

DERIVADOS DEL AZAINDOL Y SU USO COMO INHIBIDORES DE LA ERK– QUINASA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a los derivados del azaindol que son inhibidores de las quinasas ERK (ERK1 y ERK2), al proceso para la preparación de los mismos y a su uso terapéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La proteína ERK pertenece a la vía RAS/RAF/MEK/ERK, que desempeña un papel fundamental en el ciclo celular, la proliferación, el crecimiento y la supervivencia. La vía RAS/RAF/MEK/ERK es activada por factores de crecimiento a través de su receptor tirosina quinasa que permite la activación de la GTPasa RAS. A su vez, RAS activa las proteínas RAF. A continuación, RAF activa MEK, que activa ERK.

15 Por último, esto permite la fosforilación de muchos sustratos que desempeñan funciones clave en el metabolismo, la síntesis de proteínas, la proliferación celular y la supervivencia.

Las mutaciones de RAF conducen específicamente a una sobreactivación de esta vía RAS/RAF/MEK/ERK y son responsables del 7% de todos los cánceres humanos (Davies et al., Nature. 2002; Garnett et al., Cancer Cell. 2004).

20 De hecho, las mutaciones de RAF se observan con frecuencia en melanomas (27–70%), cánceres de tiroides (36–53%), cánceres colorrectales (5–22%) y cánceres de ovario (30%). Del mismo modo, las mutaciones de RAS se producen en casi el 30% de los cánceres y están presentes en los de páncreas (90%), pulmón (35%), colorrectal (45%) e hígado (30%) (Downward, Nat. Rev. Cancer. 2003).

Así pues, las proteínas de la vía RAS/RAF/MEK/ERK representan dianas de interés para el tratamiento del cáncer. De hecho, las empresas farmacéuticas se han centrado en las quinasas ascendentes (RAF, MEK).

30 Sin embargo, las resistencias acaban apareciendo tras el tratamiento actual con inhibidores de RAF y MEK (Lito et al., Nat. Med. 2013; Caunt et al., Nat. Rev. Cancer, 2015).

Además, la mayoría de las resistencias a los inhibidores de MEK o RAF inducen la reactivación de ERK, a través de diferentes mecanismos como la mutación de MEK, la amplificación de B-RAF, la mutación de C-RAF... (Little et al., Oncogene. 2013).

5 Además, la inhibición de RAF o MEK suprime la retroalimentación negativa de ERK que restablece la señalización ascendente y, finalmente, la actividad de ERK (Lito et al., Nat. Med., 2013).

Teniendo en cuenta los fenómenos de resistencia surgidos tras el tratamiento actual con inhibidores de RAF y MEK, es esencial desarrollar nuevas opciones
10 terapéuticas.

Aparte de su papel clave en las enfermedades hiperproliferativas, también se ha descrito que la señalización ERK está implicada en trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington (Cheung et al., Sci. STKE. 2004; Bodai et al., Bioessays., 2012) y en la inflamación, como en la patogénesis de la artritis
15 reumatoide (Thalhamer et al., Rheumatology. 2008).

Así, la presente invención se refiere al desarrollo de inhibidores de ERK para tratar un amplio espectro de enfermedades.

Algunos inhibidores de ERK ya están descritos en la técnica anterior. Así, el documento US 8.697.697 B2 describe derivados de pirazol sustituidos como inhibidores de
20 la actividad de la quinasa ERK2.

También se informa de derivados de pirrolo[2,3-b]pirazina como inhibidores de ERK en la solicitud de patente internacional WO 2014/060395 A1, y de derivados de azaindol como inhibidores de ERK en la solicitud de patente internacional WO 2017/085230 A1.

25 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos eficaces capaces de inhibir selectivamente las quinasas ERK1 y/o ERK2.

La presente invención se dirige precisamente a compuestos novedosos y a su uso como inhibidores de la actividad de las quinasas ERK.

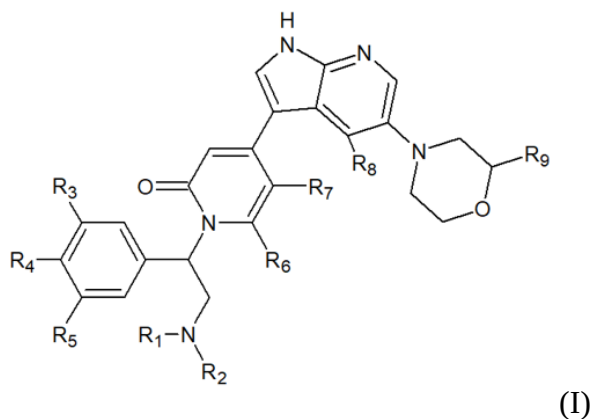
Los compuestos de la presente invención son nuevos derivados de azaindol con
30 al menos una actividad antiproliferativa mejorada.

Los compuestos según la invención también se caracterizan por su baja toxicidad, alta permeabilidad y selectividad en la inhibición de quinasas.

En general, los compuestos según la invención destacan por sus propiedades similares a los fármacos.

Un primer tema de la invención se refiere a los compuestos correspondientes a la fórmula general (I):

5



en donde::

– R₁ representa un grupo alquilo (C₁–C₆);

– R₂ representa un grupo alquilo (C₁–C₆), un grupo cicloalquilo (C₃–C₆), o un grupo alquilo (C₁–C₆) sustituido por uno o más radicales seleccionados de átomos de halógeno, grupo ciano, grupo alcoxi (C₁–C₆) y grupo cicloalquilo (C₃–C₆);

o R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros;

– R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁–C₆), un grupo trifluorometilo o un grupo ciano, en donde dicho alquilo (C₁–C₆) está a su vez opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C₁–C₆);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tras una búsqueda exhaustiva de la estructura cristalina de ERK y pruebas de cribado estructural, los inventores han identificado que estos nuevos derivados de azaindol de la fórmula (I) se dirigen selectivamente a los sitios activos de las quinasas ERK, y actúan como inhibidores eficaces de la actividad de las quinasas ERK, como se demuestra en los siguientes ejemplos.

En el sentido de la presente invención, se entiende por “inhibidor de quinasa” un compuesto que reduce o suprime la actividad de la quinasa diana, en comparación con dicha actividad determinada sin dicho inhibidor.

En el sentido de la invención, el término “prevenir” o “prevención” con respecto a un acontecimiento se refiere a la disminución del riesgo de que se produzca dicho acontecimiento.

Como se verá más adelante, estos compuestos tienen utilidad en el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que la modificación de la actividad de ERK tendría un resultado terapéutico positivo, en particular los cánceres.

Otro objeto se refiere a los procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) para su uso especialmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

Otro objeto se refiere a los compuestos según la invención para su uso como inhibidores de la actividad de las quinasas ERK, en particular para su uso como inhibidores de la actividad de las quinasas ERK1 y/o ERK2.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

En el contexto de la presente invención, se utilizan las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

ATP	adenosina 5'-trifosfato
Brij-35	Polioxietilenglicol dodecil éter
Boc	ter-butiloxycarbonilo
Bs	Brosilo
columna C18	columna C18 en fase inversa
CMC	Carboximetilcelulosa
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMEM	medio Eagle modificado con Dulbecco
DMSO	Dimetilsulfóxido

	°C	grados Celsius
	DCM	Diclorometano
	ee	exceso enantiomérico
	EGTA	ácido Egtázico
5	Eq	Equivalente
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Dietil éter
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
10	FBS	Suero fetal bovino
	g	gramo(s)
	h	hora(s)
	HBSS	solución salina equilibrada de Hanks
	HCl	ácido clorhídrico
15	H ₂ CO ₂	Ácido fórmico
	HEPES	Ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
	hERG	gen relacionado con éter-à-go-go humano
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	Isopropanol
20	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LC/MS	cromatografía líquida/espectrometría de masa
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	M	Mol(es) por litro
25	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	MeTHF	2-Metiltetrahidrofurano
	mg	Miligramo(s)
30	MH ⁺	Ion pseudomolecular (modo de ion positivo en espectrometría de masas)
	MHz	Megahertz
	Ms	Mesilo

	μl	Microlitro(s)
	ml	Mililitro(s)
	mmol	Milimol(es)
	mol	Mol(es)
5	Na_2CO_3	carbonato de sodio
	NaHCO_3	hidrogenocarbonato de sodio
	NaH_2PO_2	hipofosfito de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	Na_2SO_4	sulfato de sodio
10	NH_4Cl	cloruro de amonio
	Ni Raney	níquel Raney
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Ns	Nosilo
	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
15	PG	grupo protector
	RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	RuPhos Pd G2	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
	SDS	dodecilsulfato de sodio
20	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	tBuONa	ter-butóxido de sodio
	TEA	Trietilamina
	Tf	Triflilo
	THF	Tetrahidrofurano
25	TIPS	Triisopropilsililo
	TMS	Trimetilsililo
	Ts	Tosilo

En el contexto de la presente invención, se aplican las siguientes definiciones:

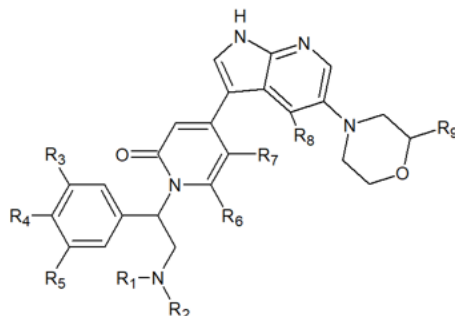
- 30
- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo. Los átomos de halógeno pueden elegirse más particularmente entre átomos de cloro y flúor.

- C_t-C_z : una cadena a base de carbono que puede contener de t a z átomos de carbono en la que t y z pueden tomar valores de 1 a 10; por ejemplo, C_1-C_3 es una cadena a base de carbono que puede contener de 1 a 3 átomos de carbono.
- 5 - un alquilo: grupo alifático saturado lineal o ramificado, en particular de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos cabe citar el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el butilo, el isobutilo, el ter-butilo, el pentilo, etc.
- un alcoxi: un radical $-O-$ alquilo en donde el grupo alquilo es como se ha definido con anterioridad.
- 10 - un grupo ciano: un radical $-C\equiv N$.
- un grupo trifluorometilo: un radical $-CF_3$.
- un grupo cicloalquilo: un anillo no aromático mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo que pueden mencionarse son el
- 15 ciclopropano, el ciclobutano, el ciclopentano, el ciclopenteno, el ciclohexano o el ciclohexeno.
- grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros: anillo monocíclico saturado que contiene al menos un heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclicos de 3 a 6 miembros que pueden mencionarse son aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo,
- 20 piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo.

Otras características, propiedades y ventajas de la invención surgirán más claramente de la descripción y los ejemplos que siguen.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

Como se ha mencionado con anterioridad, los compuestos según la invención corresponden a la fórmula general (I):



(I)

5 en donde::

– R₁ representa un grupo alquilo (C₁–C₆);

– R₂ representa un grupo alquilo (C₁–C₆), un grupo cicloalquilo (C₃–C₆), o un grupo alquilo (C₁–C₆) sustituido por uno o más radicales seleccionados de átomos de halógeno, grupo ciano, grupo alcoxi (C₁–C₆) y grupo cicloalquilo (C₃–C₆);

10 o R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros;

– R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁–C₆), un grupo trifluorometilo o un grupo ciano, en donde dicho alquilo (C₁–C₆) está a su vez opcionalmente sustituido con un

15 grupo alcoxi (C₁–C₆);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, 20 incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

De acuerdo con una forma de realización preferida, el carbono asimétrico que lleva el grupo –CH₂NR₁R₂ de los compuestos de la fórmula (I) es de configuración S.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir en forma de bases libres o de sales de adición ácida. Estas sales pueden prepararse con ácidos 25 farmacéuticamente aceptables, pero también forman parte de la invención las sales de otros ácidos que sean útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o solvatos, es decir, en forma de asociaciones o combinaciones con una o más moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

5 De acuerdo con una forma de realización, R_1 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, en particular R_1 representa un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, y preferentemente R_1 representa un grupo metilo o un grupo etilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_1 representa un grupo metilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6).

De acuerdo con una forma de realización, R_2 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, en particular R_2 representa un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, y preferentemente R_2 representa un grupo metilo o un grupo etilo.

Preferentemente, R_2 representa un grupo metilo.

De acuerdo con otra forma de realización, R_2 representa un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), y preferentemente un grupo ciclopropilo.

De acuerdo con otra forma de realización, R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido por uno o más radicales seleccionados de átomos de halógeno, grupo ciano, grupo alcoxi (C_1-C_6) y grupo cicloalquilo (C_3-C_6).

Preferentemente, R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), en particular un grupo metilo o un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, $-CH_2-CF_2$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ o $-CH_2$ -ciclopropilo.

De acuerdo con otra forma de realización, R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo aziridinilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, tanto R_1 como R_2 representan un grupo metilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo trifluorometilo o un grupo ciano, en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C_1-C_6).

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), en particular un grupo metilo o un grupo etilo, un grupo $-CH_2-O-CH_3$, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano.

En particular, R_3 representa un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Preferentemente, R_3 representa un átomo de cloro o un átomo de flúor.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_3 representa un átomo de cloro.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R_3 representa un átomo de flúor.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Más particularmente, R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

Preferentemente, R_4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_4 representa un átomo de cloro.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R_4 representa un átomo de flúor.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R_4 representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Más particularmente, R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R_5 representa un átomo de cloro.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R_5 representa un átomo de flúor.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₅ representa un átomo de yodo.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₅ representa un átomo de hidrógeno.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida, al menos uno de R₃, R₄ y R₅ no representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, al menos uno de R₃, R₄ y R₅ es un átomo de halógeno, y los otros dos representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

10 De acuerdo con una forma de realización preferida, uno de R₃, R₄ y R₅ representa un átomo de cloro, y los otros dos representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, al menos uno de R₃, R₄ y R₅ es un átomo de flúor, y los otros dos representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

15 De acuerdo con una forma de realización preferida, dos de R₃, R₄ y R₅ representan un átomo de cloro, y el otro representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁–C₆).

20 Más particularmente, R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R₆ representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₆ representa un grupo alquilo (C₁–C₆), en particular un grupo metilo o un grupo etilo, y preferentemente un grupo metilo.

25 De acuerdo con una forma de realización preferida, R₇ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Más particularmente, R₇ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

30 De acuerdo con una forma de realización preferida, R₇ representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₇ representa un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y preferentemente un átomo de flúor.

De acuerdo con una forma de realización preferida, tanto R₆ como R₇ representan un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R₈ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Más particularmente, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R₈ representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₈ representa un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y preferentemente un átomo de flúor.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo.

Más particularmente, R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, R₉ representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₉ representa un grupo trifluorometilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, todos los R₆, R₇, R₈ y R₉ representan un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, tanto R₁ como R₂ representan un grupo metilo, y todos R₆, R₇, R₈ y R₉ representan un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, tanto R₁ como R₂ representan un grupo metilo, todos R₆, R₇, R₈ y R₉ representan un átomo de hidrógeno, y R₃ representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro.

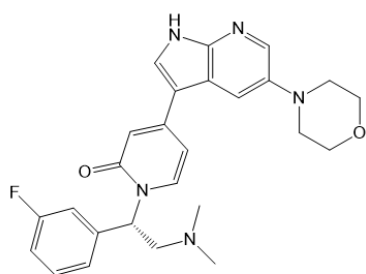
De acuerdo con otra forma de realización preferida, tanto R₁ como R₂ representan un grupo metilo, todos R₆, R₇, R₈ y R₉ representan un átomo de hidrógeno, R₃

representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, y R_4 y R_5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

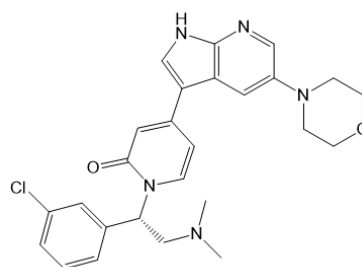
De acuerdo con otra forma de realización preferida, tanto R_1 como R_2 representan un grupo metilo, todos R_6 , R_7 , R_8 y R_9 representan un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, R_4 y R_5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y el carbono asimétrico que lleva el grupo $-CH_2NR_1R_2$ es de configuración S.

Es evidente que las características de las formas de realización mencionadas pueden combinarse entre sí, a menos que se indique específicamente lo contrario.

