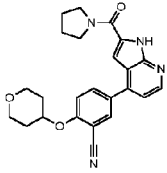
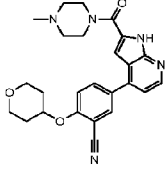
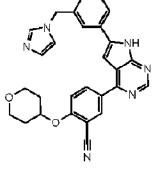
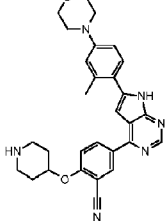
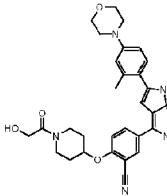
			
Ejemplo 202		>1000	>1000
Ejemplo 203		>1000	>1000
Ejemplo 204		83.70	36.83
Ejemplo 205		4.71	2.07
Ejemplo 206		>1000	>1000
Ejemplo 207		112.84	15.83

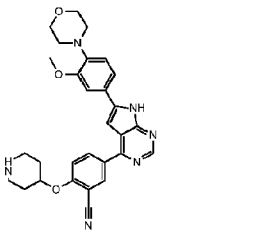
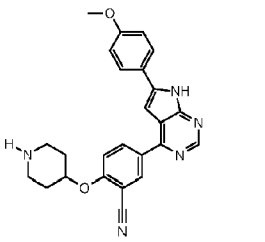
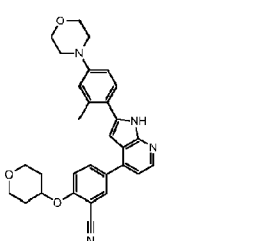
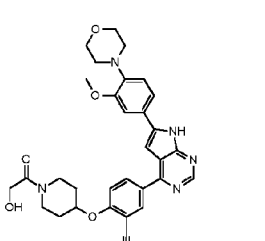
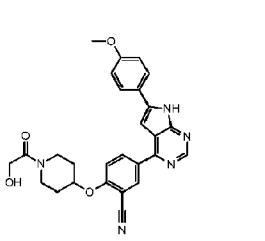
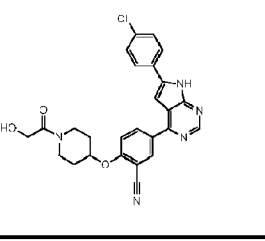
			
Ejemplo 208		7.58	1.68
Ejemplo 209		58.66	13.06
Ejemplo 210		>875,141	38.92
Ejemplo 211		25.34	9.57
Ejemplo 212		1.08	1.14
Ejemplo 213		30.23	12.40

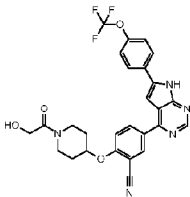
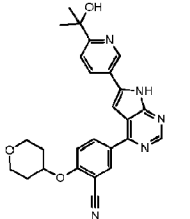
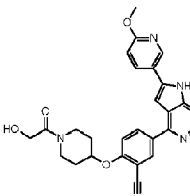
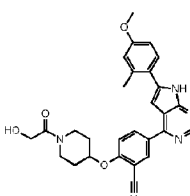
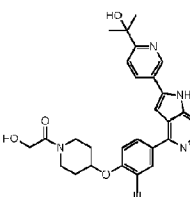
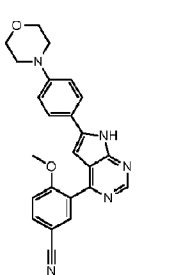
			
Ejemplo 214		>1000	>1000
Ejemplo 301		>1000	43.53
Ejemplo 302		>1000	>1000
Ejemplo 303		7.51	4.59
Ejemplo 304		18.59	9.25
Ejemplo 305		10.79	3.20

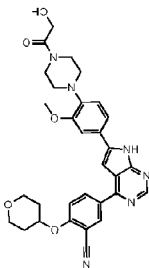
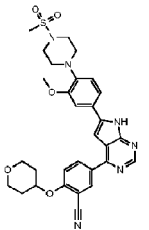
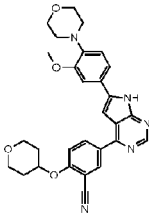
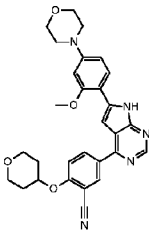
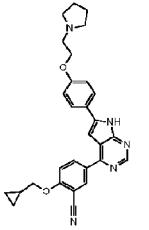
			
Ejemplo 306		1.21	1.85
Ejemplo 307		21.32	44.25
Ejemplo 308		18.09	25.12
Ejemplo 401		>1000	>1000
Ejemplo 109		4.994	0.821
Ejemplo 110		57.414	12.555

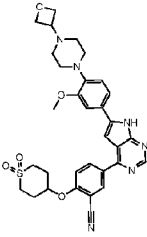
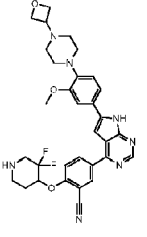
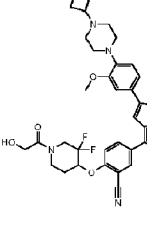
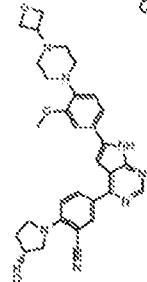
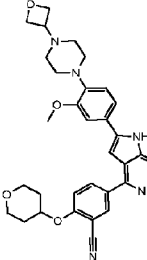
			
Ejemplo 111		279.169	36.902
Ejemplo 112		85.032	19.61
Ejemplo 113		1000	69.147
Ejemplo 114		5.786	5.126
Ejemplo 115		1000	45.673
Ejemplo 116		666.941	1000

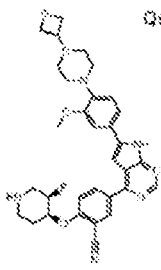
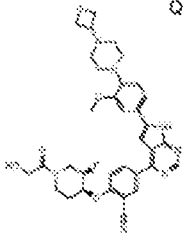
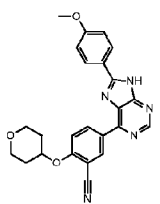
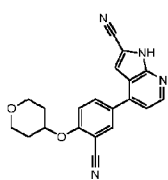
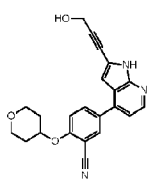
			
Ejemplo 117		261.557	383.224
Ejemplo 118		291.28	1000
Ejemplo 119		1.224	1.234
Ejemplo 120		102.017	22.151
Ejemplo 121		4.404	1.283
Ejemplo 122		115.373	21.201

			
Ejemplo 123		65.791	22.387
Ejemplo 124		18.572	5.897
Ejemplo 125		2.619	0.9
Ejemplo 126		3.29	1.337
Ejemplo 127		9.578	4.638

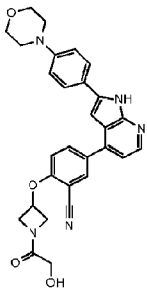
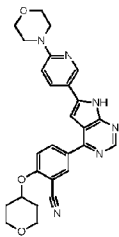
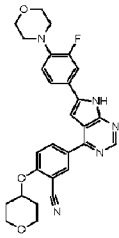
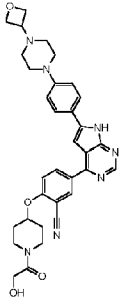
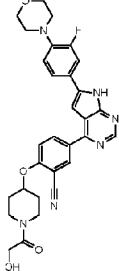
Ejemplo 128		13.626	4.205
Ejemplo 129		17.448	2.769
Ejemplo 130		10.609	5.435
Ejemplo 131		12.411	5.681
Ejemplo 132		8.834	3.261
Ejemplo 133		1000	1000

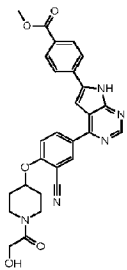
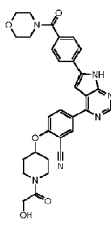
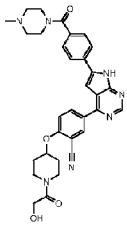
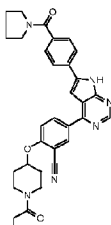
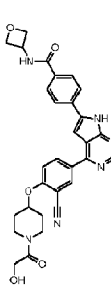
Ejemplo 134		6.09	1.088
Ejemplo 135		7.374	2.282
Ejemplo 136		9.233	1.002
Ejemplo 137		47.469	9.783
Ejemplo 138		3.905	5.885
Ejemplo 139		25.04	3.679