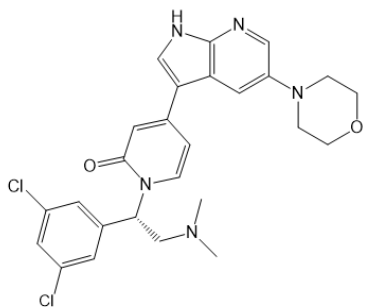
Entre los compuestos de la fórmula (I) la mención puede ser hecha especialmente de los compuestos siguientes:



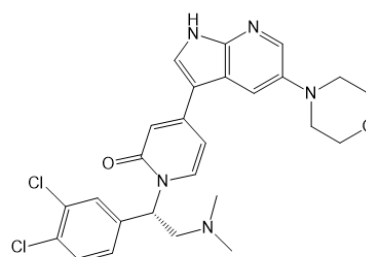
(1)



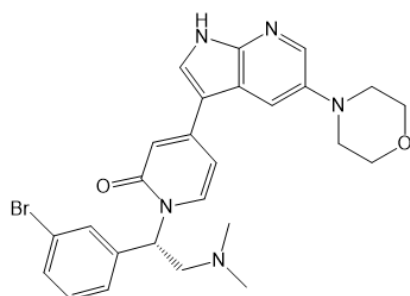
(2)



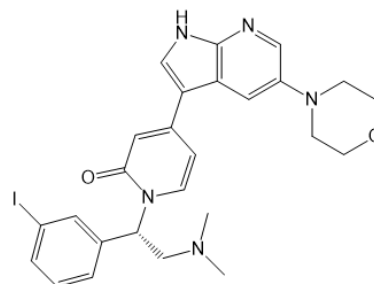
(3)



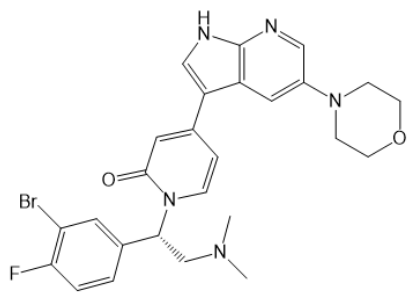
(4)



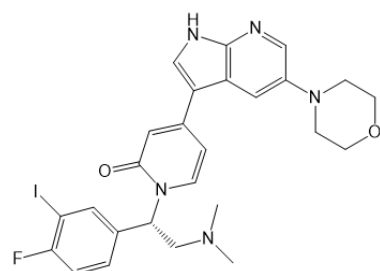
(5)



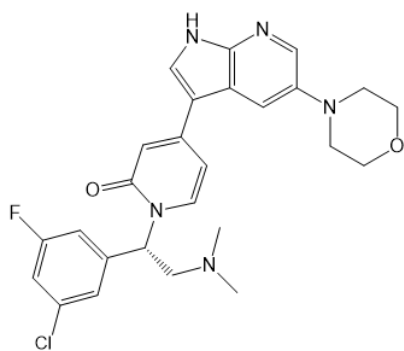
(6)



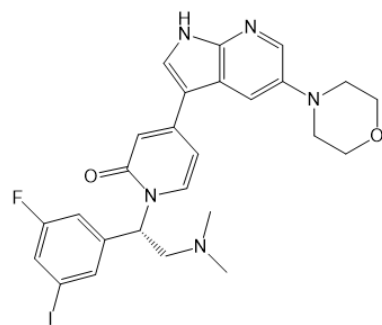
(7)



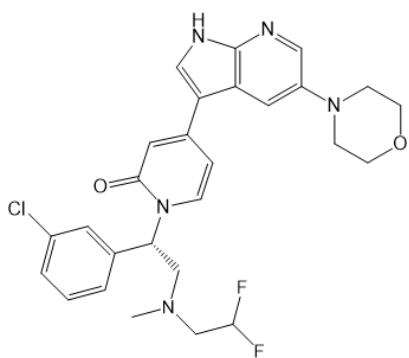
(8)



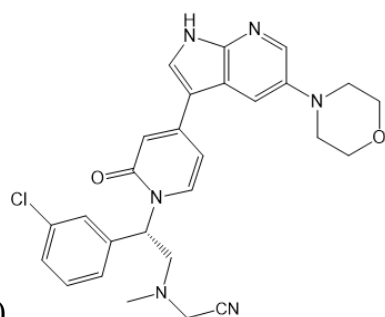
(9)



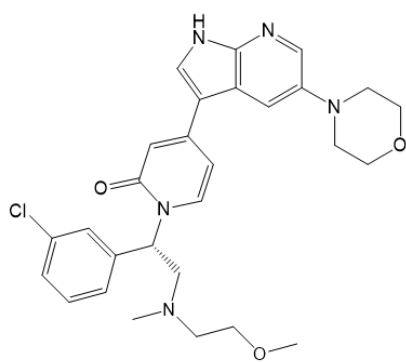
(10)



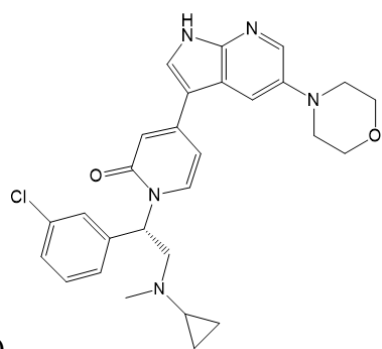
(11)



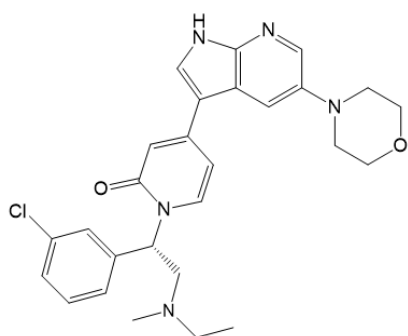
(12)



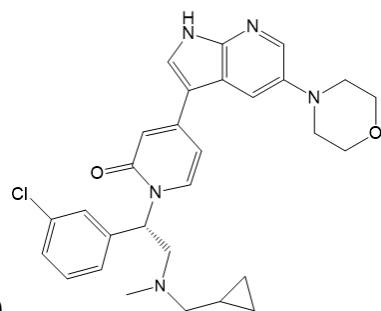
(13)



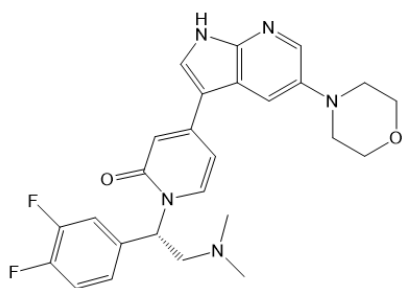
(14)



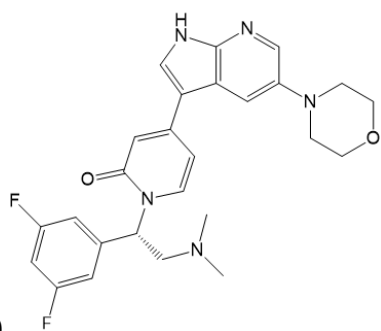
(15)



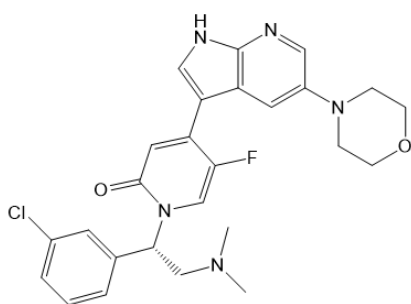
(16)



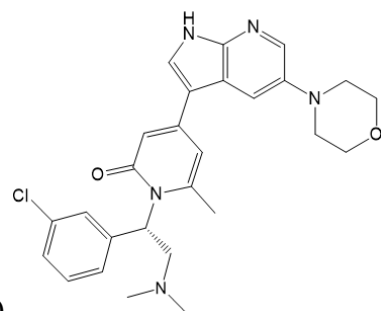
(17)



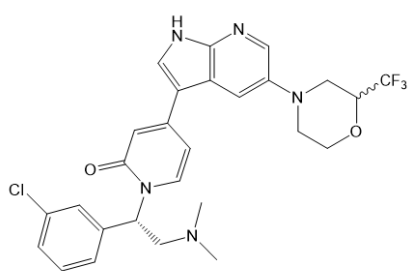
(18)



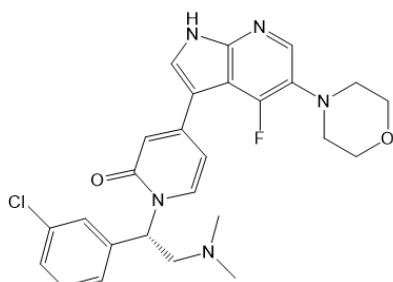
(19)



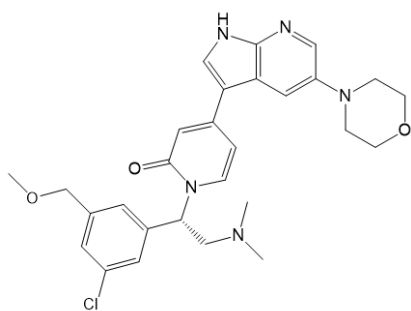
(20)



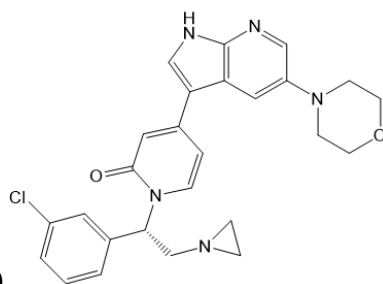
(21)



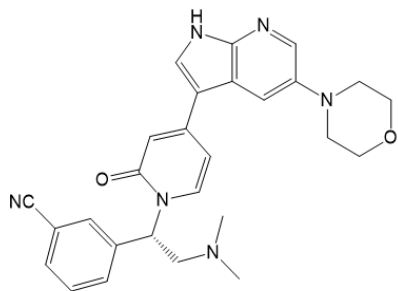
(22)



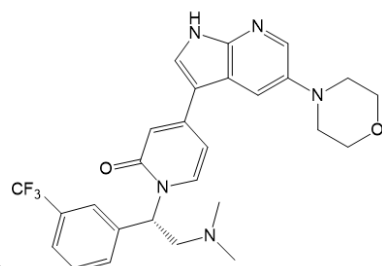
(23)



(24)



(25)

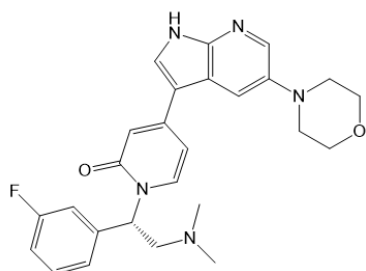


(26)

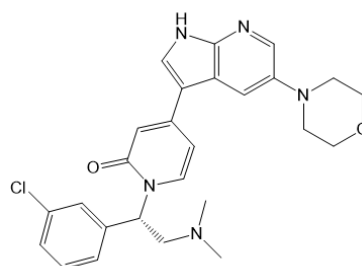
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, entre los compuestos de la fórmula (I) pueden mencionarse

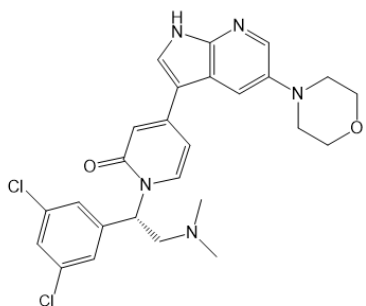
5 especialmente los siguientes compuestos:



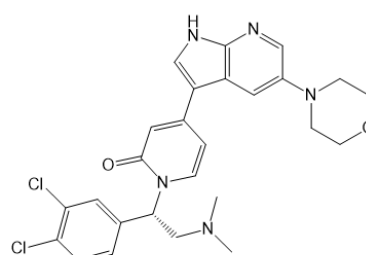
(1)



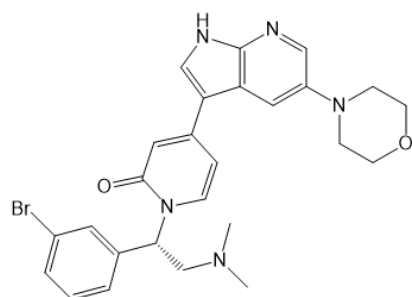
(2)



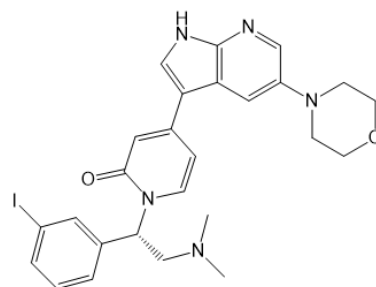
(3)



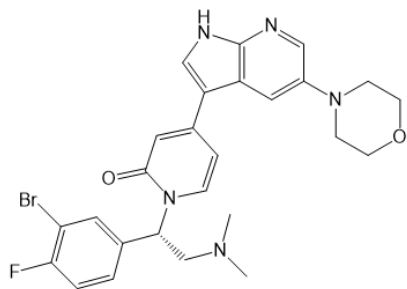
(4)



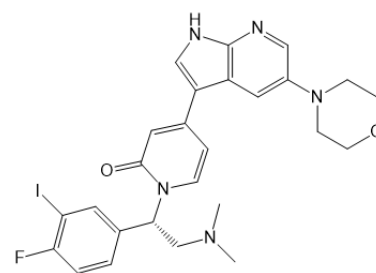
(5)



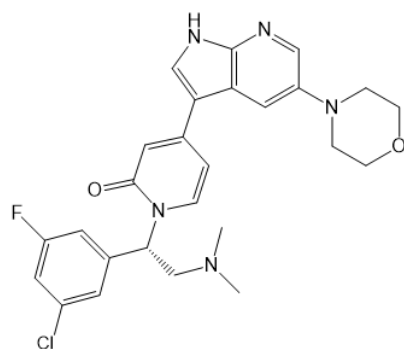
(6)



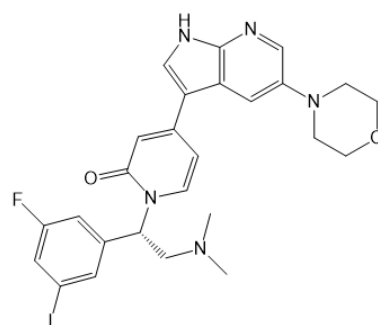
(7)



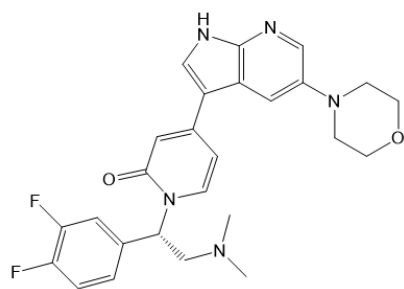
(8)



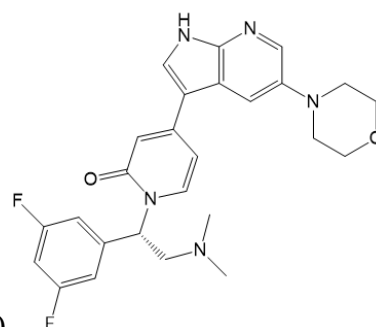
(9)



(10)



(17)



(18)

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

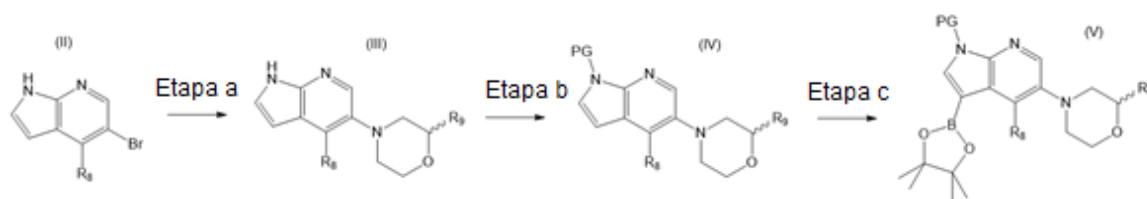
PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención se pueden preparar según métodos bien
10 conocidos por el artesano experto, según lo ilustrado en ejemplos que siguen.

De acuerdo con una primera forma de realización, la síntesis de intermediarios sintéticos de compuestos de la invención presente puede ser cumplida según los Esquemas 1 y 2 abajo.

Más precisamente, los intermedios sintéticos de la fórmula (V) pueden prepararse según el Esquema 1, en donde R_8 y R_9 son como se han definido con anterioridad en la fórmula (I) y PG es un grupo protector como se define a continuación.

Esquema 1



Los derivados de 5-morfolino-7-azaindol de la fórmula (III), como se muestra en el esquema 1, se obtienen a partir de compuestos de la fórmula (II) disponibles comercialmente, llevando a cabo una reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig, con una base como LiHMDS, un catalizador como RuPhos y un ligando RuPhos como RuPhos Pd G2 (Etapa a). También pueden utilizarse otros ligandos de RuPhos, como RuPhos Pd G3 o RuPhos Pd G4, para obtener compuestos de la fórmula (III). Esta reacción se lleva a cabo generalmente en disolvente anhidro tal como THF y a una temperatura de 60–70 °C.

A continuación, los compuestos de la fórmula (IV) se obtienen realizando una protección de la fracción pirrolídica del núcleo de 7-azaindol con un grupo protector, como Ts u otro grupo sulfonilo, y utilizando una base, como NaH o K_2CO_3 , en un disolvente anhidro, como DMF, DCM o THF (Etapa b). Esta reacción también podría realizarse con otro grupo protector, como Boc, trimetilsililetoximetilo, TMS o TIPS.

Por último, los compuestos de la fórmula (V) se obtienen por biorilación selectiva del núcleo de azaindol en posición 3 (Etapa c), utilizando (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I), en presencia de un ligando, tal como 4,4'-di-ter-butilbifenilo, y una fuente de boro, tal como bis(pinacolato)diboro. Esta reacción se realiza generalmente en metil-THF a reflujo durante 30 min a varias horas bajo argón.

Así, la presente invención también se refiere a un proceso para preparar compuestos de la fórmula general (V) en los que R_8 y R_9 son como se definen en la

fórmula (I) y PG es un grupo protector como se define a continuación, en donde los siguientes pasos se llevan a cabo en este orden, partiendo de compuestos de la fórmula (II):

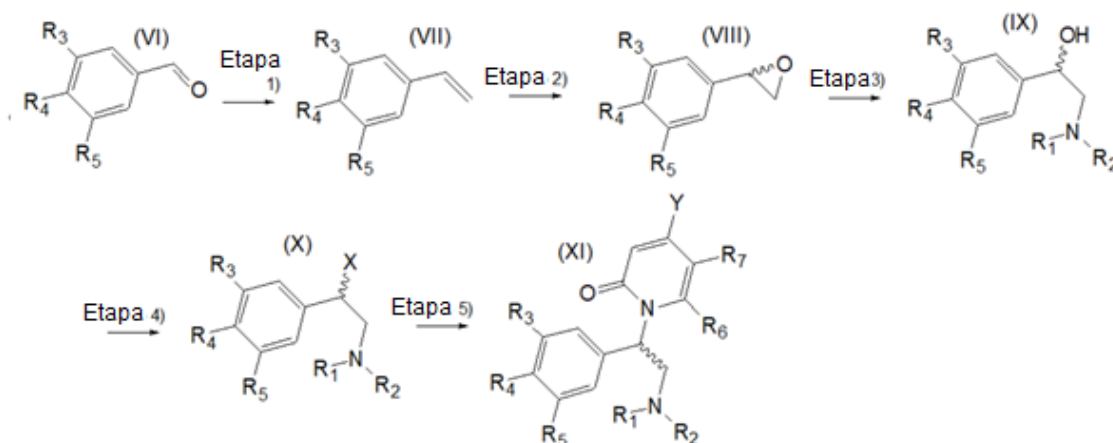
a) una reacción de acoplamiento de Buchwald–Hartwig para obtener 5–morfolino–7–azaindoles de la fórmula (III),

5 b) una protección del pirrolil moitey del núcleo de 7–azindole para obtener compuestos de la fórmula (IV),

c) una biorilación selectiva del núcleo de azaindol en posición 3 para obtener finalmente compuestos de la fórmula (V).

10 Los intermediarios sintéticos de la fórmula (XI) pueden prepararse según el Esquema 2, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se han definido con anterioridad, X es Cl, Br u OMs, e Y es un átomo de halógeno como se define a continuación.

Esquema 2



15 Los compuestos de la fórmula (VII) se obtienen por olefinación directa de aldehídos de la fórmula (VI) disponibles en el mercado. La reacción se realiza generalmente con bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base como NaH, y en un disolvente anhidro como Et_2O , DCM o THF (Etapa 1).

20 A continuación, los alquenos de la fórmula (VII) se convierten en los correspondientes epóxidos de la fórmula (VIII) utilizando normalmente la pareja NBS/ $AcOH$ a $0\text{ }^{\circ}C$ seguida de una solución de NaOH (Etapa 2). La formación de epóxidos también puede realizarse con otros reactivos como peróxidos o NaOCl.

La apertura selectiva de epóxido de los compuestos de la fórmula (VIII) se lleva a cabo entonces con aminas disustituidas HNR_1R_2 disponibles comercialmente (Etapa

3). La reacción se realiza preferentemente en EtOH 96% a temperatura ambiente durante 24h para obtener la mejor regioselectividad, pero también podría realizarse en una mezcla EtOH/agua, y/o calentando durante unas horas.

5 A continuación, los derivados bencilalcohólicos de la fórmula (IX) se convierten en los correspondientes cloruros de bencilo o derivados mesilados de la fórmula (X) utilizando MsCl a 0 °C en un disolvente anhidro como DCM (Etapa 4). Los benzilbromuros de la fórmula (X) también podrían prepararse con bromuro de tionilo en lugar de MsCl en DCM a 0 °C.

10 Los compuestos de la fórmula (XI) se obtienen finalmente por sustitución del halógeno o de la fracción OMs, utilizando 4-halogenopiridin-2-onas disponibles comercialmente en presencia de una base como K₂CO₃ o Na₂CO₃, en DMF o DMA. La reacción también podría realizarse en otro disolvente como THF, Et₂O, DCM o acetona y con otras bases como NaOH o tBuOK, pero podría observarse una mayor presencia de formación de subproductos O-alquilados (Etapa 5).

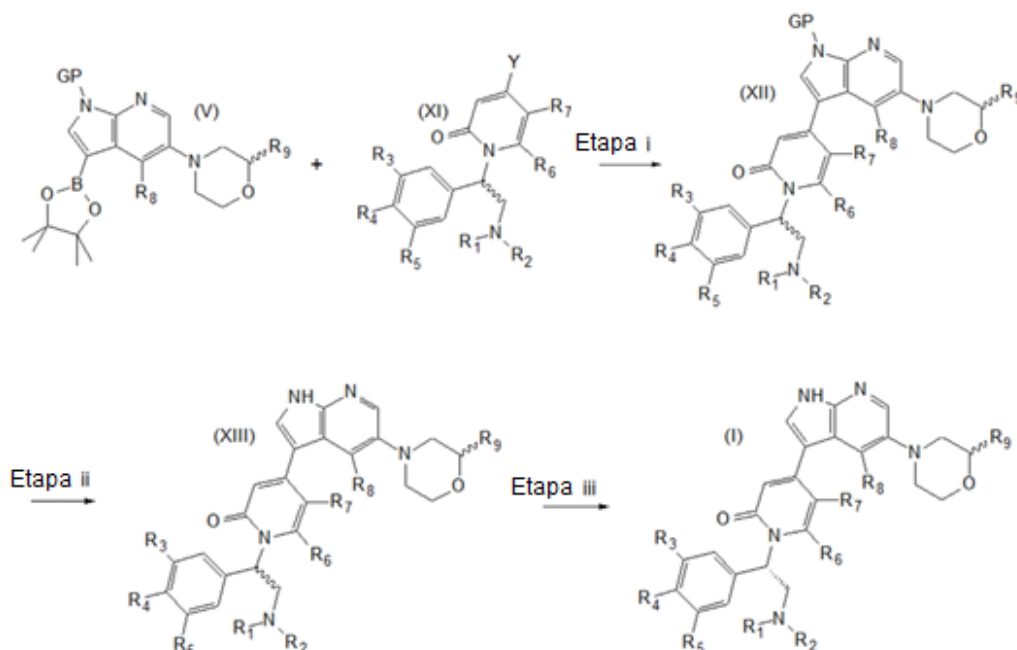
15 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar compuestos de la fórmula general (XI) en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la fórmula (I), e Y es un átomo de halógeno como se define a continuación, en donde los siguientes pasos se llevan a cabo en este orden, partiendo de compuestos de la fórmula (VI) disponibles comercialmente:

- 20 1) una olefinación de los aldehídos para dar los correspondientes alquenos de la fórmula (VII),
- 2) una epoxidación de las olefinas para obtener los compuestos de la fórmula (VIII),
- 25 3) una apertura de anillo regioselectiva para conducir a los bencilalcoholes de la fórmula (IX),
- 4) una conversión de los alcoholes en sus correspondientes derivados halogenados o mesilados para dar compuestos de la fórmula (X), seguida directamente de
- 30 5) una N-alquilación de 4-halogenopiridin-2-onas comercialmente disponibles para dar finalmente los compuestos de la fórmula (XI).

Por último, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 3, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se definen con

anterioridad en la fórmula (I), Y es un átomo de halógeno como se define a continuación, y PG es un grupo protector como se define a continuación.

Esquema 3



5

Los compuestos de la fórmula (XII) se preparan acoplando intermedios sintéticos de la fórmula (V) y (XI) descritos previamente en los esquemas 1 y 2 (Etapa i). La reacción de acoplamiento de Suzuki se realiza típicamente en presencia de una base como K_2CO_3 o Na_2CO_3 (en polvo o en solución acuosa), un catalizador de paladio II tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio en MeCN, a una temperatura comprendida entre 60 °C y 110 °C. Se pueden utilizar otras condiciones para este paso, por ejemplo, otros disolventes. Pueden utilizarse otras condiciones para esta etapa, por ejemplo otros disolventes, como 1,4-dioxano, DMSO, 1,2-dimetoxietano, EtOH o DMF, otros catalizadores, como cloruro de paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, u otras bases, como NaOH o Cs_2CO_3 .

15

A continuación, los compuestos de la fórmula (XII) se desprotegen para dar los derivados de azaindol de la fórmula (XIII) utilizando NaOH en DMSO a temperatura ambiente o solución de Na_2CO_3 a 110 °C (Etapa ii). Este paso también podría realizarse con otras condiciones como TBAF en THF a 66 °C, o MeONa en MeOH a temperatura ambiente.

20

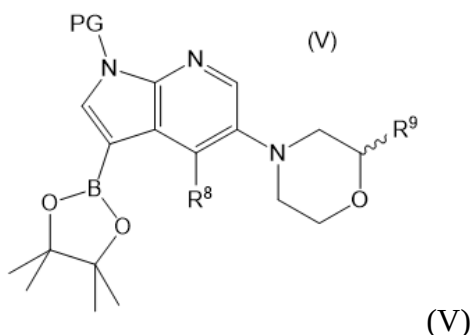
Los compuestos de la fórmula (I) se obtienen finalmente por separación quiral del racemato de la fórmula (XIII) (Etapa iii), normalmente utilizando un Daicel chiralflash IG. Los (–,R)–enantiómeros se eluyen primero, seguidos de los (+,S)–enantiómeros.

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar
5 compuestos de la fórmula general (I), en donde los siguientes pasos se llevan a cabo en este orden, partiendo de intermedios sintéticos de la fórmula (V) y (XI):

- i. una reacción de acoplamiento de Suzuki realizada a una temperatura comprendida entre 60 °C y 110 °C, para dar compuestos de la fórmula (XII),
- 10 ii. una desprotección de los grupos protectores para dar azaindoles de la fórmula (XIII),
- iii. una separación de los racematos mediante cromatografía quiral.

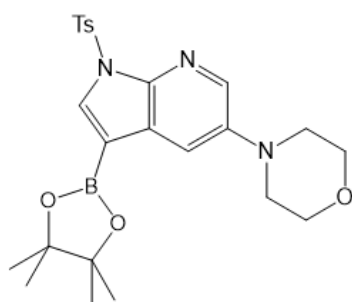
INTERMEDIOS SINTÉTICOS

15 La presente invención también se refiere a intermedios sintéticos de la fórmula (V):



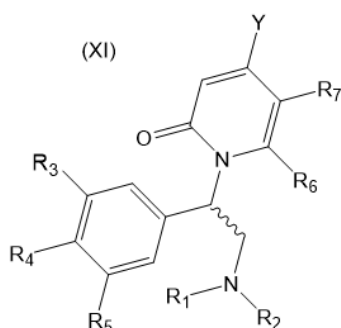
en donde R₈ y R₉ son los definidos en la fórmula (I) y PG es un grupo protector seleccionado de –Tosilo, –Mesilo, –Brosilo, –Nosilo, –Trifilo, –tert–butiloxycarbonilo, –
20 trimetilsililetoximetilo, –Trimetilsililo, –Triisopropilsililo, preferentemente un grupo –Tosilo.

Entre los compuestos de la fórmula (V) puede mencionarse especialmente el siguiente compuesto (Va):



(Va)

La presente invención también se refiere a intermedios sintéticos de la fórmula (XI):



(XI)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la fórmula (I), e Y es un átomo de halógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, al menos uno de R_3 , R_4 y R_5 es un átomo de halógeno, y los otros dos representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, uno de R_3 , R_4 y R_5 representa un átomo de cloro, y los otros dos representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

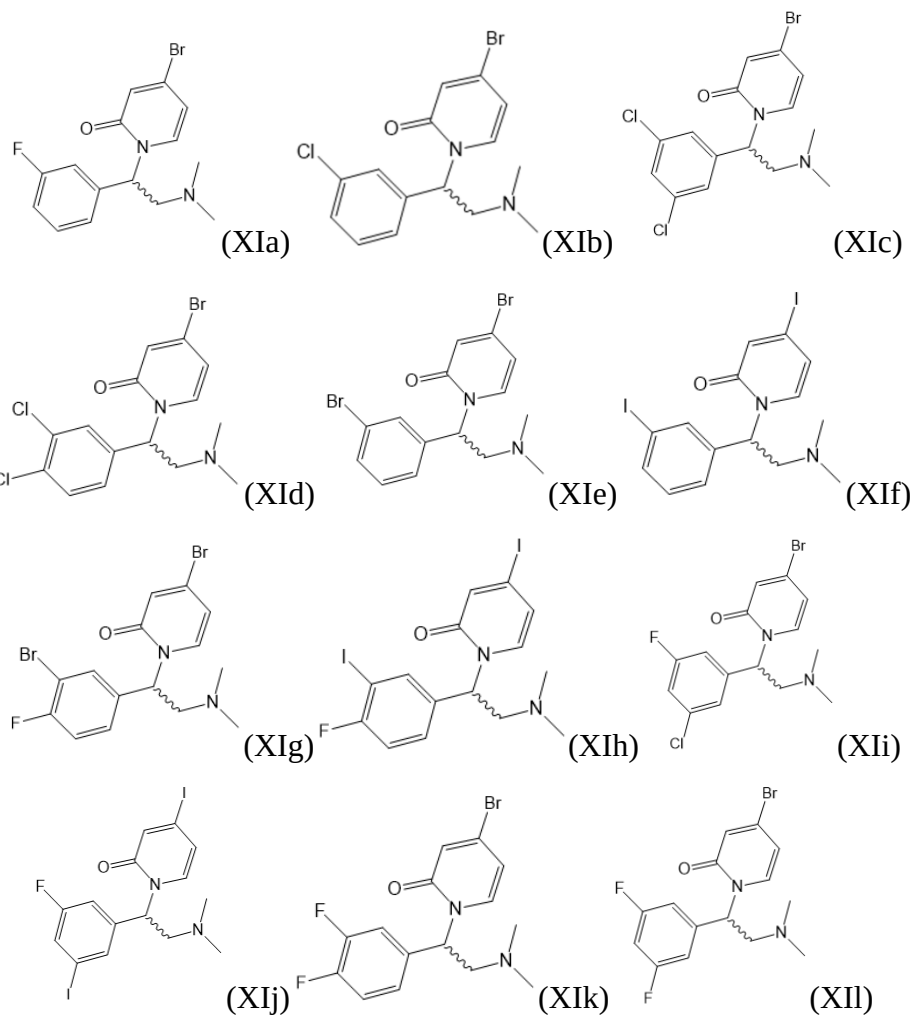
De acuerdo con una forma de realización preferida, al menos uno de R_3 , R_4 y R_5 es un átomo de flúor, y los otros dos representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dos de R_3 , R_4 y R_5 representan un átomo de cloro, y el otro representa un átomo de hidrógeno.

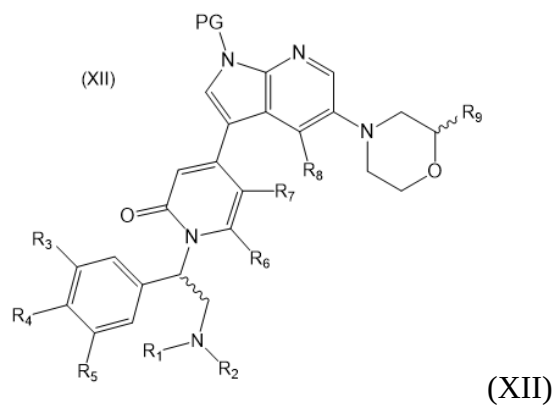
De acuerdo con una forma de realización preferida, cuando cualquiera de R_3 , R_4 y R_5 es un átomo de yodo, Y es un átomo de yodo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, cuando ninguno de R₃, R₄ y R₅ es un átomo de yodo, Y es un átomo de bromo.

Entre los compuestos de la fórmula (XI) pueden mencionarse especialmente los siguientes compuestos:

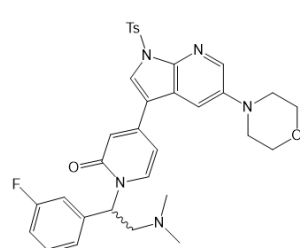


La presente invención también se refiere a intermedios sintéticos de la fórmula (XII):

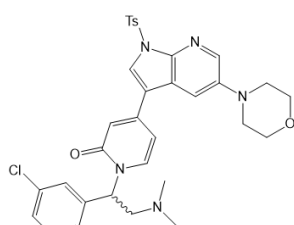


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se definen en la fórmula (I), y PG es como se define en la fórmula (V).

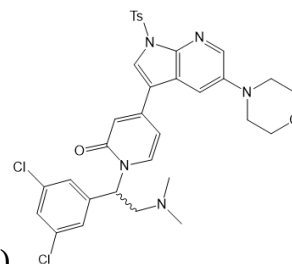
Entre los compuestos de la fórmula (XII) pueden mencionarse especialmente los siguientes compuestos:



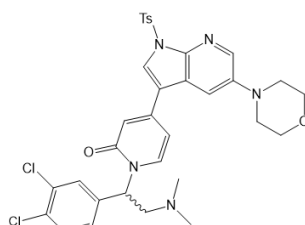
(XIIa)



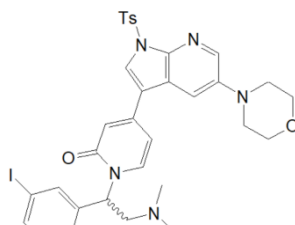
(XIIb)



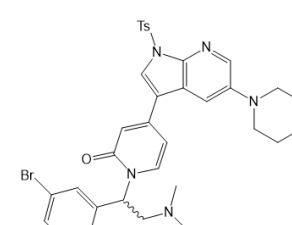
(XIIc)



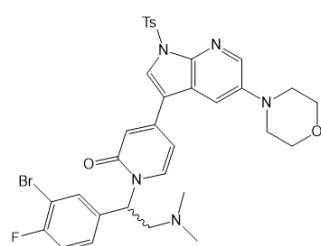
(XIId)



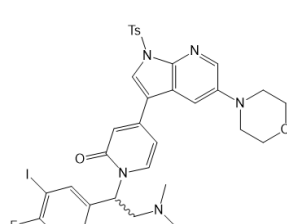
(XIIe)



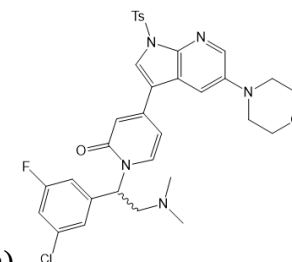
(XIIf)



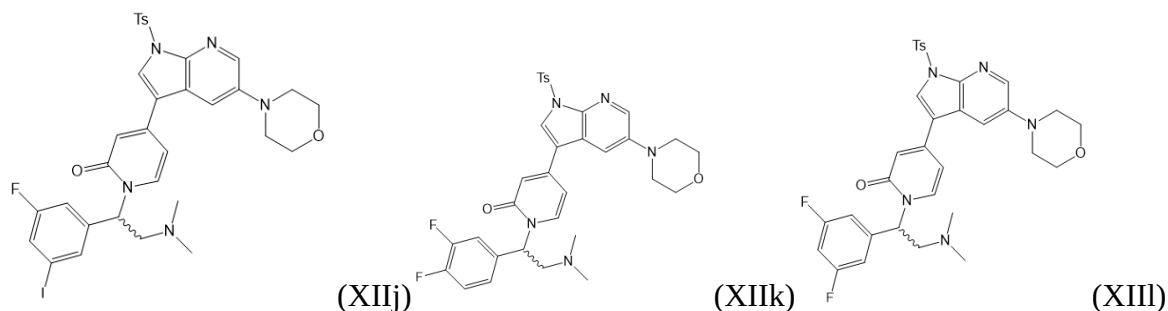
(XIIg)



(XIIh)



(XIIi)



Así, otro objeto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (V), (XI) y (XII), en donde:

- 5 – R₁ representa un grupo alquilo (C₁–C₆);
- R₂ representa un grupo alquilo (C₁–C₆), un grupo cicloalquilo (C₃–C₆), o un grupo alquilo (C₁–C₆) sustituido por uno o más radicales seleccionados de átomos de halógeno, grupo ciano, grupo alcoxi (C₁–C₆) y grupo cicloalquilo (C₃–C₆);
- o R₁ y R₂ forman juntos con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico de 3 a 6
- 10 miembros;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁–C₆), un grupo trifluorometilo o un grupo ciano, en donde dicho alquilo (C₁–C₆) está a su vez opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C₁–C₆);
- 15 – Y es un átomo de halógeno; y
- PG es un grupo protector seleccionado de –Tosilo, –Mesilo, –Brosilo, –Nosilo, –Trifilo, –ter-butiloxycarbonilo, –trimetilsililetoximetilo, –Trimetilsililo, –Triisopropilsililo, preferentemente un grupo –Tosilo.