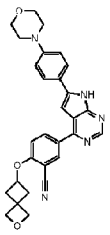
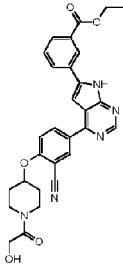
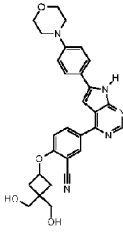
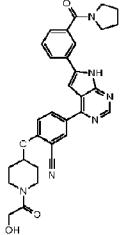
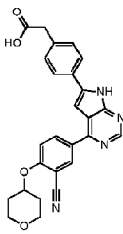
			
Ejemplo 140		32.919	3.548
Ejemplo 141		0.687	0.763
Ejemplo 142	 Quiral	14.659	2.032
Ejemplo 143		6.903	1.025
Ejemplo 144		64.351	6.17

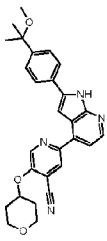
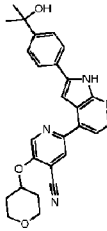
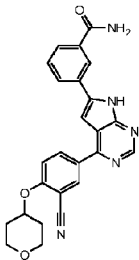
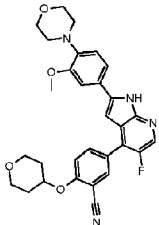
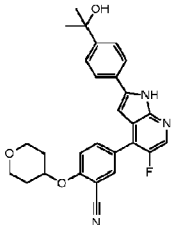
	 Quiral		
Ejemplo 145	 Quiral	0.481	1.051
Ejemplo 146		23.358	4.713
Ejemplo 147		1000	1000
Ejemplo 148		204.853	184.161
Ejemplo 149		2.265	1.536

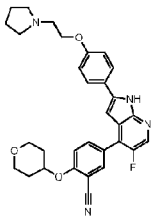
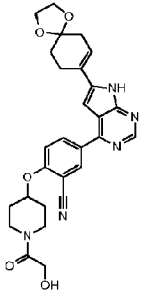
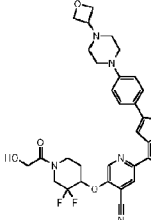
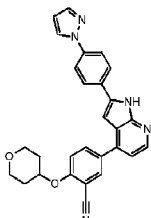
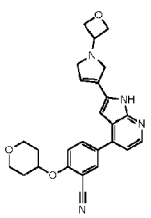
Ejemplo 150		18.446	11.231
Ejemplo 151		120.407	43.017
Ejemplo 152		18.41	5.956
Ejemplo 153		195.14	51.11
Ejemplo 154		145.97	32.439

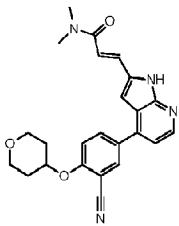
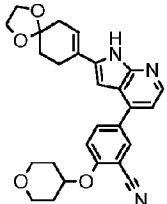
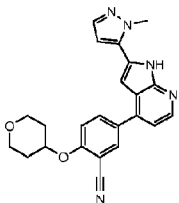
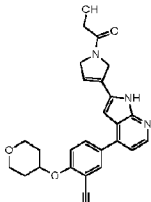
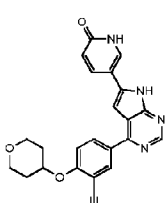
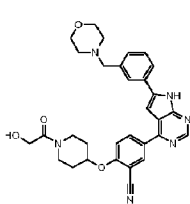
			
Ejemplo 155		15.198	4.391
Ejemplo 156		14.281	2.776
Ejemplo 157		1.432	0.849
Ejemplo 158		2.386	1.018
Ejemplo 159		5.095	2.168

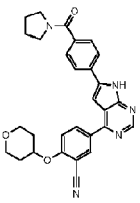
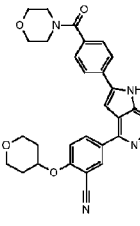
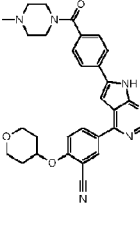
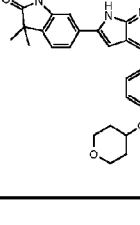
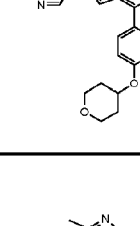
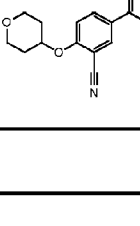
			
Ejemplo 160		2.328	1.323
Ejemplo 161		1.117	1.565
Ejemplo 162		2.682	1.481
Ejemplo 163		1.797	1.781
Ejemplo 164		95.138	56.12

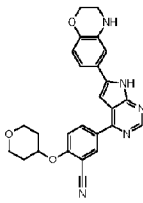
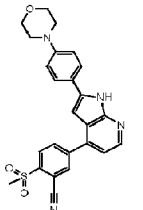
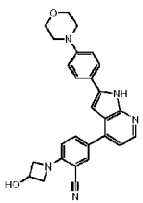
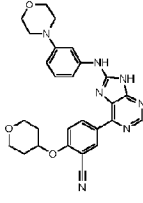
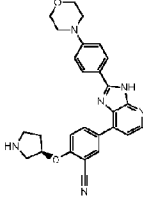
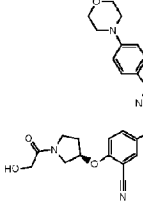
			
Ejemplo 165		nd	nd
Ejemplo 166		41.85	16.232
Ejemplo 167		4.142	1.865
Ejemplo 168		15.662	13.717
Ejemplo 169		13.169	4.802

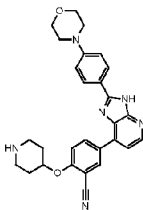
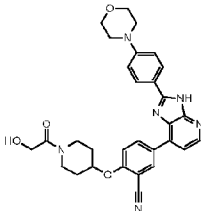
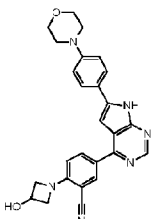
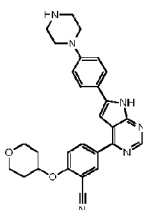
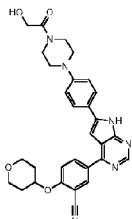
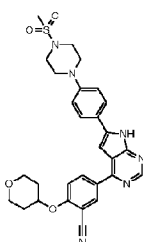
			
Ejemplo 170		8.181	3.838
Ejemplo 171		10.608	6.399
Ejemplo 172		259.919	30.224
Ejemplo 173		114.746	15.579
Ejemplo 174		8.298	6.351

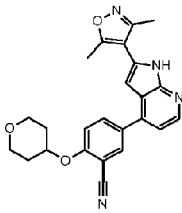
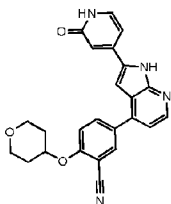
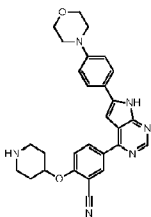
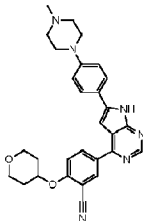
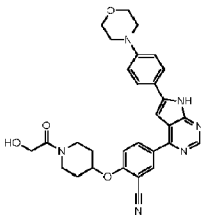
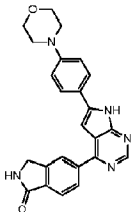
			
Ejemplo 175		5.842	1.459
Ejemplo 176		1.442	1.806
Ejemplo 177		1000	33.531
Ejemplo 178		18.314	7.815
Ejemplo 179		69.84	103.089

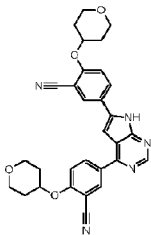
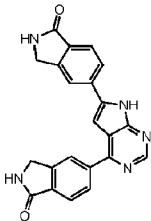
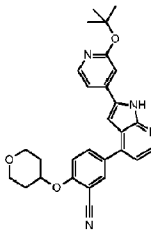
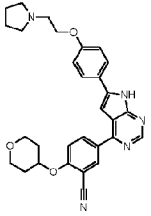
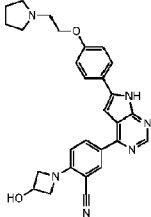
			
Ejemplo 180		20.708	3.095
Ejemplo 181		34.772	23.887
Ejemplo 182		35.45	14.764
Ejemplo 183		34.731	18.873
Ejemplo 184		3.429	4.987
Ejemplo 185		5.388	1.335

			
Ejemplo 186		4.957	1.619
Ejemplo 187		1.881	1.162
Ejemplo 188		8.463	1.692
Ejemplo 189		7.988	4.355
Ejemplo 190		14.107	7.906
Ejemplo 191		12.713	5.092

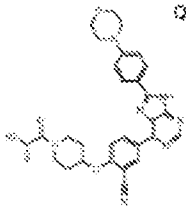
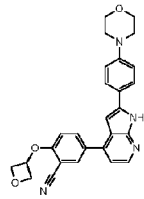
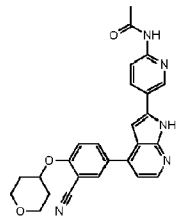
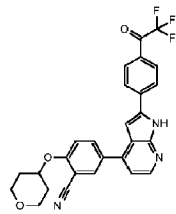
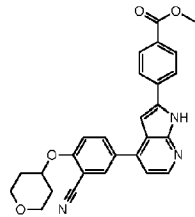
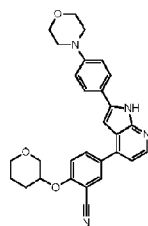
			
Ejemplo 192		1000	275.002
Ejemplo 193		15.522	3.327
Ejemplo 194		563.741	297.65
Ejemplo 195		62.275	17.662
Ejemplo 196		12.742	4.5
Ejemplo 197		109.242	29.15

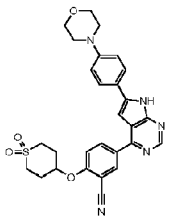
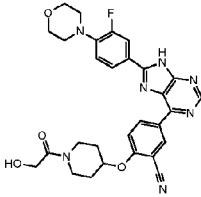
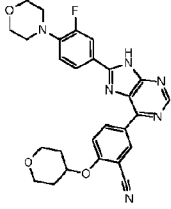
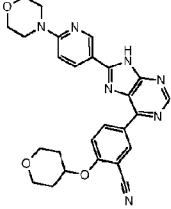
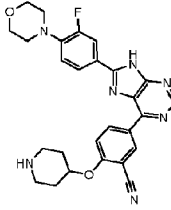
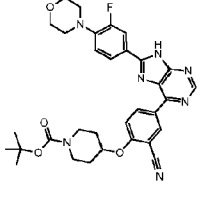
			
Ejemplo 198		3.422	2.299
Ejemplo 199		1000	2.146
Ejemplo 200		1.032	0.644
Ejemplo 214		4.43	0.762
Ejemplo 215		3.15	1.419

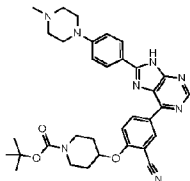
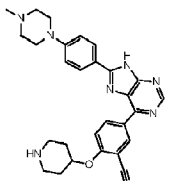
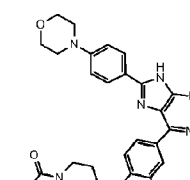
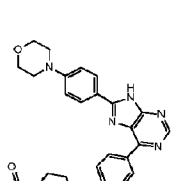
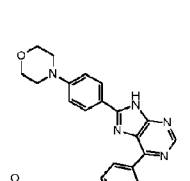
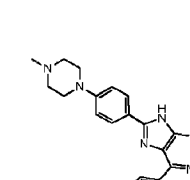
Ejemplo 216		121.396	67.563
Ejemplo 217		34.72	19.286
Ejemplo 218		139.844	31.057
Ejemplo 219		3.37	2.501
Ejemplo 220		1.48	0.503
Ejemplo 221		1000	1000

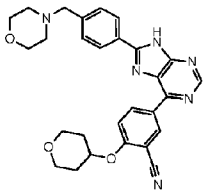
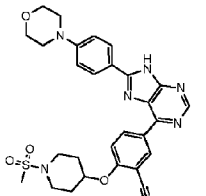
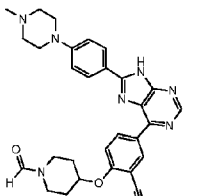
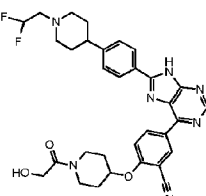
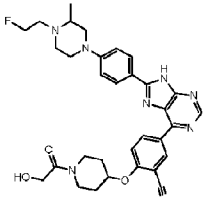
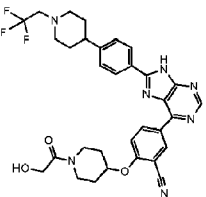
Ejemplo 223		25.097	2.839
Ejemplo 224		1000	1000
Ejemplo 225		1000	1000
Ejemplo 226		1.8	1.241
Ejemplo 227		70.201	42.414
Ejemplo 228		14.502	1.622

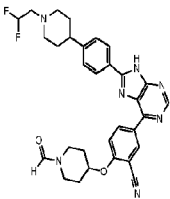
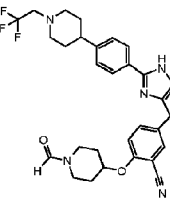
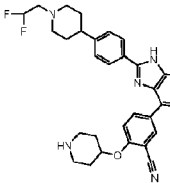
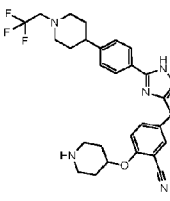
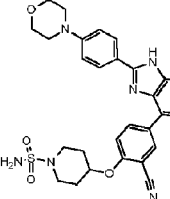
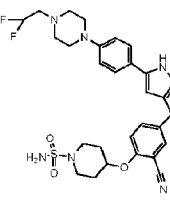
Ejemplo 229		0.851	1.009
Ejemplo 230		324.155	13.362
Ejemplo 231		n.d.	52.756
Ejemplo 232		15.48	4.49
Ejemplo 233		2.036	3.33
Ejemplo 234		8.642	2.341

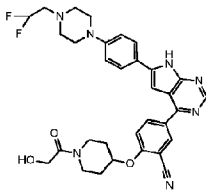
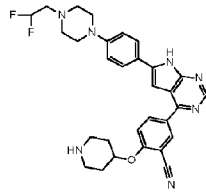
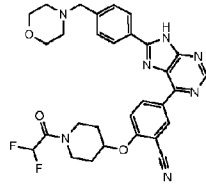
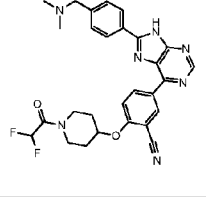
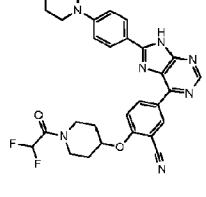
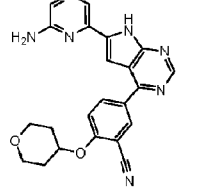
	 Quiracil		
Ejemplo 235		103.085	9.266
Ejemplo 236		7.912	15.804
Ejemplo 237		29.664	11.445
Ejemplo 238		1000	268.047
Ejemplo 239		192.838	44.693
Ejemplo 240		33.821	3.824

			
Ejemplo 241		2.637	1.299
Ejemplo 242		1000	3.334
Ejemplo 243		1000	11.6
Ejemplo 244		150.934	35.847
Ejemplo 245		1000	1000
Ejemplo 246		1000	1000

			
Ejemplo 247		16.823	11.283
Ejemplo 248		9.823	3.631
Ejemplo 249		14.164	6.093
Ejemplo 250		9.857	2.246
Ejemplo 251		0.815	0.883
Ejemplo 252		4.85	3.34

			
Ejemplo 253		39.809	19.783
Ejemplo 254		2.688	4.218
Ejemplo 255		3.482	1.528
Ejemplo 256		1.794	2.4
Ejemplo 257		13.955	3.799
Ejemplo 258		12.887	6.401