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos (Va), (XIa), (XIb),
 20 (XIc), (XIId), (XIe), (XIf), (XIg), (XIh), (XIi), (XIj), (XIk), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIIf), (XIIg), (XIIf), (XIIh), (XIIIi), (XIIj), (XIIk) y (XIII).

APLICACIONES

Como se ha especificado con anterioridad y se ilustra claramente en los
 25 siguientes ejemplos, los compuestos según la presente invención son útiles como inhibidores de la actividad de las ERK quinasas.

De acuerdo con un primer aspecto, los compuestos de la invención se utilizan como inhibidores de la actividad quinasa ERK2, preferentemente como inhibidores selectivos de la actividad quinasa ERK2.

5 Más específicamente, los compuestos de la invención se utilizan para prevenir y/o inhibir y/o tratar una enfermedad o una afección mediada por la actividad de la quinasa ERK, en particular por la actividad de la quinasa ERK2.

La presente invención proporciona por lo tanto un método para prevenir y/o tratar una enfermedad o una afección mediada por la actividad de ERK quinasas, que comprende al menos un paso de administrar a un individuo que lo necesita al menos una
10 cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

La presente invención también proporciona los compuestos de la invención para su uso para prevenir y/o inhibir y/o tratar, preferentemente para prevenir y/o tratar, más preferentemente para tratar, una enfermedad o una afección mediada por actividad de quinasas ERK, preferentemente actividad de quinasas ERK2.

15 La presente invención también proporciona el uso de compuestos de la invención para prevenir y/o inhibir y/o tratar, preferentemente para prevenir y/o tratar, más preferentemente para tratar, una enfermedad o una afección mediada por la actividad de las quinasas ERK, preferentemente la actividad de las quinasas ERK2.

De acuerdo con una forma de realización, la enfermedad o la afección puede
20 elegirse entre cánceres, metástasis y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), y preferentemente elegirse entre cánceres y metástasis.

Más concretamente, la enfermedad o la afección puede elegirse entre glioblastomas, mielomas múltiples, carcinomas, leucemias, en particular leucemias mieloides (LMA), linfocíticas, mielocíticas, mielógenas (LMC) o linfoblásticas, síndromes
25 mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, en particular linfomas no Hodgkin, melanomas, en particular melanomas malignos, cánceres de vejiga, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres de colon, cánceres colorrectales, cánceres de endometrio, cánceres de pulmón, incluidos los cánceres no microcíticos, cánceres de páncreas, cánceres de próstata, cánceres rectales, cánceres de
30 riñón, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de hígado, cánceres de ovario, en particular cánceres serosos de ovario, cánceres de seminoma, cánceres de las vías respiratorias y del

tórax, cánceres de tiroides, en particular cánceres papilares o foliculares de tiroides, u otros tumores que expresen ERK.

De acuerdo con otra forma de realización, la enfermedad o afección puede elegirse entre un trastorno neoplásico, un trastorno alérgico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una enfermedad relacionada con Plasmodium, una enfermedad asociada a mastocitos, una enfermedad de injerto contra huésped, un síndrome metabólico, un trastorno relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, una afección dolorosa, un trastorno por abuso de sustancias, una enfermedad priónica, una enfermedad cardíaca, una enfermedad fibrótica, hipertensión arterial idiopática (HAPI) o hipertensión pulmonar primaria (HPP).

De acuerdo con otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden utilizarse para prevenir y/o inhibir y/o tratar el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o combinados con agentes quimioterapéuticos o régimen radioterapéutico.

Así, según una forma de realización, un método de la invención puede comprender el paso de administrar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, por separado, secuencialmente o simultáneamente con un agente quimioterapéutico.

Como ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden ser adecuados para la invención, se pueden mencionar agentes quimioterapéuticos seleccionados de agentes alquilantes, agentes intercalantes, agentes antimicrotúbulos, antimitóticos, antimetabolitos, agentes antiproliferativos, antibióticos, agentes inmunomoduladores, antiinflamatorios, inhibidores de quinasas, agentes antiangiogénicos, agentes antivascuales, hormonas estrogénicas y androgénicas.

Un régimen radioterapéutico puede administrarse exponiendo a un individuo que lo necesite a una fuente de radiación ionizante como rayos X, rayos gamma o rayos beta.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos para inhibir la actividad de las quinasas ERK preferentemente la actividad de las quinasas ERK2.

5 Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye lo que es aceptable para uso
10 farmacéutico veterinario así como humano.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener más particularmente una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención.

Por “dosis eficaz” se entiende una cantidad suficiente para inducir una modificación positiva de la afección que debe regularse o tratarse, pero lo suficientemente
15 baja para evitar efectos secundarios graves. Una cantidad eficaz puede variar con el efecto farmacéutico a obtener o con la afección particular a tratar, la edad y el estado físico del usuario final, la gravedad de la afección a tratar/prevenir, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto o composición específicos empleados, la vía de administración y factores similares.

20 Un compuesto de la fórmula (I) según la invención puede administrarse en una dosis eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados en la técnica.

En una forma de realización, un compuesto de la invención puede utilizarse en una composición destinada a administrarse por vía oral, nasal, sublingual, aural, oftálmica, tópica, rectal, vaginal, uretral o parenteral.

25 La vía de administración y la formulación galénica serán adaptadas por un experto en la materia en función del efecto farmacéutico deseado.

Un experto en la técnica de las formulaciones terapéuticas podrá, sin experimentación indebida y basándose en sus conocimientos personales, determinar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para una indicación dada.

30 Una composición farmacéutica de la invención puede formularse con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado conocido según la dosis, la forma galénica, la vía de administración y similares.

Tal como se utilizan en el presente documento, los “excipientes farmacéuticamente aceptables” incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. Salvo en la medida en que cualquier excipiente

5 convencional sea incompatible con los compuestos activos, se contempla su uso en un medicamento o composición farmacéutica de la invención.

Un medicamento o composición farmacéutica de la invención puede presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pulverizaciones, ungüentos,

10 geles, cremas, bastoncillos, lociones, pastas, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, envases estériles en polvo y similares.

De acuerdo con una forma de realización, una composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a administrarse por separado, secuencialmente o simultáneamente con un agente útil para la prevención y/o el tratamiento de una afección,

15 en particular una afección cancerosa, siendo dicho agente diferente del compuesto de la fórmula (I) de la invención.

Las solicitudes también incluyen un kit de piezas novedoso que es adecuado para su uso en el tratamiento de cánceres.

Un kit de partes según la invención puede comprender (i) un compuesto de la fórmula (I) según la invención, y (ii) al menos un agente útil para la prevención y/o el

20 tratamiento de una afección cancerosa, siendo dicho agente diferente de dicho compuesto de la fórmula (I). Un agente útil para la prevención y/o el tratamiento de una afección cancerosa puede ser un agente quimioterapéutico o un agente radioterapéutico.

La presente invención se entenderá mejor haciendo referencia a los siguientes

25 ejemplos que se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos en modo alguno de la presente invención.

EJEMPLOS

Equipos y métodos analíticos utilizados para la síntesis de ejemplos

Irradiación de microondas:

Aparatos: CEM Discover con software Synergy.

Método: Tubo sellado de 10 mL o 30 mL, potencia hasta 50W, agitación alta.

Cromatografía flash:

Aparato: Biotage SP con autocollector y detección UV (2 longitudes de onda).

Columnas de fase normal: Kit de cartuchos de carga seca externa Biotage de 10, 25 o 120 g, envasados con gel de sílice Sigma–Aldrich de 40–63 μm .

5 Columna de fase inversa: Cartuchos Biotage SNAP de 30 g, KP–C18–HS.

Columna quiral: Daicel ChiralFlash IG 100 x 30 mm 20 μM .

Cromatografía líquida:

Aparatos: Sistema HPLC Waters alliance 2695 con automuestreador y detector de red de diodos Waters 2996.

10 Condiciones de fase inversa:

Columna: Macherey–Nagel Nucleoshell RP18 plus (5 μm , 4 mm x 100 mm).

Temperatura de la columna: 40 °C.

Disolventes: A (H_2O 99,9%, H_2CO_2 0,1%); B (MeCN 99,9%, H_2CO_2 0,1%).

15 Caudal: 1 mL/min.

Gradiente (A/B v/v): 95/5 (t=0min), 95/5 (t=1min), 0/100 (t=7min), 0/100 (t=10min).

Condiciones de la fase quiral:

Columna: Daicel ChiralPak IG (a base de amilosa) 20 μm , 4,6 mm x 100 mm.

20 Temperatura de la columna: 25 °C.

Disolventes: Heptano 50% / EtOH conteniendo 0,1% de TEA 40%/DCM 10%.

Velocidad de flujo: 1 mL/min.

Espectrómetro de masas:

Aparato: Waters Micromass ZQ (quad simple).

25 Método de detección de masas: Electrospray modo positivo (ESI+), rango de masas: 50–800 nm.

Detección: rango 210–400 nm.

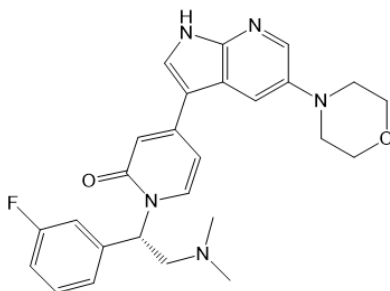
Espectrómetro de RMN:

Aparatos: Bruker 400 MHz.

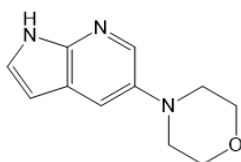
30 Métodos: Espectros de RMN ^1H realizados en DMSO– d_6 utilizando DMSO– d_5 como referencia interna, desplazamientos químicos expresados en partes por millón (ppm), señales expresadas como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, sept

= septuplete, dd = doblete, dt = doble triplete, m = multiplete o singlete grande, br = amplio, H = protón.

Ejemplo 1: Síntesis de (S)-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: 4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina

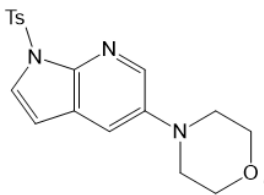


En 487 ml de LiHMDS (1 M en THF, 487 mmol, 2,4 eq) se disuelven 947 mg (2,03 mmol, 0,01 eq) de RuPhos y 1,58 g (2,03 mmol, 0,01 eq) de RuPhos Pd G2. A continuación, se añaden bajo argón 40 g (203 mmol, 1 eq) de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 21,1 ml (244 mmol, 1,2 eq) de morfolina y la solución se calienta a 66 °C durante 1 h 30. La mezcla de reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente y se vierte en 1,2 l de una solución saturada de NH₄Cl manteniendo la temperatura a menos de 10 °C con un baño de agua helada. La mezcla se agita durante 10 min a esta temperatura y se decanta. La capa acuosa se extrae 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para dar 44,4 g de un sólido marrón. El producto crudo se tritura en 200 ml de una mezcla de EtOAc y hexano (3/7) durante 1 h. El sólido se filtra, se enjuaga con 200 ml de una mezcla de EtOAc y hexano (1/9) y se seca al vacío para dar 38,98 g de un polvo ligeramente marrón.

Rendimiento: 94%.

MH⁺: 204,3 (M+1).

Etapla 2: 4-(1-Tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)morfolina



38,98 g (192 mmol, 1 eq) de 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)morfolina (descrita en la etapa previa) se disuelven en 390 ml de DMF seca, bajo argón. La solución
5 se enfría hasta 0 °C y 11,5 g (288 mmol, 1,5 eq) de hidruro de sodio (60% en aceite de parafina) se añaden lentamente. La mezcla se agita durante 10 min a esta temperatura y luego 40 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfría nuevamente hasta 0 °C, 47,5 g (249 mmol, 1,3 eq) de cloruro de tosilo se añaden lentamente bajo argón y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se
10 vierte en 800 g de hielo/agua y se agita durante 1 h. Se obtiene un precipitado, que se filtra y se enjuaga varias veces con agua helada. El precipitado se disuelve luego con 1,2 l de DCM y la solución se lava 2 veces con una solución saturada de NaHCO₃, 2 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. El compuesto crudo se tritura en 500 ml de una mezcla de EtOAc y
15 hexano (5/95) durante 3 h. El sólido se filtra, se enjuaga con hexano y se seca al vacío para dar 62,56 g de un sólido blanquecino.

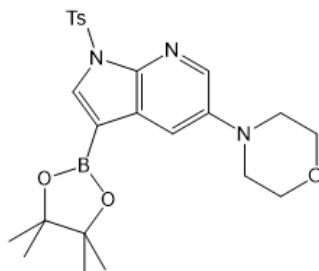
Rendimiento: 91%.

MH⁺: 358,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,18 (d, J=2,7Hz, 1H); 7,92 (d, J=8,3Hz, 2H); 7,78 (d, J=4,0Hz, 1H); 7,52 (d, J=2,7Hz, 1H); 7,39 (d, J=8,3Hz, 2H); 6,68 (d, J=4,0Hz, 1H); 3,76–3,71 (m, 4H); 3,12–3,07 (m, 4H); 2,33 (s, 3H).

20

Etapla 3: 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)morfolina



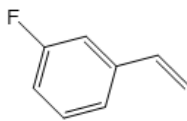
62,56 g (175 mmol, 1 eq) de 4-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)morfolina (descrita en la etapa previa) se suspenden en 512 ml de Me-THF bajo argón. A continuación, 48,9 g de bis(pinacolato)diboro (193 mmol, 1,1 eq), 1,88 g de 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (7 mmol, 0,036 eq) y se añaden 2,32 g de dímero de (1,5-ciclooctadien)(metoxi)iridio (I)(3,5 mmol, 0,018 eq). La reacción se calienta a reflujo durante 45 min bajo argón. La mezcla de reacción se enfría luego hasta -10 °C con un baño de hielo/acetona y se neutraliza cuidadosamente con MeOH (350 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 15 min y se evapora al vacío para dar un aceite marrón. El aceite oscuro se disuelve luego en 1 l de DCM, se lava 3 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se evapora a presión reducida para dar una pasta negra. 2 l de Et₂O se añaden y la mezcla se agita durante 15 min a temperatura ambiente, se filtra en Celite y se evapora a presión reducida para dar 95 g de una espuma sólida marrón. La mezcla cruda se purifica finalmente por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de EtOAc/hexano como eluyente. Se obtienen 75,5 g del compuesto del título.

Rendimiento: 89%.

MH⁺: 484,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,21 (d, J=2,5Hz, 1H); 8,01 (d, J=8,3Hz, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,50 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,41 (d, J=8,0Hz, 2H); 3,78-3,72 (m, 4H); 3,12-3,07 (m, 4H); 2,33 (s, 3H); 1,30 (s, 12H).

Etapas 4: 1-Fluoro-3-vinilbenceno

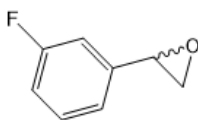


5 g (40,3 mmol, 1 eq) de 3-fluorobenzaldehído se disuelven en 50 ml de THF seco y la solución se enfría hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo/acetona. 17,3 g (48,4 mmol, 1,2 eq) de bromuro de metiltrifenilfosfonio se añaden seguido por 2,1 g (52,4 mmol, 1,3 eq) de hidruro de sodio (60% en aceite de parafina). La suspensión se agita luego a temperatura ambiente durante la noche bajo argón. La mezcla se diluye con 100 ml de Et_2O y el precipitado se filtra en Celite. El filtrado se evapora a presión reducida para dar un residuo anaranjado. La mezcla cruda se purifica finalmente por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de Et_2O /pentano como eluyente (3/97). Se obtienen 1,25 g del compuesto del título.

Rendimiento: 25%.

MH⁺: No ionizable.

Etapas 5: 2-(3-Fluorofenil) oxirano

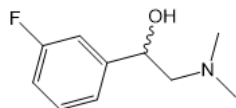


1,25 g (10,2 mmol, 1 eq) de 1-fluoro-3-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) se disuelven en 6 ml de 1,4-dioxano y 18 ml de agua. La solución se enfría hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 584 μl (10,2 mmol, 1 eq) de ácido acético se añaden, seguido por 1,99 g (11,2 mmol, 1,1 eq) de *N*-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se agita a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfría luego nuevamente hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una solución de NaOH 2 N en agua (35,7 mmol, 3,5 eq) se añade lentamente. La solución se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y la fase resultante acuosa se extrae 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/hexano como eluyente (2/98). Se obtienen 1,02 g del compuesto del título.

Rendimiento: 72%.

MH+: No ionizable.

Etapla 6: 2-(Dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol



5

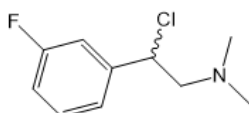
A una solución de 1,02 g (7,38 mmol, 1 eq) de 2-(3-fluorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en 14 ml de EtOH 96%, se añaden 7,38 ml (14,76 mmol, 2 eq) de una solución de dimetilamina (2 M en THF). La solución resultante transparente se calienta bajo irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra luego al vacío y se diluye con agua. La solución se extrae 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 0,927 g del compuesto del título.

15

Rendimiento: 69%.

MH+: 322,6 (M+1).

Etapla 7: 2-Cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina



20

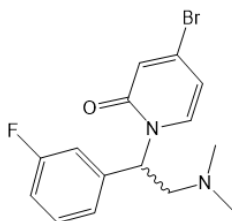
0,927 g (5,03 mmol, 1 eq) de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) se disuelven en 15 ml de DCM y se coloca a 0 °C. 2,1 ml (15,1 mmol, 3 eq) de trietilamina se añaden, seguido por 0,781 ml (10,1 mmol, 2 eq) de cloruro de mesilo. La reacción se agita a 0 °C bajo argón durante 2 h. Luego se añade agua y la mezcla se decanta. La capa acuosa se extrae 2 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El compuesto crudo se usa directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

25

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 202,3; 204,3 (M; M+2).

Etapla 8: 4-Bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona



5

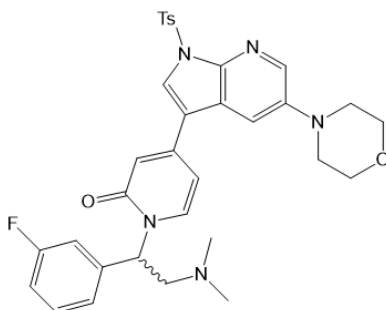
A una mezcla de 0,744 g (4,28 mmol, 1 eq) de 4-bromopiridin-2-(1H)-ona y 1,39 g (4,28 mmol, 1 eq) de carbonato de cesio en 10 ml de DMF seca, se añade a 0 °C una solución de 1,02 g (5,08 mmol, 1,18 eq) de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en 5 ml de DMF seca. La solución se agita luego a temperatura ambiente durante 2 h. EtOAc se añade y la mezcla se lava 4 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice desactivada y una mezcla de Hexano/EtOAc como eluyente. Se obtienen 1,31 g del compuesto del título.

15

Rendimiento: 76%.

MH⁺: 339,4; 341,5 (M; M+2).

Etapla 9: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



20

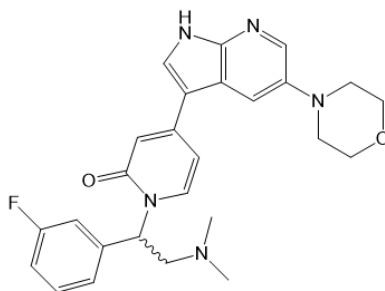
1,31 g (3,86 mmol, 1 eq) de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) y 2,45 g (5,01 mmol, 1,3 eq) de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-

pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)morfolina (descrita en la Etapa 3) se disuelven en 13 ml de MeCN bajo argón. A continuación, 13 ml de una solución de Na₂CO₃ 2 M se añaden para dar una mezcla bifásica que se burbujea con argón durante 15 min. 135 mg (0,19 mmol, 0,05 eq) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio se añaden y la solución se burbujea con argón durante otros 15 min. La reacción se agita a 70 °C durante 2 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluye luego con agua y EtOAc y luego se decanta. La capa acuosa se extrae 2 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 2,05 g del compuesto del título.

Rendimiento: 86%.

MH⁺: 616,6 (M+1).

Etapa 10: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



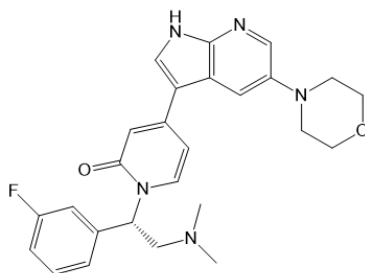
2,05 g (3,33 mmol, 1 eq) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) se disuelven en 15 ml de THF seco bajo argón. A continuación, 10 ml (10 mmol, 3 eq) de una solución de TBAF (1 M en THF) se añaden y la reacción se agita a 66 °C durante 1 h bajo argón. El solvente se retira a presión reducida y 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃ se añaden. La mezcla se extrae 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 1,49 g de un sólido amarillo.

Rendimiento: 96%.

MH⁺: 462,7 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,04 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=2,4Hz, 1H); 8,09 (d, *J*=1,8Hz, 1H); 7,74 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,45–7,36 (m, 1H); 7,30–7,18 (m, 2H); 7,18–7,10 (m, 1H); 6,72–6,64 (m, 2H); 6,27–6,16 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 4H); 3,32–3,22 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H); 2,80–2,69 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Etapla 11: (S)–1–(2–(Dimetilamino)–1–(3–fluorofenil)etil)–4–(5–morfolino–1H–pirrolo[2,3-*b*]piridin–3–il)piridin–2(1H)–ona

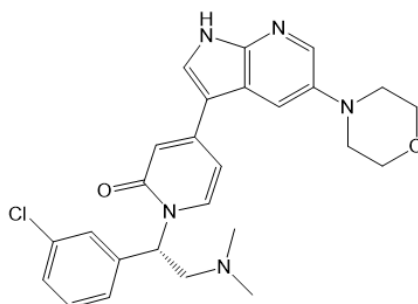


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)–enantiómero, seguido por el (+) (S)–enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 275 mg del compuesto del título a partir de 1,49 g de racemato.

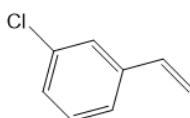
MH⁺: 462,7 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,04 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=2,4Hz, 1H); 8,09 (d, *J*=1,8Hz, 1H); 7,74 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,45–7,36 (m, 1H); 7,30–7,18 (m, 2H); 7,18–7,10 (m, 1H); 6,72–6,64 (m, 2H); 6,27–6,16 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 4H); 3,32–3,22 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H); 2,80–2,69 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 2: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapla 1: 1-Cloro-3-vinilbenceno



5

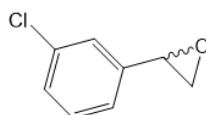
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 10 g (71,1 mmol) de 3-clorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 4,05 g del compuesto del título.

Rendimiento: 41%.

10

MH⁺: No ionizable.

Etapla 2: 2-(3-Clorofenil)oxirano



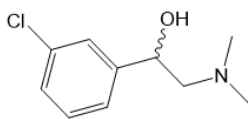
15

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 4,05 g (29,2 mmol) de 1-cloro-3-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 3,85 g del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

MH⁺: No ionizable.

Etapla 3: 1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol

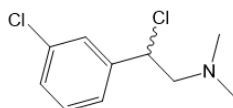


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 4,15 g (26,9 mmol) de 2-(3-clorofenil)oxirano (descrita en la etapa
5 previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 4,06 g del compuesto del título.

Rendimiento: 76%.

MH+: 200,2; 202,3 (M; M+2).

Etapla 4: 2-Cloro-2-(3-clorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina

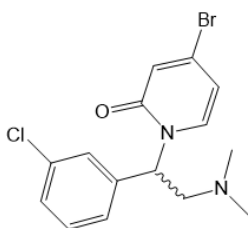


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 4,06 g (20,3 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 4,41 g del compuesto del título.

Rendimiento: 99%.

MH+: 218,4; 220,4 (M; M+2).

Etapla 5: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona

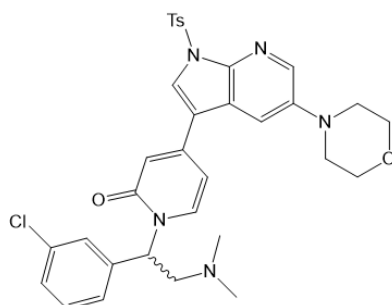


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 4,41 g (20,3 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 5,02 g del compuesto del título.

Rendimiento: 70%.

MH⁺: 355,2; 357,2 (M; M+2).

Etapla 6: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



5

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 2 g (5,6 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 2,68 g del compuesto del título.

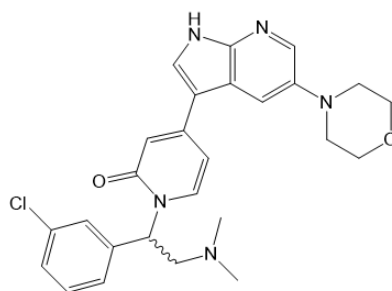
10

Rendimiento: 75%.

MH⁺: 632,8; 634,8 (M; M+2).

Etapla 7: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

15



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 10, a partir de 2,68 g (4,2 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 617 mg de racemato.

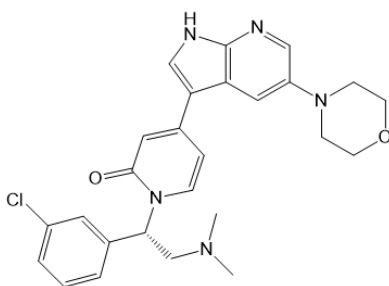
20

Rendimiento: 30%.

MH⁺: 478,5; 480,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,4Hz, 1H); 8,10 (d, *J*=2,3Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,4Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,44–7,32 (m, 3H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,23–6,13 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 4H);
5 3,34–3,23 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H); 2,78–2,67 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Etapla 8: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



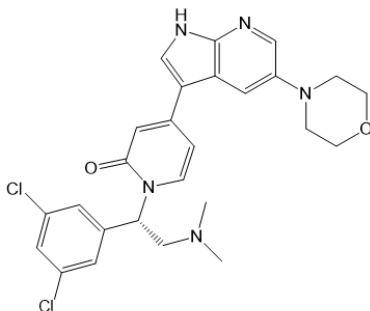
10 Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 227 mg del compuesto del título a partir de 617 mg de racemato.

15 MH⁺: 478,5; 480,6 (M; M+2).

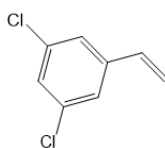
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,4Hz, 1H); 8,10 (d, *J*=2,3Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,4Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,44–7,32 (m, 3H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,23–6,13 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 4H); 3,34–3,23 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H); 2,78–2,67 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

20

Ejemplo 3: Síntesis de (S)-1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: 1,3-Dicloro-5-vinilbenceno



5

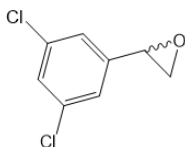
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 2,00 g (11,4 mmol) de 3,5-diclorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 495 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 25%.

10

MH⁺: No ionizable.

Etapa 2: 2-(3,5-Diclorofenil)oxirano



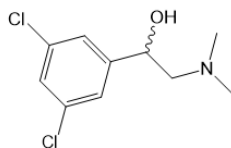
15 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 495 mg (2,86 mmol) de 1,3-dicloro-5-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 433 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

MH⁺: No ionizable.

20

Etapla 3: 1-(3,5-Diclorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol



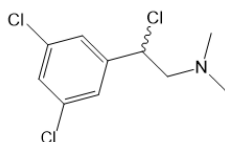
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 433 mg (2,29 mmol) de 2-(3,5-diclorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 455 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

MH⁺: 234,3; 236,3 (M; M+2).

10

Etapla 4: 2-Cloro-2-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina



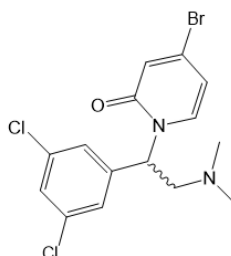
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 455 mg (1,94 mmol) de 1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 521 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 252,3; 254,4 (M; M+2).

20

Etapla 5: 4-Bromo-1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 521 mg (2,06 mmol) de 2-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-N,N-

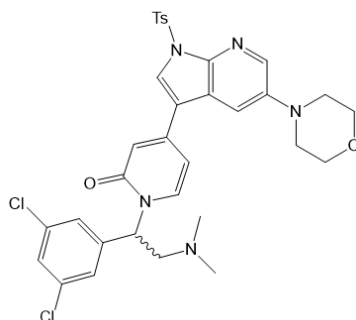
dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 276 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 36%.

MH⁺: 389,5; 391,5; 393,5 (M; M+2; M+4).

5

Etapla 6: 1-(1-(3,5-Diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



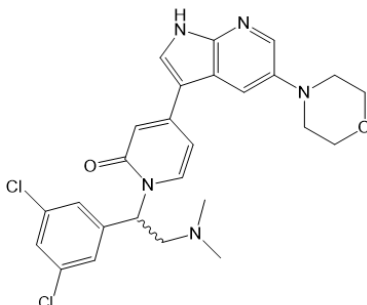
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1,

10 Etapa 9, a partir de 276 mg (0,71 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 365 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 77%.

15 MH⁺: 666,9; 668,8 (M; M+2).

Etapla 7: 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



20 365 mg (0,55 mmol) de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) se suspenden en 10 ml de DMSO y 1,37 ml (2,74 mmol, 5 eq) de una solución de

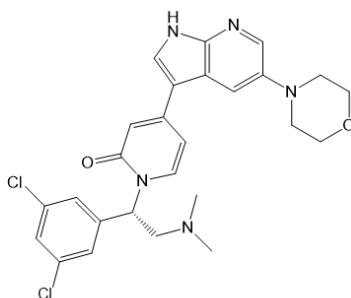
NaOH 2N se añaden lentamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfría hasta 0 °C con un baño de hielo/agua y se neutraliza cuidadosamente con una solución saturada de NH₄Cl. Se añade agua helada y un precipitado blanco se rompe que se filtra, se enjuaga varias veces con agua y se seca al vacío. La mezcla cruda se purifica finalmente por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 226 mg de un sólido ligeramente amarillo.

Rendimiento: 80%.

MH⁺: 512,7; 514,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (d, *J*=2,8Hz, 1H); 7,79 (d, *J*=7,3Hz, 1H); 7,71 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,59–7,55 (m, 1H); 7,46 (d, *J*=1,8Hz, 2H); 6,74–6,66 (m, 2H); 6,17–6,08 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,34–3,23 (m, 1H); 3,20–3,09 (m, 4H); 2,80–2,70 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Etapas 8: (S)-1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

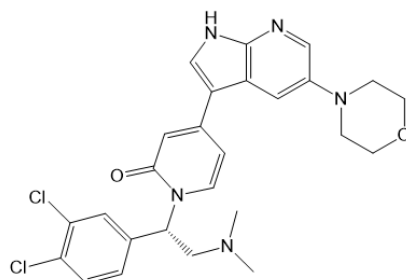


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 25 mg del compuesto del título.

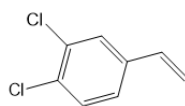
MH⁺: 512,7; 514,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (d, *J*=2,8Hz, 1H); 7,79 (d, *J*=7,3Hz, 1H); 7,71 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,59–7,55 (m, 1H); 7,46 (d, *J*=1,8Hz, 2H); 6,74–6,66 (m, 2H); 6,17–6,08 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,34–3,23 (m, 1H); 3,20–3,09 (m, 4H); 2,80–2,70 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 4: Síntesis de (S)-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: 1,2-Dicloro-4-vinilbenceno



5

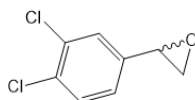
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 2,00 g (11,4 mmol) de 3,4-diclorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 850 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 43%.

10

MH⁺: No ionizable.

Etapa 2: 2-(3,4-Diclorofenil)oxirano



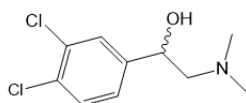
15 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 850 mg (4,91 mmol) de 1,2-dicloro-4-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 630 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 68%.

MH⁺: No ionizable.

20

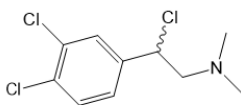
Etapa 3: 1-(3,4-Diclorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 630 mg (3,33 mmol) de 2-(3,4-diclorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 692 mg del compuesto del título.

5 Rendimiento: 89%.
MH+: 234,3; 236,2 (M; M+2).

Etapa 4: 2-Cloro-2-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina

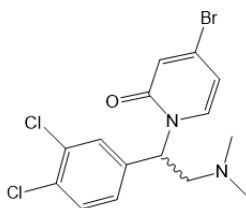


10 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 692 mg (2,96 mmol) de 1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 760 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

15 MH+: 252,2; 254,2 (M; M+2).

Etapa 5: 4-Bromo-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona

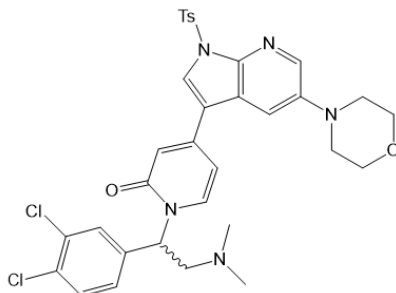


20 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 760 mg (3,01 mmol) de 2-cloro-2-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 553 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 47%.

25 MH+: 389,4; 391,3 (M; M+2).

Etapla 6: 1-(1-(3,4-Diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

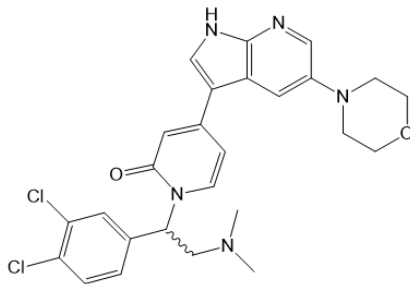


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 276 mg (0,71 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 334 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 71%.

MH⁺: 666,6; 668,4 (M; M+2).

Etapla 7: 1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 334 mg (0,50 mmol) de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 199 mg de racemato.

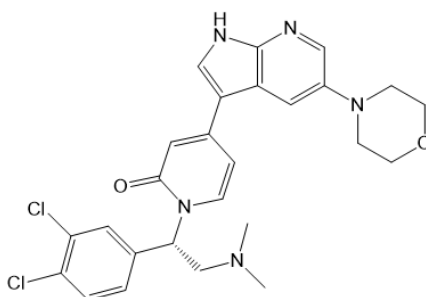
Rendimiento: 77%.

MH⁺: 512,5; 514,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (d, *J*=2,9Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=7,2Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,1Hz, 2H); 7,64 (d, *J*=8,4Hz, 1H); 7,39–7,33 (m, 1H); 6,73–6,66 (m, 2H); 6,20–6,10 (m, 1H); 3,82–3,73 (m, 4H); 3,33–3,23 (m, 1H); 3,18–3,09 (m, 4H); 2,79–2,69 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

5

Etapas 8: (S)-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

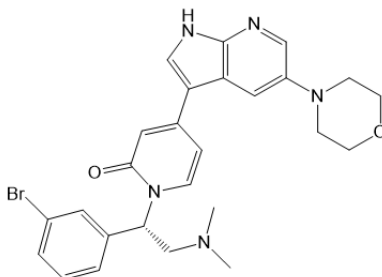


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 39 mg del compuesto del título a partir de 199 mg del racemato.

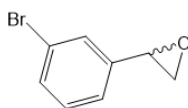
MH⁺: 512,5; 514,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (d, *J*=2,9Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=7,2Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,1Hz, 2H); 7,64 (d, *J*=8,4Hz, 1H); 7,39–7,33 (m, 1H); 6,73–6,66 (m, 2H); 6,20–6,10 (m, 1H); 3,82–3,73 (m, 4H); 3,33–3,23 (m, 1H); 3,18–3,09 (m, 4H); 2,79–2,69 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 5: Síntesis de (S)-1-(1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapla 1: 2-(3-Bromofenil)oxirano



5

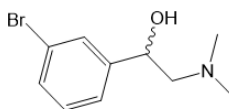
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 2 g (11 mmol) de 1-bromo-3-vinilbenceno en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 2,12 g del compuesto del título.