			
Ejemplo 259		45.474	12.208
Ejemplo 260		84.436	26.009
Ejemplo 261		96.023	37.143
Ejemplo 262		4.224	2.078
Ejemplo 263		6.322	3.068
Ejemplo 264		2.608	0.91

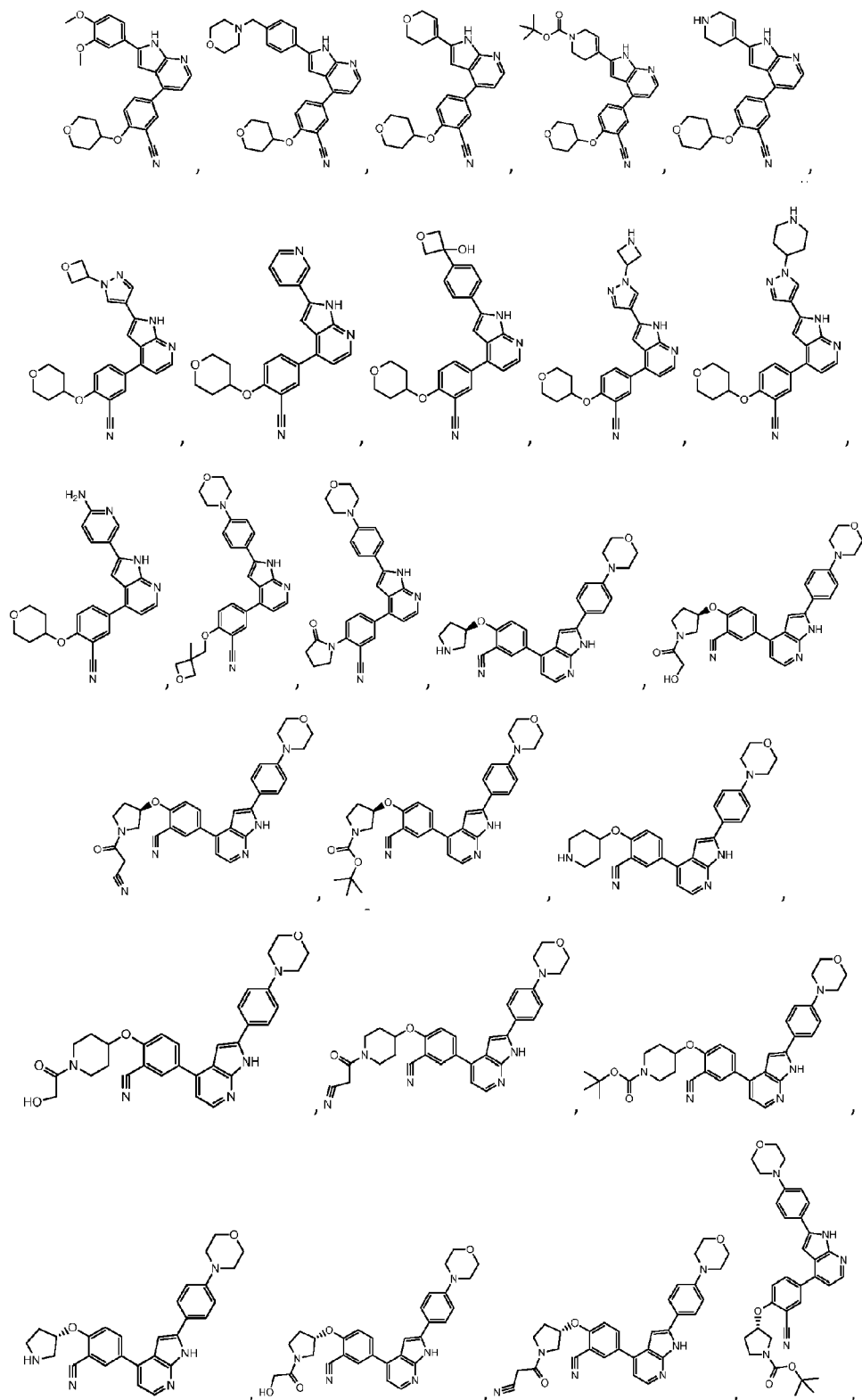
			
Ejemplo 265		58.655	16.247
Ejemplo 266		7.954	8.869
Ejemplo 267		1000	1000
Ejemplo 268		2.254	3.921
Ejemplo 269		47.006	32.665

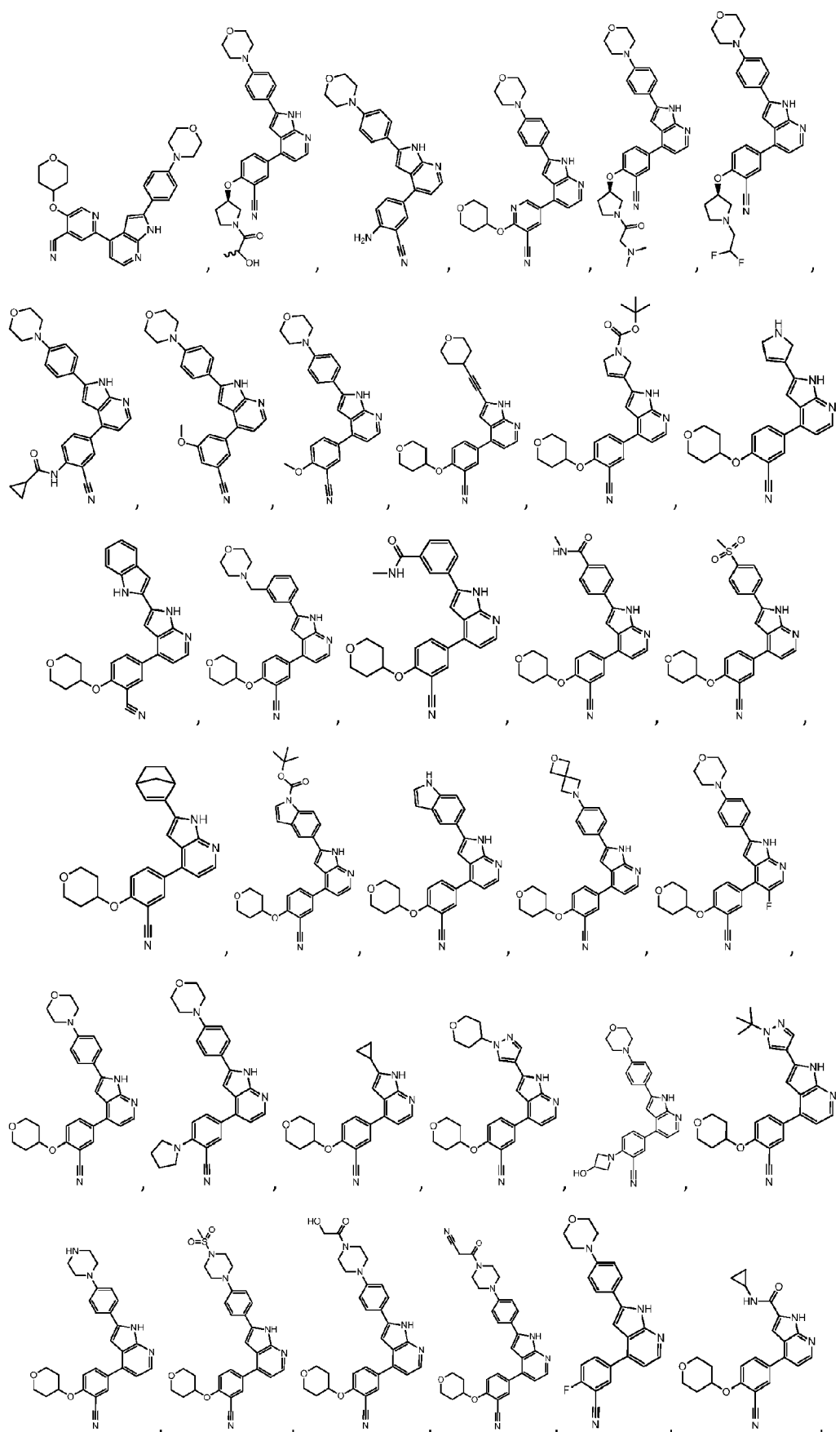
Si bien la descripción anterior describe realizaciones y aspectos específicos, aquellos con experiencia habitual en la técnica apreciarán que se pueden desarrollar diversas modificaciones y alternativas. En consecuencia, las realizaciones y aspectos particulares descritos anteriormente pretenden ser únicamente ilustrativos y no limitar el alcance de la invención, al que se le debe dar toda la amplitud de las reivindicaciones adjuntas.