Rendimiento: 98%.

10

MH⁺: No ionizable.

Etapla 2: 1-(3-Bromofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol



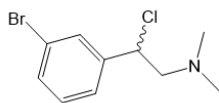
15

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 2,12 g (10,7 mmol) de 2-(3-bromofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 2,11 g del compuesto del título.

Rendimiento: 97%.

MH⁺: 244,3; 246,4 (M; M+2).

Etapla 3: 2-(3-Bromofenil)-2-cloro-N,N-dimetiletan-1-amina

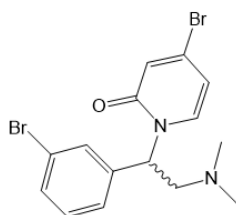


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 2,11 g (8,6 mmol) de 1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 2,30 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 262,4; 264,3 (M; M+2).

10 **Etapla 4: 4-Bromo-1-(1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona**

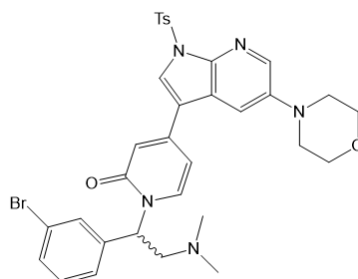


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 2,30 g (20,3 mmol) de 2-(3-bromofenil)-2-cloro-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 1,85 g del compuesto del título.

Rendimiento: 52%.

MH+: 399,3; 401,4 (M; M+2).

Etapla 5: 1-(1-(3-Bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

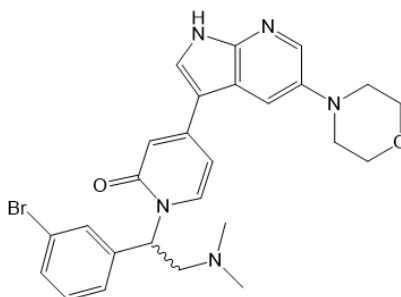


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 1,85 g (4,6 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 2,72 g del compuesto del título.

Rendimiento: 88%.

MH+: 676,8; 678,8 (M; M+2).

Etapla 6: 1-(1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



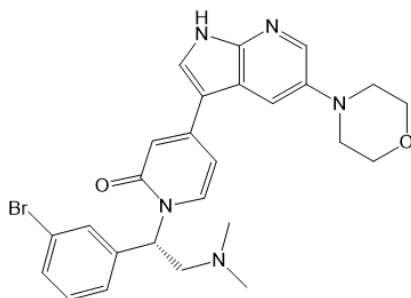
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 1,04 g (1,54 mmol) de 1-(1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 681 mg de racemato.

Rendimiento: 85%.

MH+: 522,6; 524,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,04 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,62–7,57 (m, 1H); 7,53–7,47 (m, 1H); 7,42–7,37 (m, 1H); 7,33 (t, *J*=7,8Hz, 1H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,20–6,12 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H);
5 2,78–2,68 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Etapla 7: (S)-1-(1-(3-bromofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

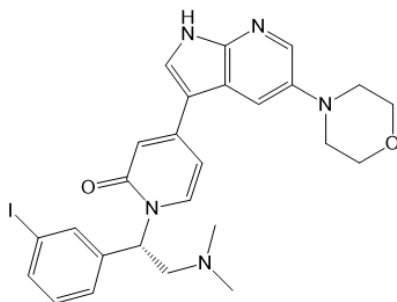


10 Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 292 mg del compuesto del título a partir de 681 mg del racemato.

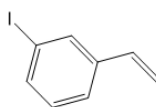
15 MH⁺: 522,6; 524,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,04 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,62–7,57 (m, 1H); 7,53–7,47 (m, 1H); 7,42–7,37 (m, 1H); 7,33 (t, *J*=7,8Hz, 1H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,20–6,12 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H);
20 2,78–2,68 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 6: Síntesis de (S)-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapla 1: 1-Iodo-3-vinilbenceno



5

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 5 g (21,5 mmol) de 3-yodobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído.

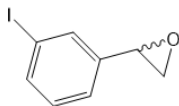
Se obtienen 3,20 g del compuesto del título.

10

Rendimiento: 65%.

MH⁺: No ionizable.

Etapla 2: 2-(3-yodofenil)oxirano



15

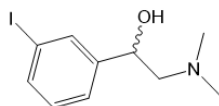
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 3,20 g (13,91 mmol) de 1-yodo-3-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 2,78 g del compuesto del título.

Rendimiento: 81%.

MH⁺: No ionizable.

20

Etapla 3: 2-(Dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etan-1-ol

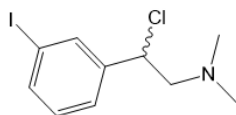


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 2,78 g (26,9 mmol) de 2-(3-yodofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 2,54 g del compuesto del título.

Rendimiento: 77%.

5 MH+: 292,2 (M+1).

Etapa 4: 2-Cloro-2-(3-yodofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina



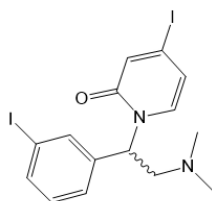
10 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 1,25 g (4,3 mmol) de 2-(dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 1,59 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 310,3; 312,3 (M; M+2).

15

Etapa 5: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona

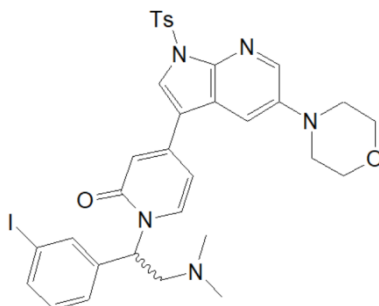


20 A una mezcla de 1,04 g (4,70 mmol, 1 eq) de 4-yodopiridin-2-(1H)-ona y 1,68 g (5,20 mmol, 1,1 eq) de carbonato de cesio en 10 ml de DMF seca, se añade a 0 °C una solución de 1,59 g (5,14 mmol, 1 eq) de 2-cloro-2-(3-yodofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en 5 ml de DMF seca. La solución se agita luego a temperatura ambiente durante 1 h 30. EtOAc se añade y la mezcla se lava 4 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice desactivada y una mezcla de Hexano/EtOAc como eluyente. Se obtienen 1,11 g del compuesto del título.

Rendimiento: 52%.

MH+: 495,6 (M+1).

5 **Etapla 6: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona**

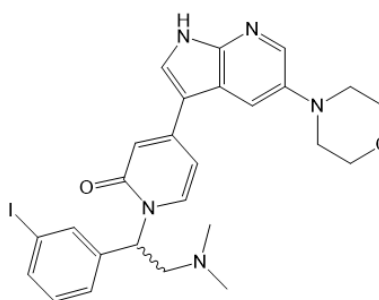


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 1,11 g (22,5 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etil)-4-yodopiridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 589 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

MH+: 724,5 (M+1).

15 **Etapla 7: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona**



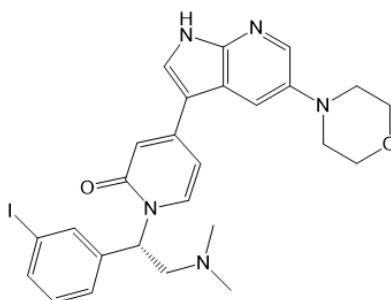
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 875 mg (1,21 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 674 mg de racemato.

Rendimiento: 97%.

MH+: 570,5 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (d, *J*=2,9Hz, 1H); 7,79–7,73 (m, 2H); 7,72–7,64 (m, 2H); 7,44–7,38 (m, 1H); 7,17 (t, *J*=7,8Hz, 1H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,18–6,09 (m, 1H); 3,85–3,73 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H); 2,73–2,64 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Etapla 8: (S)–1–(2–(Dimetilamino)–1–(3–yodofenil)etil)–4–(5–morfolino–1H–pirrolo[2,3-*b*]piridin–3–il)piridin–2(1H)–ona



10

Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)–enantiómero, seguido por el (+) (S)–enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 262 mg del compuesto del título a partir de 674 mg del racemato.

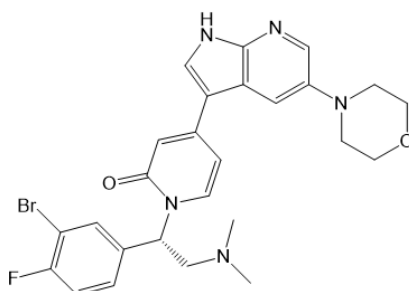
15

MH+: 570,5 (M+1).

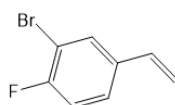
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (d, *J*=2,9Hz, 1H); 7,79–7,73 (m, 2H); 7,72–7,64 (m, 2H); 7,44–7,38 (m, 1H); 7,17 (t, *J*=7,8Hz, 1H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,18–6,09 (m, 1H); 3,85–3,73 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,20–3,08 (m, 4H); 2,73–2,64 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

20

Ejemplo 7: Síntesis de (S)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: 2-Bromo-1-fluoro-4-vinilbenceno



5

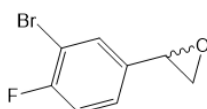
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 2,61 g (12,9 mmol) de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 1,37 g del compuesto del título.

Rendimiento: 53%.

10

MH+: No ionizable.

Etapa 2: 2-(3-Bromo-4-fluorofenil)oxirano



15

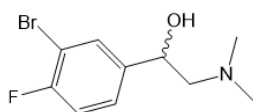
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 1,37 g (6,81 mmol) de 2-bromo-1-fluoro-4-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 1,13 g del compuesto del título.

Rendimiento: 76%.

MH+: No ionizable.

20

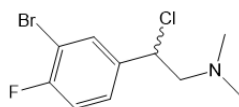
Etapa 3: 1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 1,13 g (5,21 mmol) de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 1,05 g del compuesto del título.

5 Rendimiento: 77%.
MH+: 262,2; 264,3 (M; M+2).

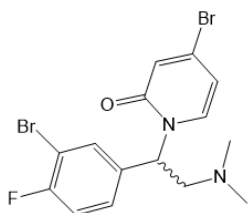
Etapa 4: 2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-cloro-N,N-dimetiletan-1-amina



10 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 1,05 g (4,00 mmol) de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 1,30 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.
15 MH+: 280,3; 282,3 (M; M+2).

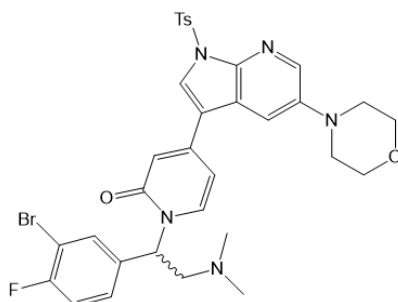
Etapa 5: 4-Bromo-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona



20 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 1,30 g (4,64 mmol) de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-cloro-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 733 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 38%.
25 MH+: 417,3; 419,3; 421,2 (M; M+2; M+4).

Etapla 6: 1-(1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

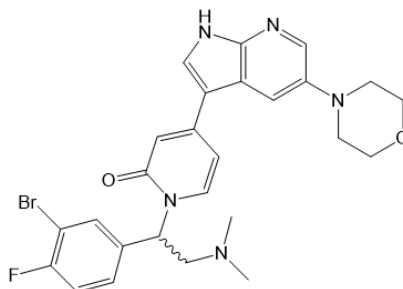


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 733 mg (1,74 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtiene 1,00 g del compuesto del título.

Rendimiento: 82%.

MH⁺: 694,6; 696,5 (M; M+2).

Etapla 7: 1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 640 mg (0,92 mmol) de 1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 464 mg de racemato.

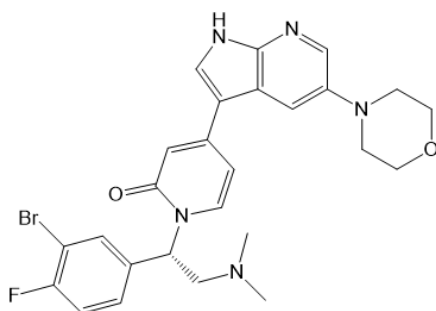
Rendimiento: 93%.

MH⁺: 540,5; 542,4 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,80–7,73 (m, 2H); 7,69 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,48–7,41 (m, 1H); 7,38 (t, *J*=8,7Hz, 1H); 6,72–6,66 (m, 2H); 6,21–6,12 (m, 1H); 3,83–3,74 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,18–3,08 (m, 4H); 2,77–2,67 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

5

Etapla 8: (S)–1–(1–(3–bromo–4–fluorofenil)–2–(dimetilamino)etil)–4–(5–morfolino–1*H*–pirrolo[2,3-*b*]piridin–3–il)piridin–2(1*H*)–ona

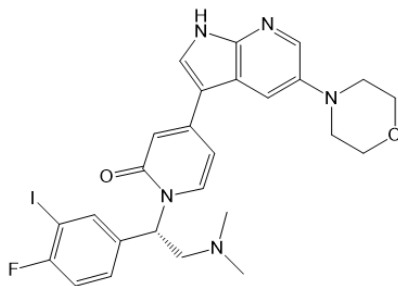


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)–enantiómero, seguido por el (+) (S)–enantiómero con ee > 98%. 206 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 464 mg del racemato.

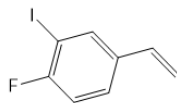
MH⁺: 540,5; 542,4 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,80–7,73 (m, 2H); 7,69 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,48–7,41 (m, 1H); 7,38 (t, *J*=8,7Hz, 1H); 6,72–6,66 (m, 2H); 6,21–6,12 (m, 1H); 3,83–3,74 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,18–3,08 (m, 4H); 2,77–2,67 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 8: Síntesis de (S)–1–(2–(dimetilamino)–1–(4–fluoro–3–yodofenil)etil)–4–(5–morfolino–1*H*–pirrolo[2,3-*b*]piridin–3–il)piridin–2(1*H*)–ona



Etapla 1: 1-Fluoro-2-yodo-4-vinilbenceno

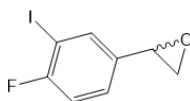


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 3,5 g (14,0 mmol) de 4-fluoro-3-yodobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 2,13 g del compuesto del título.

Rendimiento: 61%.

MH⁺: No ionizable.

Etapla 2: 2-(4-Fluoro-3-yodofenil)oxirano



10

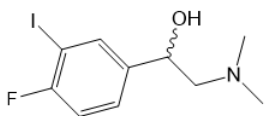
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 2,13 g (8,58 mmol) de 1-fluoro-2-yodo-4-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 1,99 g del compuesto del título.

15

Rendimiento: 88%.

MH⁺: No ionizable.

Etapla 3: 2-(Dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etan-1-ol



20

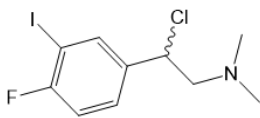
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 1,99 g (7,54 mmol) de 2-(4-fluoro-3-yodofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 1,57 g del compuesto del título.

Rendimiento: 67%.

25

MH⁺: 310,5 (M+1).

Etapla 4: 2-Cloro-2-(4-fluoro-3-yodofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina

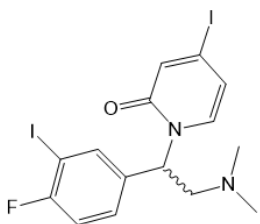


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 1,57 g (5,08 mmol) de 2-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 1,64 g del compuesto del título.

Rendimiento: 98%.

MH+: 328,4 (M+1).

10 **Etapla 5: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona**



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, a partir de 1,57 g (5,08 mmol) de 2-cloro-2-(4-fluoro-3-yodofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-yodofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 555 mg del compuesto del título.

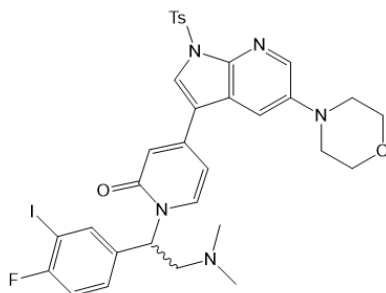
Rendimiento: 22%.

MH+: 513,5 (M+1).

20

25

Etapas 6: 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

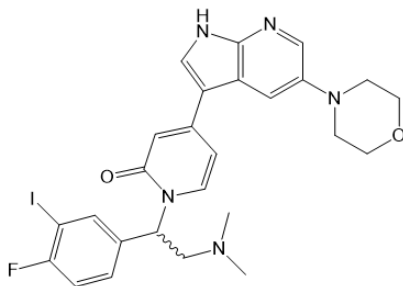


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 555 mg (1,08 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 780 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 97%.

MH⁺: 742,8 (M+1).

Etapas 7: 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



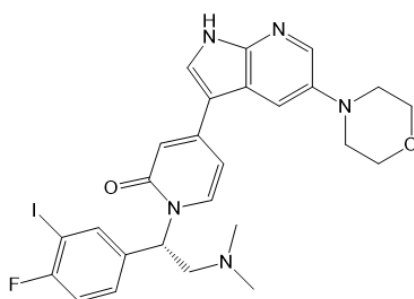
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 760 mg (1,02 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 240 mg de racemato seguido por 87 mg del compuesto del título después de la separación quiral ((+) (S)-enantiómero).

Rendimiento: 40%.

MH+: 588,4 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,91–7,85 (m, 1H); 7,75 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,49–7,41 (m, 1H); 7,26 (t, *J*=8,3Hz, 1H); 6,72–6,64 (m, 2H); 6,19–6,08 (m, 1H); 5 3,84–3,72 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,18–3,08 (m, 4H); 2,73–2,65 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Etapla 8: (S)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



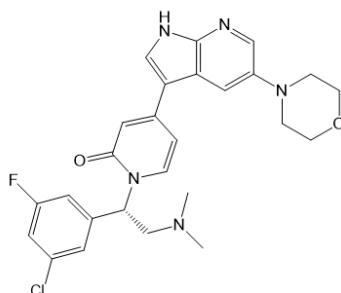
10

Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 87 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 240 15 mg del racemato.

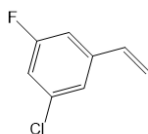
MH+: 588,4 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,91–7,85 (m, 1H); 7,75 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,49–7,41 (m, 1H); 7,26 (t, *J*=8,3Hz, 1H); 6,72–6,64 (m, 2H); 6,19–6,08 (m, 1H); 20 3,84–3,72 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,18–3,08 (m, 4H); 2,73–2,65 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 9: Síntesis de (S)-1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: 1-Cloro-3-fluoro-5-vinilbenceno



5

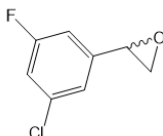
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 5 g (31,5 mmol) de 3-cloro-5-fluorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 3,07 g del compuesto del título.

Rendimiento: 62%.

10

MH+: No ionizable.

Etapa 2: 2-(3-Cloro-5-fluorofenil)oxirano



15

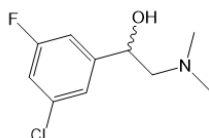
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 3,07 g (20 mmol) de 1-cloro-3-fluoro-5-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 1,55 g del compuesto del título.

Rendimiento: 46%.

MH+: No ionizable.

20

Etapla 3: 1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol

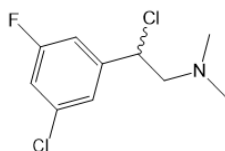


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 300 mg (1,74 mmol) de 2-(3-cloro-5-fluorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 136 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 36%.

MH+: 218,4; 220,4 (M; M+2).

10 **Etapla 4: 2-Cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina**

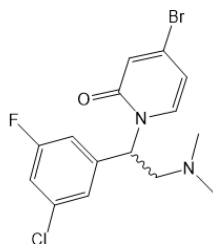


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 136 mg (0,62 mmol) de 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 145 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 98%.

MH+: 236,2; 238,2 (M; M+2).

20 **Etapla 5: 4-Bromo-1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona**



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 145 mg (0,61 mmol) de 2-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N,N-

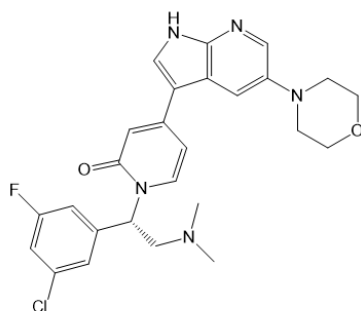
etapa previa) se suspenden en 5 ml de MeCN y 2,5 ml de una solución de Na₂CO₃ 2 M. La mezcla se agita a 120 °C bajo irradiación de microondas en un tubo sellado (150W) durante 1 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava 3 veces con agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto crudo se purifica finalmente por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 16 mg de un sólido blanco.

Rendimiento: 23%.

MH⁺: 588,7 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,77 (d, *J*=7,6Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,43–7,36 (m, 1H); 7,34–7,24 (m, 2H); 6,74–6,67 (m, 2H); 6,20–6,11 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,34–3,23 (m, 1H); 3,19–3,09 (m, 4H); 2,81–2,71 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Etapla 8: (S)-1-(1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

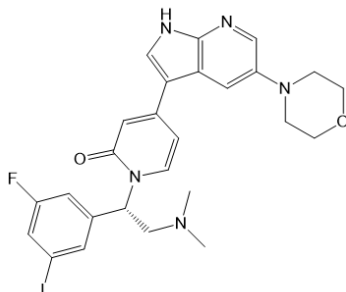


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 5 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 16 mg del racemato.

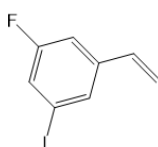
MH⁺: 588,7 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,77 (d, *J*=7,6Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,43–7,36 (m, 1H); 7,34–7,24 (m, 2H); 6,74–6,67 (m, 2H); 6,20–6,11 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,34–3,23 (m, 1H); 3,19–3,09 (m, 4H); 2,81–2,71 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 10: Síntesis de (S)-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



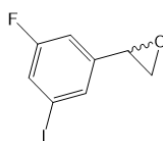
5 **Etapla 1: 1-Fluoro-3-yodo-4-vinilbenceno**



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 2 g (7,96 mmol) de 3-fluoro-5-yodobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 873 mg del compuesto del título.

10 Rendimiento: 44%.
MH⁺: No ionizable.

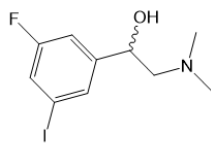
Etapla 2: 2-(3-Fluoro-5-yodofenil)oxirano



15 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 873 mg (3,5 mmol) de 1-fluoro-3-yodo-4-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 432 mg del compuesto del título.

20 Rendimiento: 47%.
MH⁺: No ionizable.

Etapa 3: 2-(Dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etan-1-ol

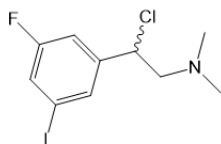


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 376 mg (1,40 mmol) de 2-(3-fluoro-5-yodofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 295 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 67%.

MH+: 310,3 (M+1).

Etapa 4: 2-Cloro-2-(3-fluoro-5-yodofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina

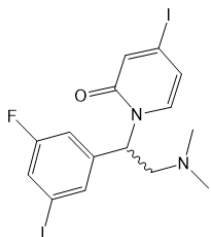


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 351 mg (1,14 mmol) de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 328 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 88%.

MH+: 388,3 (M+1).

Etapa 5: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, a partir de 328 mg (0,85 mmol) de 2-cloro-2-(3-fluoro-5-yodofenil)-N,N-

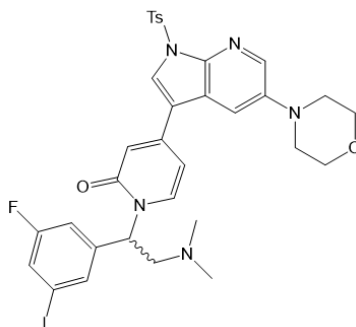
dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-yodofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 236 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 54%.

MH⁺: 513,2 (M+1).

5

Etapa 6: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



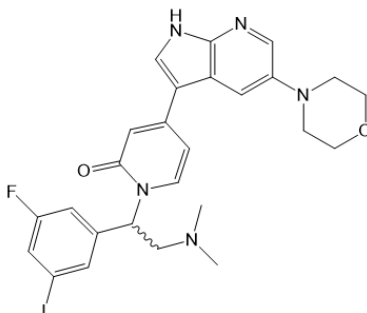
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 236 mg (0,46 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etil)-4-yodopiridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 340 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 99%.

MH⁺: 742,5 (M+1).

15

Etapa 7: 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 207 mg (0,28 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-

20

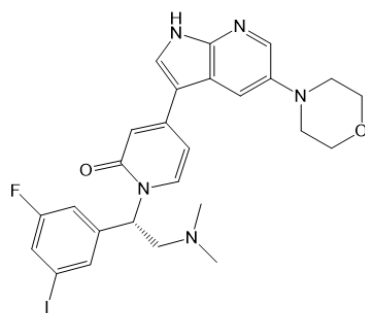
yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 97 mg de racemato.

5 Rendimiento: 59%.

MH+: 588,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,77 (d, *J*=7,8Hz, 1H); 7,71 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,64-7,57 (m, 2H); 7,35-7,28 (m, 1H); 6,74-6,67 (m, 2H); 6,17-6,08 (m, 1H); 3,83-3,74 (m, 4H);
10 3,34-3,22 (m, 1H); 3,19-3,08 (m, 4H); 2,78-2,68 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Etapas 8: (S)-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluoro-5-yodofenil)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

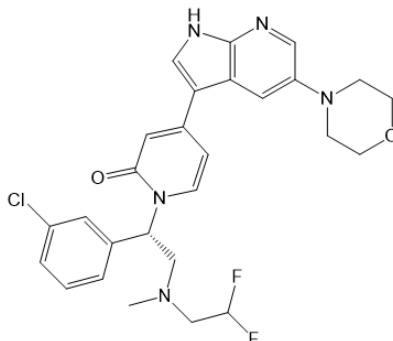


15 Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 2,9 mg del compuesto del título.

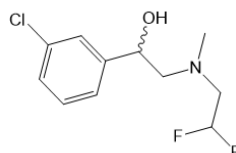
MH+: 588,6 (M+1).

20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,77 (d, *J*=7,8Hz, 1H); 7,71 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,64-7,57 (m, 2H); 7,35-7,28 (m, 1H); 6,74-6,67 (m, 2H); 6,17-6,08 (m, 1H); 3,83-3,74 (m, 4H); 3,34-3,22 (m, 1H); 3,19-3,08 (m, 4H); 2,78-2,68 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 11: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



5 **Etapa 1: 1-(3-Clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etan-1-ol**

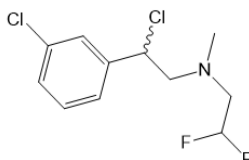


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 500 mg (3,23 mmol) de 2-(3-clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2 etapa 2) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano y 843 mg (6,46 mmol) de (2,2-difluoroetil)(metil)amina clorhidrato en vez de dimetilamina. Se obtienen 277 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 34%.

MH⁺: 250,4; 252,3 (M; M+2).

15 **Etapa 2: 2-Cloro-2-(3-clorofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metiletan-1-amina**



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 277 mg (1,10 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de

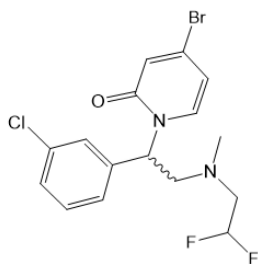
2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 302 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 268,4; 270,3 (M; M+2).

5

Etapas 3: **4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona**



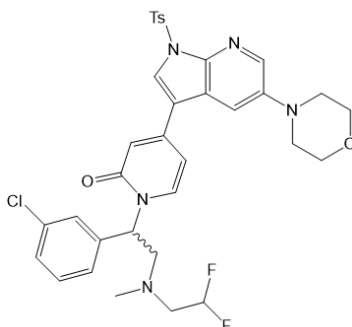
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 302 mg (1,10 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 197 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 44%.

MH+: 405,4; 407,4; 409,3 (M; M+2; M+4).

15

Etapas 4: **1-(1-(3-Clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona**



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 197 mg (0,49 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-

bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona.

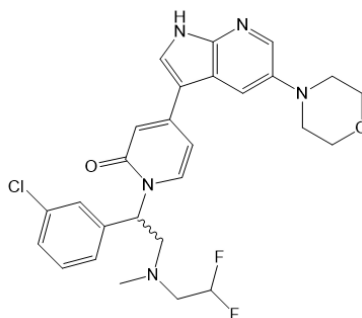
Se obtienen 341 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 682,6; 684,0 (M; M+2).

5

Etapas 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3,

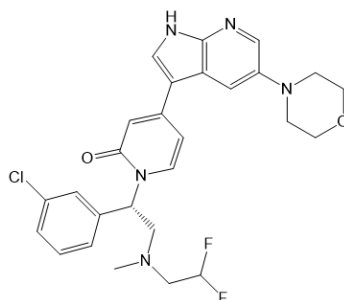
10 Etapa 7, a partir de 341 mg (0,49 mmol) de 1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 137 mg de racemato.

15 Rendimiento: 51%.

MH⁺: 528,5; 530,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,04 (br s, 1H); 8,17 (d, J=2,6Hz, 1H); 8,11 (d, J=2,9Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, J=2,6Hz, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,43-7,33 (m, 3H); 6,73-6,67 (m, 2H); 6,24-6,17 (m, 1H); 6,06 (dt, J=55,8 y 4,3Hz, 1H);
20 3,83-3,74 (m, 4H); 3,50-3,41 (m, 1H); 3,18-3,08 (m, 5H); 2,99-2,79 (m, 2H); 2,37 (s, 3H).

Etapla 6: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

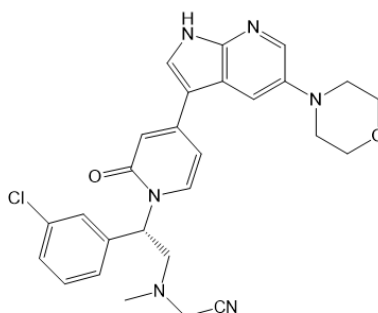


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 19 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 137 mg del racemato.

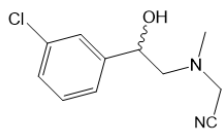
MH⁺: 528,5; 530,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,04 (br s, 1H); 8,17 (d, J=2,6Hz, 1H); 8,11 (d, J=2,9Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, J=2,6Hz, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,43-7,33 (m, 3H); 6,73-6,67 (m, 2H); 6,24-6,17 (m, 1H); 6,06 (dt, J=55,8 y 4,3Hz, 1H); 3,83-3,74 (m, 4H); 3,50-3,41 (m, 1H); 3,18-3,08 (m, 5H); 2,99-2,79 (m, 2H); 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 12: Síntesis de (S)-2-((2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)(metil)amino)acetonitrilo



Etapla 1: 2-((2-(3-Clorofenil)-2-hidroxietil)(metil)amino)acetonitrilo



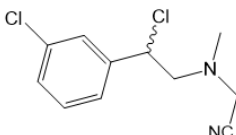
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 500 mg (3,23 mmol) de 2-(3-clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2 etapa 2) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano y 688 mg (6,46 mmol) de 2-(metilamino)acetonitrilo clorhidrato en vez de dimetilamina. Se obtienen 398 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 55%.

MH+: 225,4; 227,1 (M; M+2).

10

Etapla 2: 2-((2-Cloro-2-(3-clorofenil)etil)(metil)amino)acetonitrilo



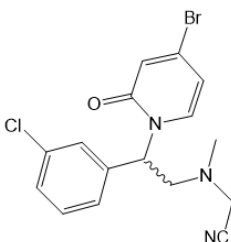
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 398 mg (1,77 mmol) de 2-((2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)(metil)amino)acetonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 430 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 243,3; 245,2 (M; M+2).

20

Etapla 3: 2-((2-(4-Bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(3-clorofenil)etil)(metil)amino)acetonitrilo

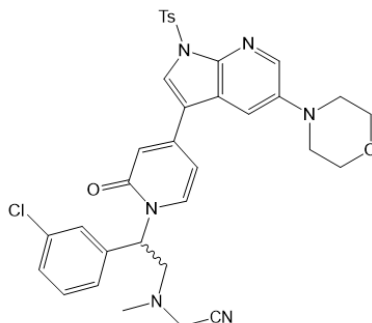


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 430 mg (1,77 mmol) de 2-((2-cloro-2-(3-clorofenil)etil)(metil)amino)acetonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 205 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 30%.

MH⁺: 380,4; 382,3; 384,3 (M; M+2; M+4).

Etapa 4: 2-((2-(3-Clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)amino)acetonitrilo

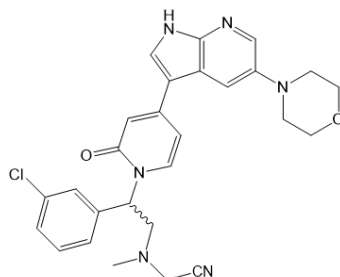


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 205 mg (0,54 mmol) de 2-((2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-2-(3-clorofenil)etil)(metil)amino)acetonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 346 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 98%.

MH⁺: 657,6; 659,6 (M; M+2).

Etapa 5: 2-((2-(3-Clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)amino)acetonitrilo



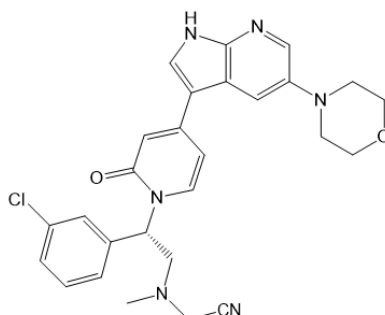
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 346 mg (0,52 mmol) de 2-((2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)amino)acetonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 150 mg de racemato.

Rendimiento: 56%.

MH⁺: 503,5; 505,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,07 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,73 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,51–7,47 (m, 1H); 7,46–7,34 (m, 3H); 6,74–6,68 (m, 2H); 6,26–6,17 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 6H); 3,52–3,41 (m, 1H); 3,18–3,09 (m, 4H); 3,00–2,90 (m, 1H); 2,33 (s, 3H).

Etapa 6: (S)-2-((2-(3-Clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)amino)acetonitrilo

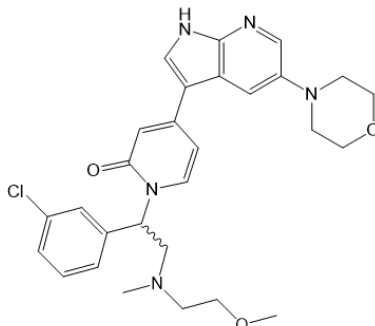


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 58 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 150 mg del racemato.

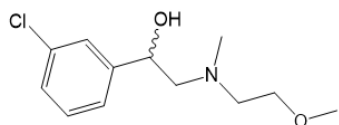
MH⁺: 503,5; 505,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,07 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,73 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,51–7,47 (m, 1H); 7,46–7,34 (m, 3H); 6,74–6,68 (m, 2H); 6,26–6,17 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 6H); 3,52–3,41 (m, 1H); 3,18–3,09 (m, 4H); 3,00–2,90 (m, 1H); 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 13: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



5 Etapa 1: 1-(3-Clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etan-1-ol

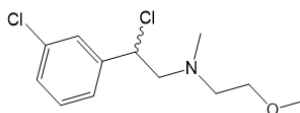


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 400 mg (2,59 mmol) de 2-(3-clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2 etapa 2) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano y 462 mg (5,18 mmol) de N-(2-metoxietil)metilamina en vez de dimetilamina. Se obtienen 470 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 74%.

MH⁺: 244,4; 246,2 (M; M+2).

15 Etapa 2: 2-Cloro-2-(3-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-N-metiletan-1-amina

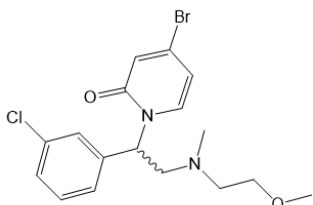


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 470 mg (1,93 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 552 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 262,4; 264,3 (M; M+2).

Etapa 3: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona

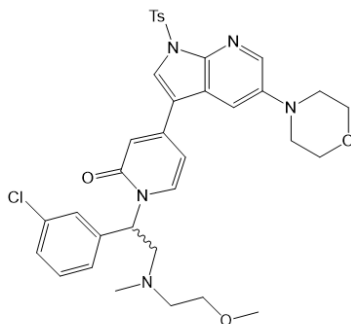


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 506 mg (1,92 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-N-metiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 525 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 68%.