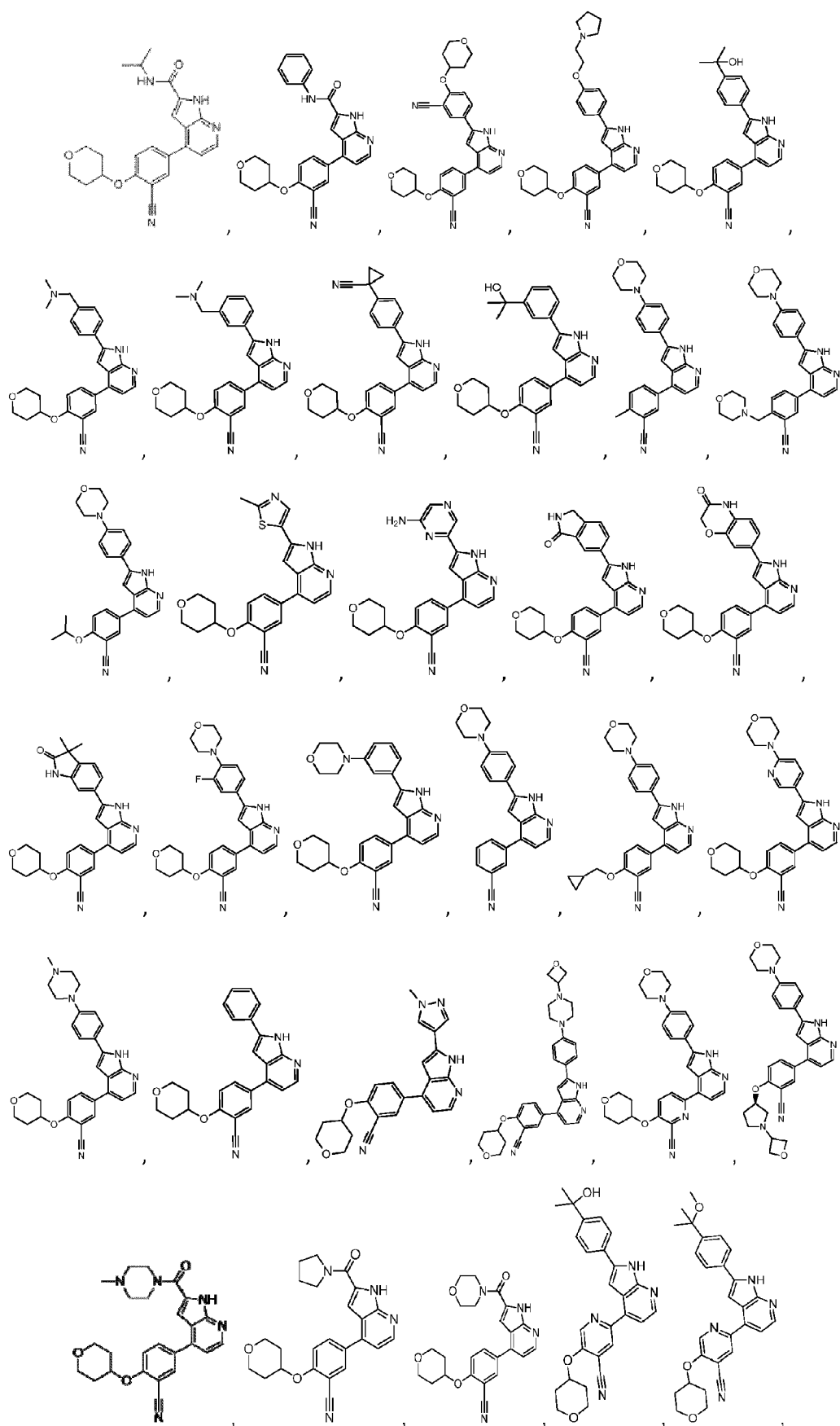
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(I)



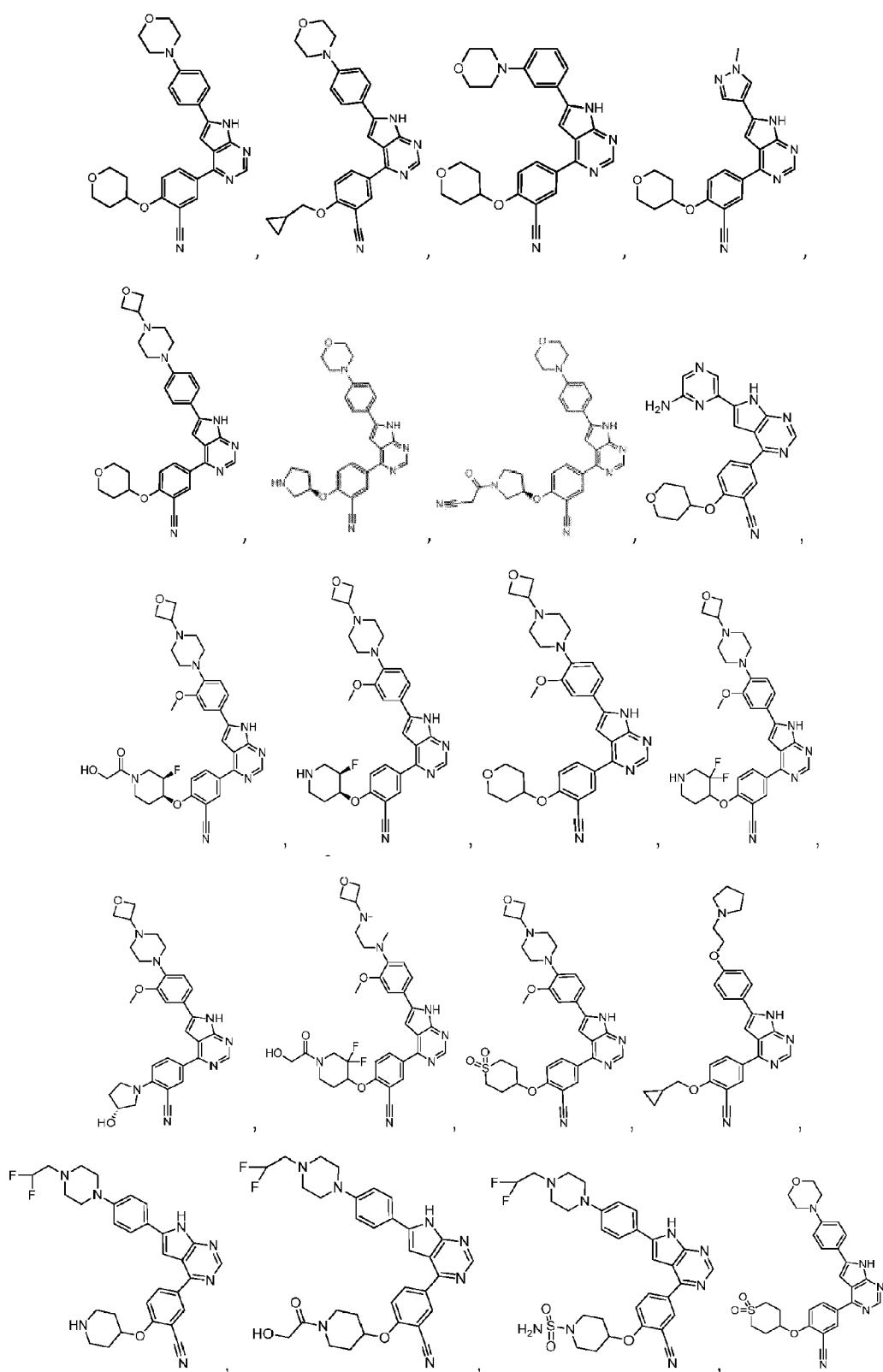


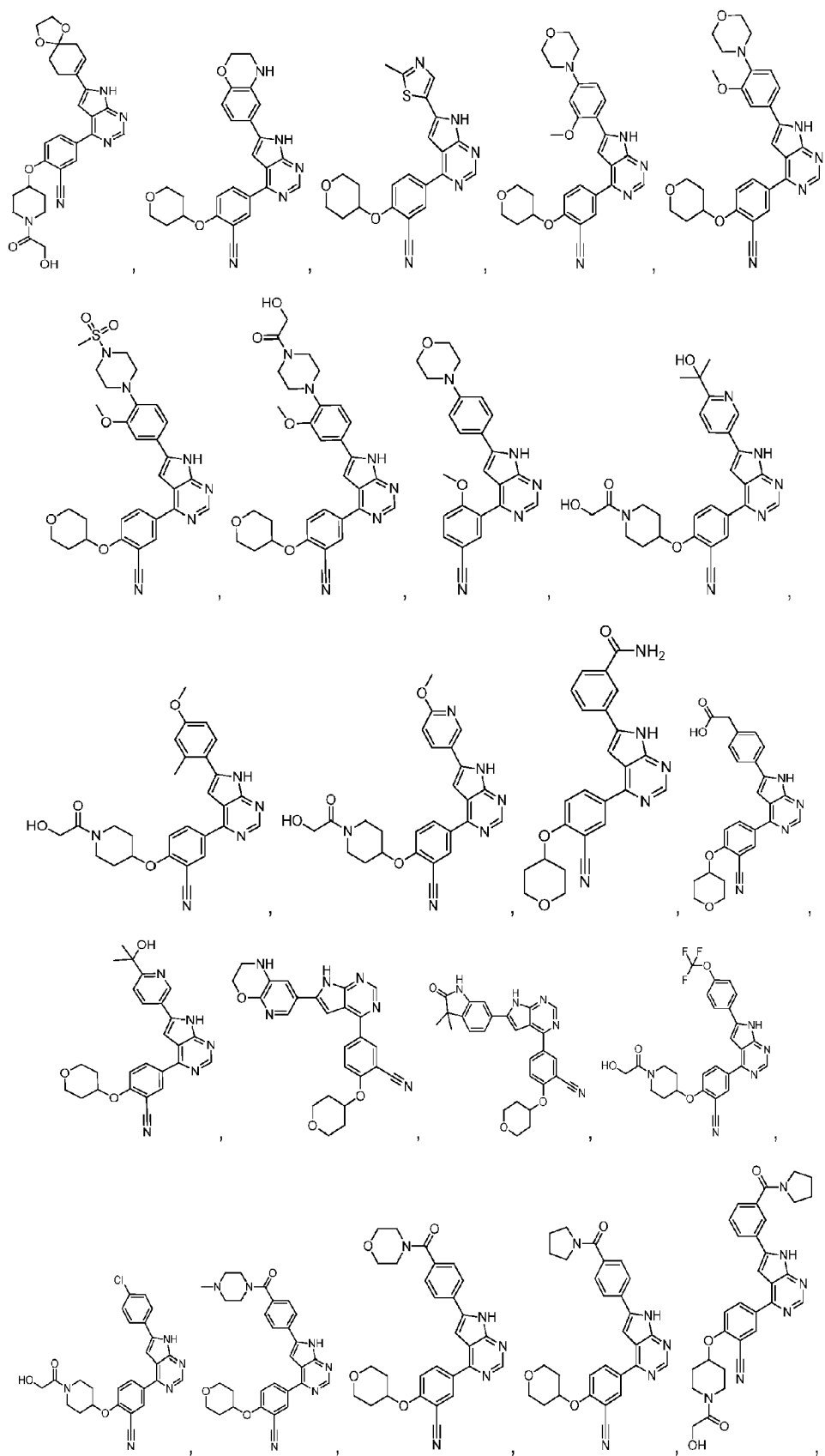


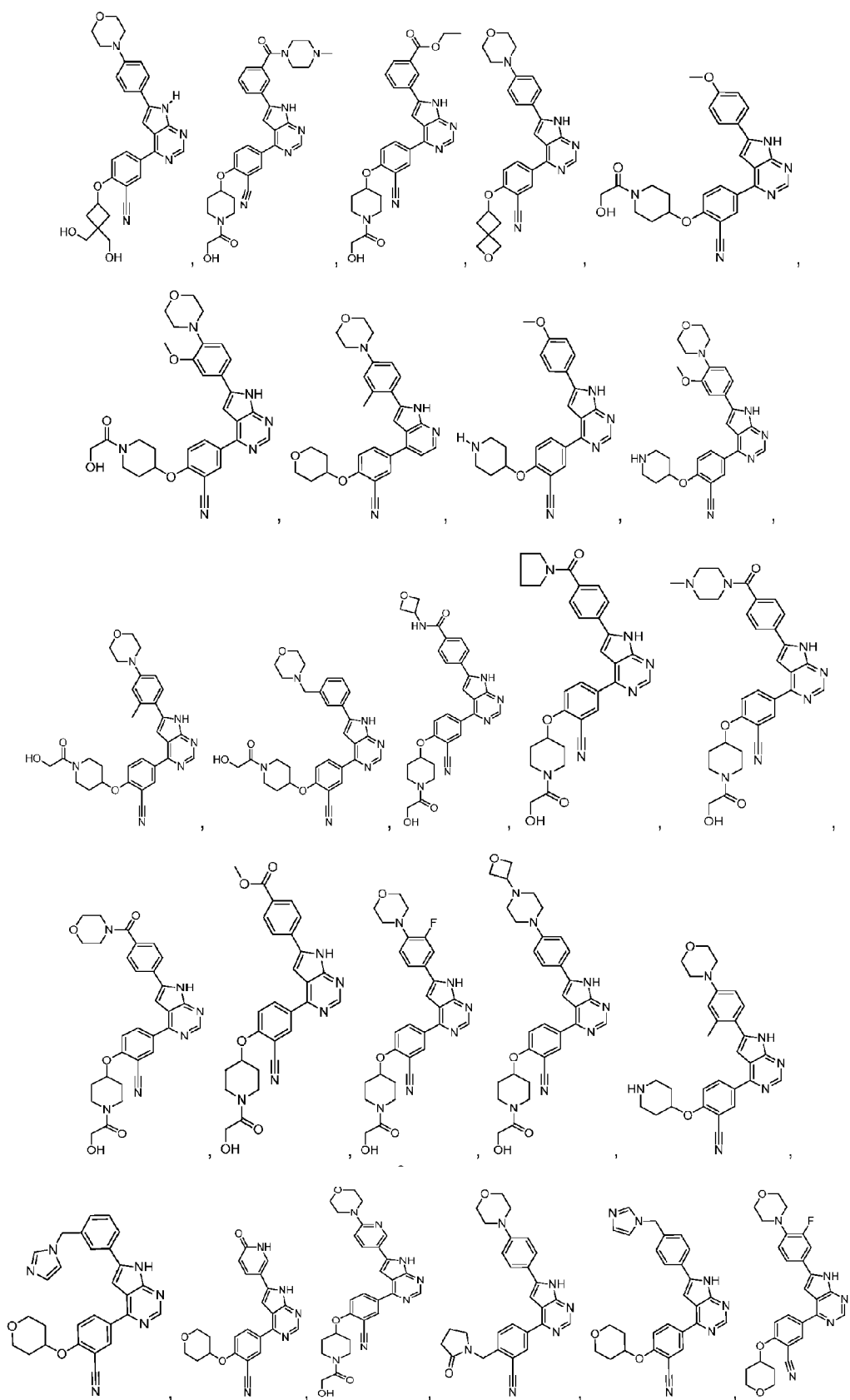


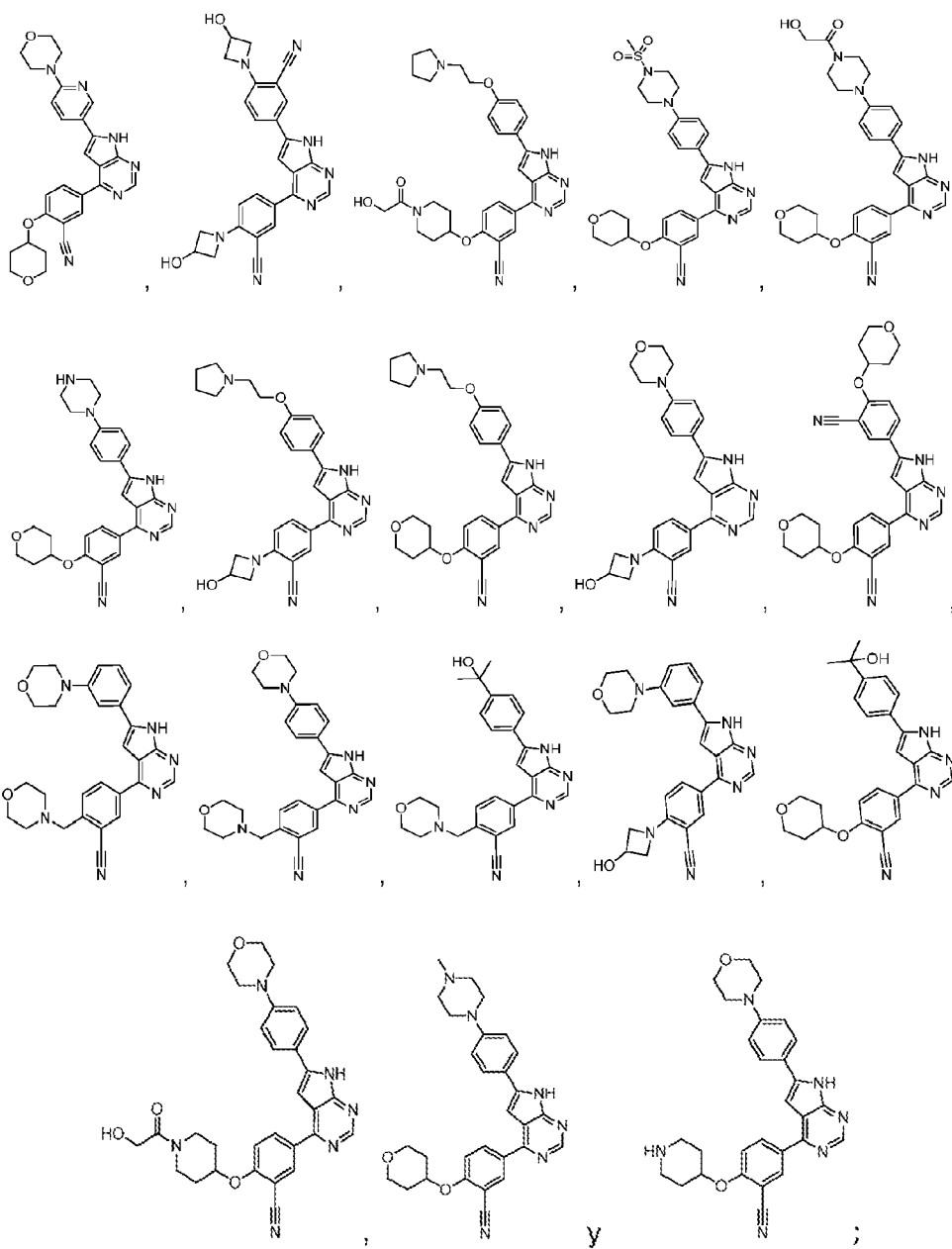
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(II)



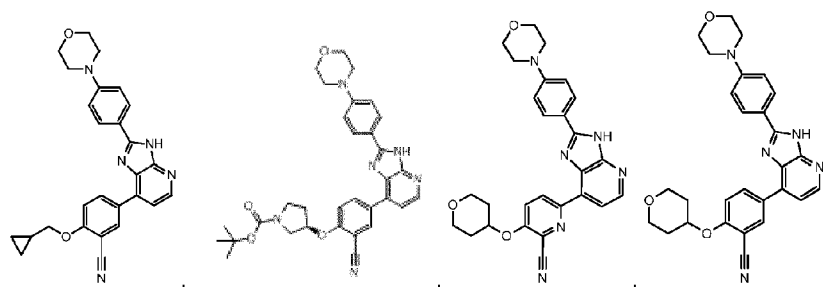


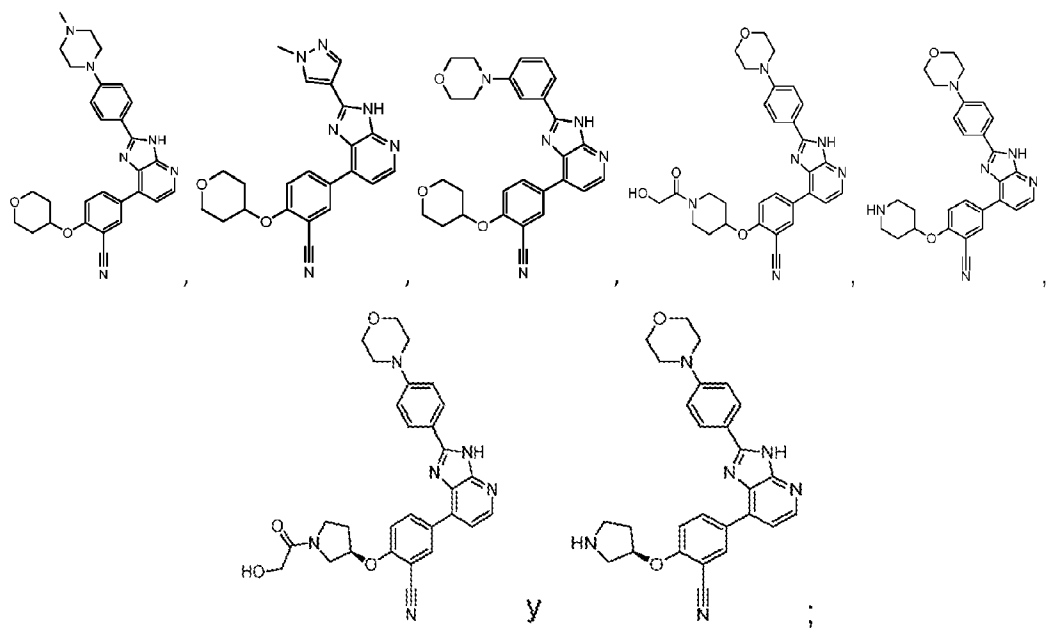




5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

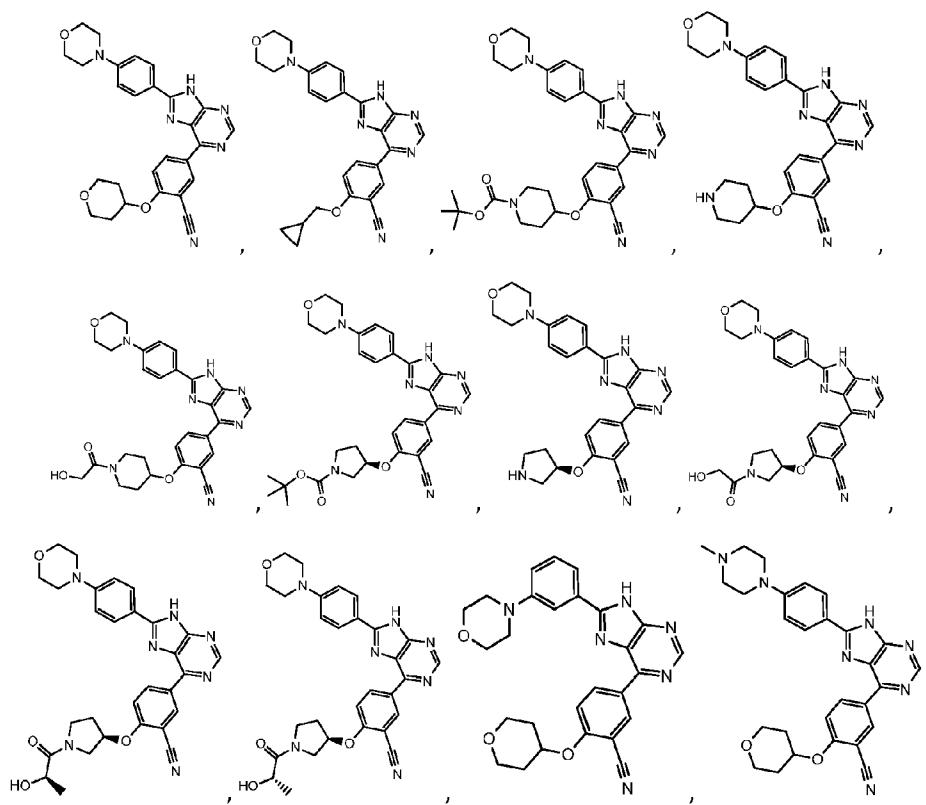
(III)

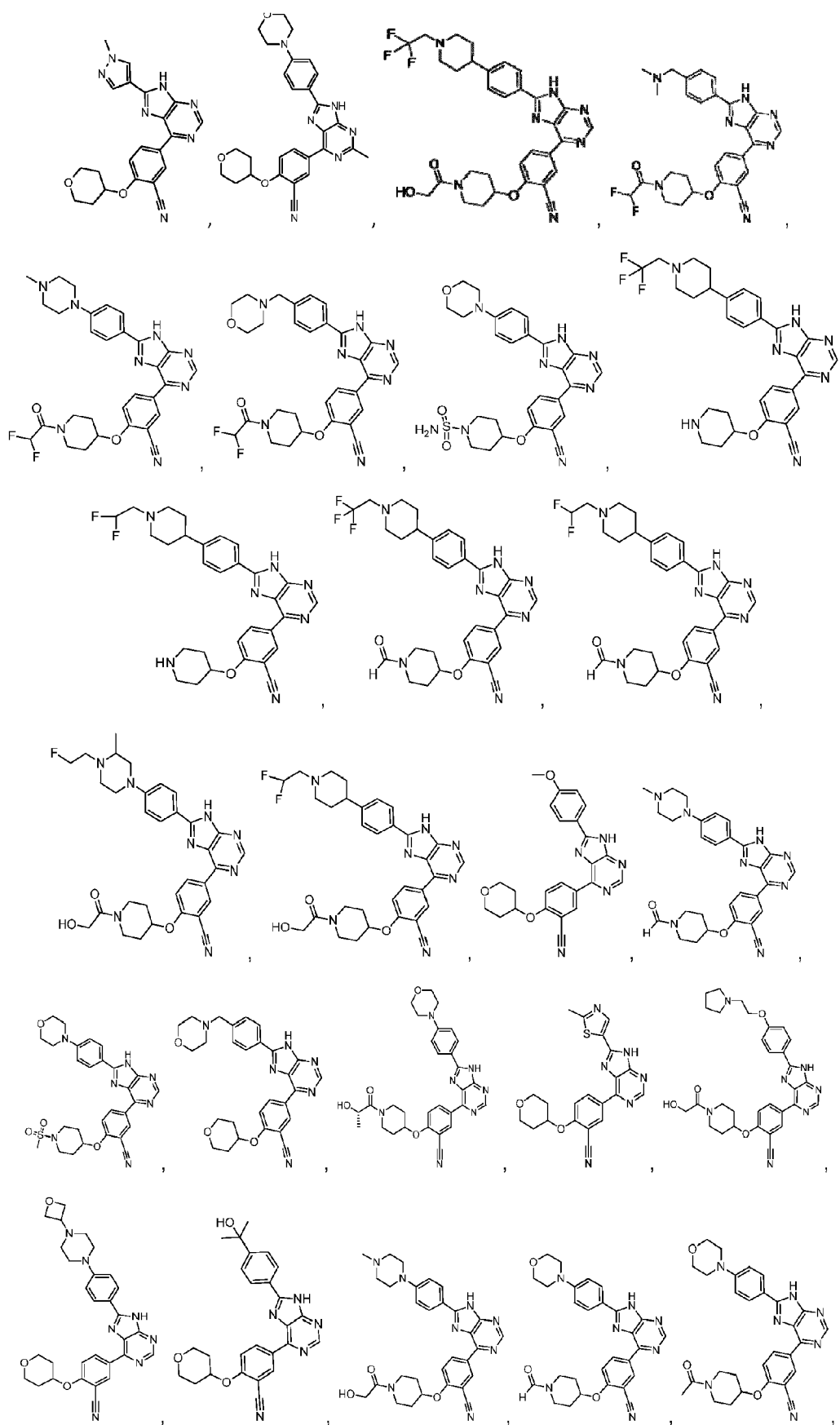


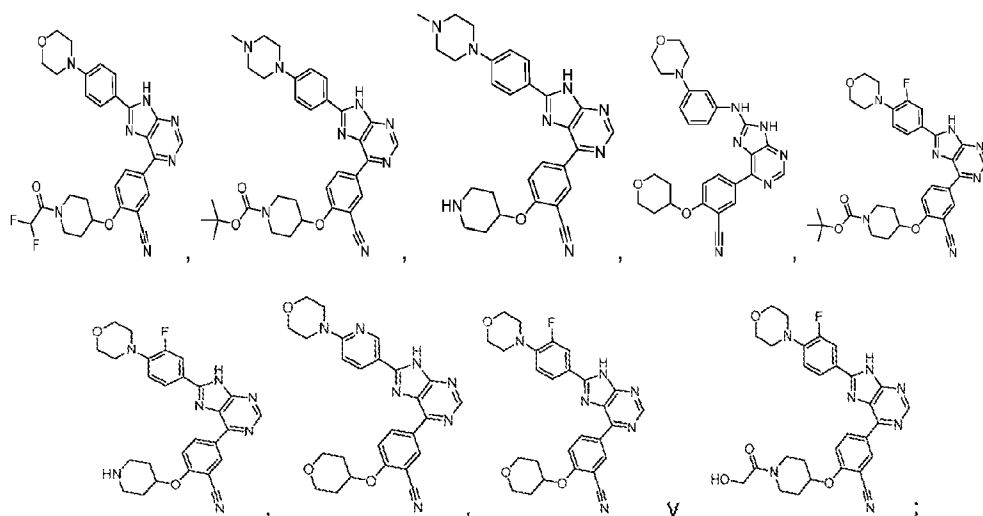


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (IV)

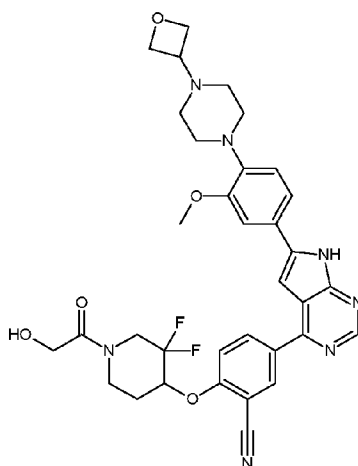






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula:



5

o una mezcla racémica, una forma ópticamente pura, una mezcla intermedia o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en (i) un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la quinasa 1 de unión a TANK (TBK1), en donde la enfermedad preferiblemente es cáncer; (ii) un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la quinasa I-Kappa-B (IKK ϵ), en donde la enfermedad preferiblemente es cáncer; (iii) un método para inhibir la quinasa 1 de unión a TANK (TBK1) en un sujeto; (iv) un
- 15 método para inhibir la quinasa I-Kappa-B (IKK ϵ) en un sujeto, comprendiendo preferiblemente el método según (i) a (iv) administrar al sujeto un agente activo adicional; (v) un método para tratar a un sujeto que padece un cáncer mutante/dependiente de RAS, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, AML y melanoma; (vi) un método para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama o de ovario; (vii) un
- 20 método para tratar a un sujeto que padece cáncer resistente a terapias dirigidas a HER2 y EGFR; o (viii) un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerosis sistémica, diabetes tipo 2, obesidad y esteatosis hepática.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.