MH+: 399,3; 401,4; 403,2 (M; M+2; M+4).

Etapa 4: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

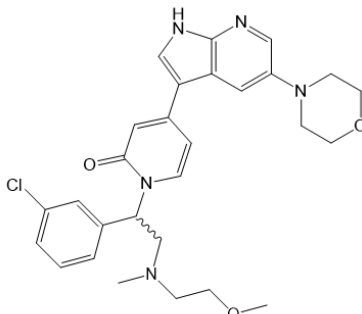


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 262 mg (0,66 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 421 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 95%.

MH+: 676,7; 678,0 (M; M+2).

Etapa 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



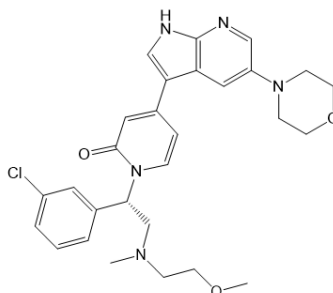
5 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 421 mg (0,62 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 240 mg de racemato.

Rendimiento: 74%.

MH⁺: 522,6; 524,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, J=2,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,75 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,70 (d, J=2,5Hz, 1H); 7,49–7,45 (m, 1H); 15 7,43–7,30 (m, 3H); 6,73–6,67 (m, 2H); 6,23–6,14 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,45–3,31 (m, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,18–3,09 (m, 4H); 3,00–2,91 (m, 1H); 2,65–2,57 (m, 2H); 2,26 (s, 3H).

Etapa 6: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

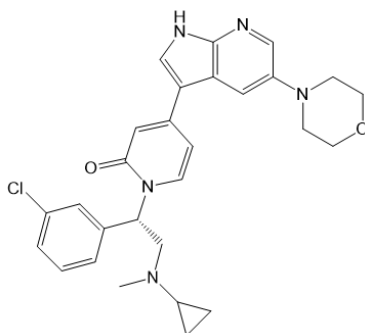


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)–enantiómero, seguido por el (+) (S)–enantiómero con ee > 98%. 56 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 240 mg del racemato.

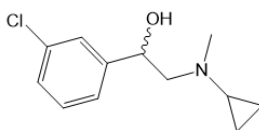
MH⁺: 522,6; 524,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO–d₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=7,8Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,49–7,45 (m, 1H); 7,43–7,30 (m, 3H); 6,73–6,67 (m, 2H); 6,23–6,14 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,45–3,31 (m, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,18–3,09 (m, 4H); 3,00–2,91 (m, 1H); 2,65–2,57 (m, 2H); 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 14: Síntesis de (S)–1–(1–(3–clorofenil)–2–(ciclopropil(metil)amino)etil)–4–(5–morfolino–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–3–il)piridin–2(1H)–ona



Etapa 1: 1–(3–Clorofenil)–2–(ciclopropil(metil)amino)etan–1–ol

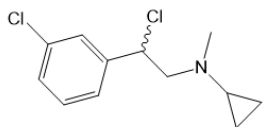


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 400 mg (2,59 mmol) de 2–(3–clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2 etapa 2) en vez de 2–(3–fluorofenil)oxirano y 557 mg (5,18 mmol) de *N*–ciclopropilmetilamina clorhidrato en vez de dimetilamina. Se obtienen 412 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 70%.

MH⁺: 226,4; 228,3 (M; M+2).

Etapla 2: *N*-(2-Cloro-2-(3-clorofenil)etil)-*N*-metilciclopropanamina

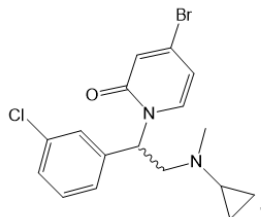


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 402 mg (1,78 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 505 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 58%.

MH+: 244,3; 246,3 (M; M+2).

Etapla 3: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etil)piridin-2(1*H*)-ona

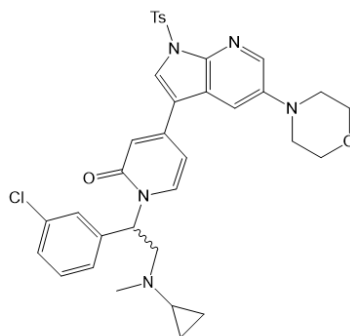


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 505 mg (2,07 mmol) de *N*-(2-cloro-2-(3-clorofenil)etil)-*N*-metilciclopropanamina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 253 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 32%.

MH+: 381,3; 383,3; 385,3 (M; M+2; M+4).

Etapas 4: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

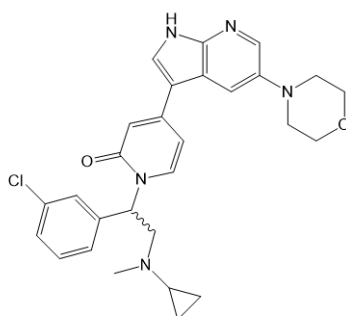


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 253 mg (0,66 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etil)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 210 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 48%.

MH⁺: 658,4; 659,7; 660,6 (M; M+1; M+2).

Etapas 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



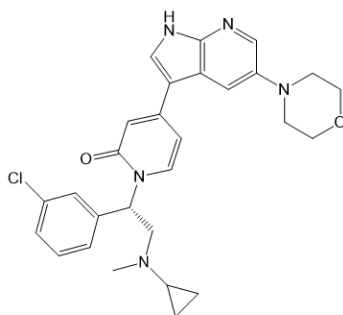
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 210 mg (0,32 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 146 mg de racemato.

Rendimiento: 91%.

MH+: 504,6; 506,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,77 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,50–7,46 (m, 1H); 7,43–7,33 (m, 3H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,30–6,20 (m, 1H); 3,83–3,74 (m, 4H);
5 3,53–3,41 (m, 1H); 3,18–3,10 (m, 4H); 3,08–2,99 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,78–1,69 (m, 1H); 0,45–0,36 (m, 2H); 0,25–0,14 (m, 2H).

Etapla 6: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-(ciclopropil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



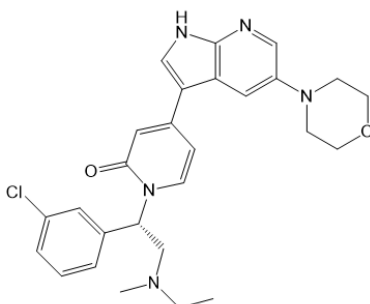
10

Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 38 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 146
15 mg del racemato.

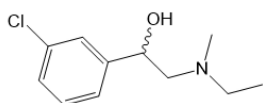
MH+: 504,6; 506,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,77 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,50–7,46 (m, 1H); 7,43–7,33 (m, 3H); 6,72–6,65 (m, 2H); 6,30–6,20 (m, 1H); 3,83–3,74 (m, 4H);
20 3,53–3,41 (m, 1H); 3,18–3,10 (m, 4H); 3,08–2,99 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,78–1,69 (m, 1H); 0,45–0,36 (m, 2H); 0,25–0,14 (m, 2H).

Ejemplo 15: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapla 1: 1-(3-Clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etan-1-ol



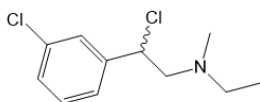
5

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 400 mg (2,59 mmol) de 2-(3-clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2 etapa 2) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano y 495 mg (5,18 mmol) de N-metiletanamina clorhidrato en vez de dimetilamina. Se obtienen 103 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 19%.

MH+: 214,3; 216,2 (M; M+2).

Etapla 2: 2-Cloro-2-(3-clorofenil)-N-etil-N-metiletan-1-amina



15

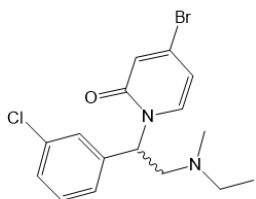
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 103 mg (0,48 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 125 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 232,3; 234,2 (M; M+2).

20

Etapa 3: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona



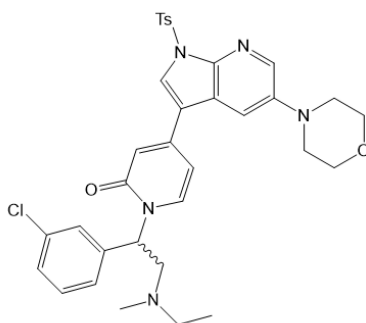
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 125 mg (0,54 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N-etil-N-metiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 78 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 39%.

MH⁺: 369,4; 371,3; 373,3 (M; M+2; M+4).

10

Etapa 4: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



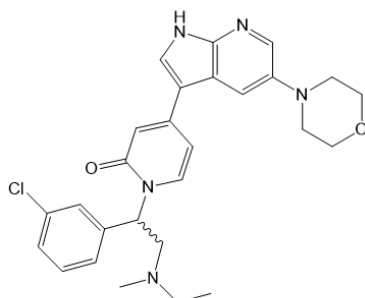
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 78 mg (0,21 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 128 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 94%.

MH⁺: 646,7; 648,6 (M; M+2).

20

Etapla 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



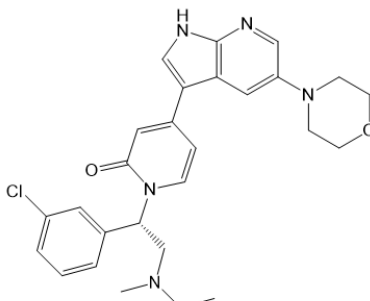
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 128 mg (0,20 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 45 mg de racemato.

Rendimiento: 46%.

MH⁺: 492,6; 494,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,16 (d, J=2,6Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,74 (d, J=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, J=2,6Hz, 1H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,43-7,34 (m, 3H); 6,71-6,66 (m, 2H); 6,22-6,15 (m, 1H); 3,82-3,74 (m, 4H); 3,34-3,24 (m, 1H); 3,17-3,10 (m, 4H); 2,91-2,83 (m, 1H); 2,51-2,40 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 0,95 (t, J=7,1Hz, 3H).

Etapla 6: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-(etil(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de

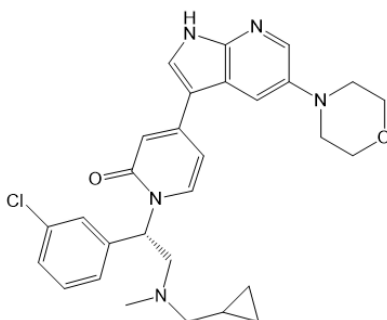
TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)–enantiómero, seguido por el (+) (S)–enantiómero con ee > 98%. 16 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 45 mg del racemato.

MH+: 492,6; 494,6 (M; M+2).

5 ^1H RMN (DMSO–d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,16 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,74 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H); 7,70 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H); 7,49–7,45 (m, 1H); 7,43–7,34 (m, 3H); 6,71–6,66 (m, 2H); 6,22–6,15 (m, 1H); 3,82–3,74 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,17–3,10 (m, 4H); 2,91–2,83 (m, 1H); 2,51–2,40 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 0,95 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H).

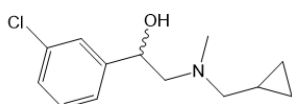
10

Ejemplo 16: Síntesis de (S)–1–(1–(3–clorofenil)–2–((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)–4–(5–morfolino–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–3–il)piridin–2(1H)–ona



15

Etapas 1: 1–(3–Clorofenil)–2–((ciclopropilmetil)(metil)amino)etan–1–ol



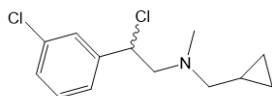
20

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 400 mg (2,59 mmol) de 2–(3–clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2 etapa 2) en vez de 2–(3–fluorofenil)oxirano y 630 mg (5,18 mmol) de 1–ciclopropil–N–metilmetanamina clorhidrato en vez de dimetilamina. Se obtienen 183 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 29%.

MH+: 240,4; 242,2 (M; M+2).

Etapa 2: 2-Cloro-2-(3-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-N-metiletan-1-amina

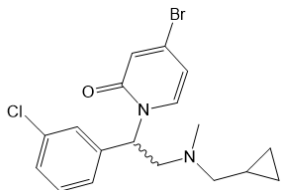


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 183 mg (0,76 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-((ciclopropilmetil)(metil)amino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 220 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 258,4; 260,2 (M; M+2).

Etapa 3: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)piridin-2(1H)-ona

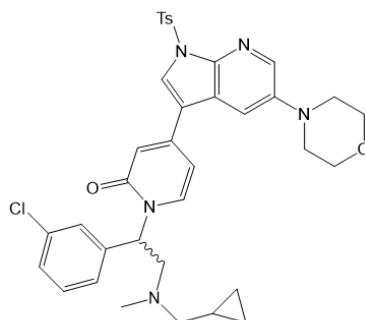


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 220 mg (0,85 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-N-metiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 115 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 34%.

MH+: 395,4; 397,4; 399,3 (M; M+2; M+4).

Etapla 4: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

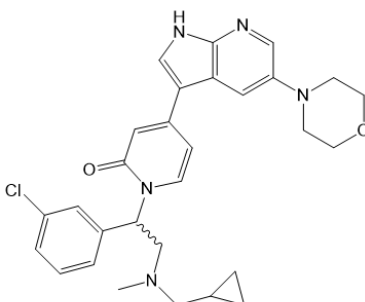


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 115 mg (0,29 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 144 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 73%.

MH⁺: 672,7; 674,7 (M; M+2).

Etapla 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



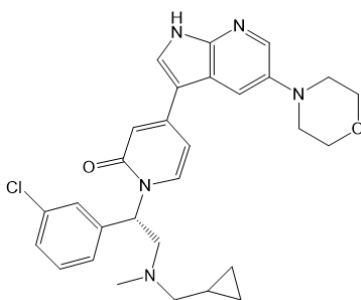
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 144 mg (0,21 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 68 mg de racemato.

Rendimiento: 61%.

MH⁺: 518,7; 520,6 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,14 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,71 (d, *J*=7,3Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,49–7,45 (m, 1H); 7,42–7,32 (m, 3H); 6,71–6,64 (m, 2H); 6,24–6,16 (m, 1H); 3,83–3,74 (m, 4H);
5 3,36–3,26 (m, 1H); 3,17–3,09 (m, 4H); 2,99–2,91 (m, 1H); 2,31 (d, *J*=6,6Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 0,88–0,78 (m, 1H); 0,48–0,38 (m, 2H); 0,09–0,03 (m, 2H).

Etapla 6: (S)–1–(1–(3–Clorofenil)–2–((ciclopropilmetil)(metil)amino)etil)–4–(5–morfolino–1*H*–pirrolo[2,3-*b*]piridin–3–il)piridin–2(1*H*)–ona



10

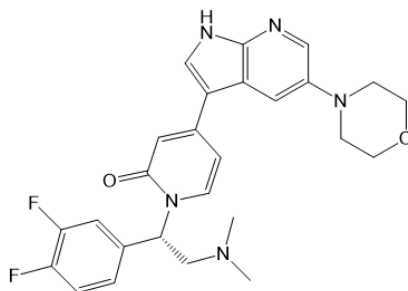
Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)–enantiómero, seguido por el (+) (S)–enantiómero con ee > 98%. 29 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 68
15 mg del racemato.

MH⁺: 518,7; 520,6 (M; M+2).

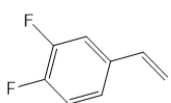
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,14 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,71 (d, *J*=7,3Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,49–7,45 (m, 1H); 7,42–7,32 (m, 3H); 6,71–6,64 (m, 2H); 6,24–6,16 (m, 1H); 3,83–3,74 (m, 4H);
20 3,36–3,26 (m, 1H); 3,17–3,09 (m, 4H); 2,99–2,91 (m, 1H); 2,31 (d, *J*=6,6Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 0,88–0,78 (m, 1H); 0,48–0,38 (m, 2H); 0,09–0,03 (m, 2H).

25

Ejemplo 17: Síntesis de (S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas 1: 1,2-Difluoro-4-vinilbenceno



5

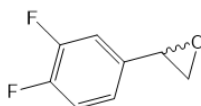
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 2,5 g (17,6 mmol) de 3,4-difluorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 1,38 g del compuesto del título.

Rendimiento: 56%.

10

MH+: No ionizable.

Etapas 2: 2-(3,4-Difluorofenil)oxirano



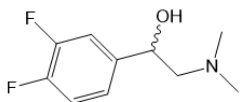
15 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 1,38 g (9,85 mmol) de 1,2-difluoro-4-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 884 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 57%.

MH+: No ionizable.

20

Etapas 3: 1-(3,4-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol

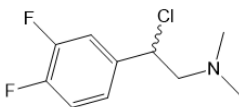


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 884 mg (5,66 mmol) de 2-(3,4-difluorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 784 mg del compuesto del título.

5 Rendimiento: 69%.

MH⁺: 202,2 (M+1).

Etapa 4: 2-Cloro-2-(3,4-difluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina

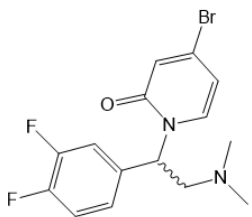


10 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 784 mg (3,90 mmol) de 1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 770 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 90%.

15 MH⁺: 220,3; 222,1 (M; M+2).

Etapa 5: 4-Bromo-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona

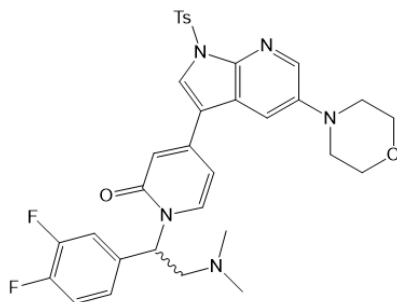


20 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 770 mg (3,51 mmol) de 2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 560 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 45%.

25 MH⁺: 357,3; 359,3 (M; M+2).

Etapla 6: 1-(1-(3,4-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

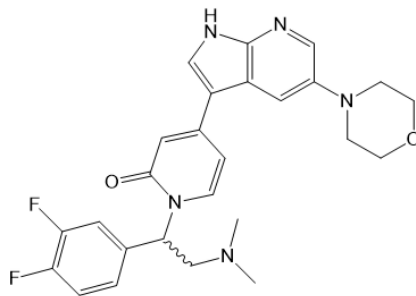


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 560 mg (1,57 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 685 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 69%.

MH+: 634,5 (M+1).

Etapla 7: 1-(1-(3,4-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



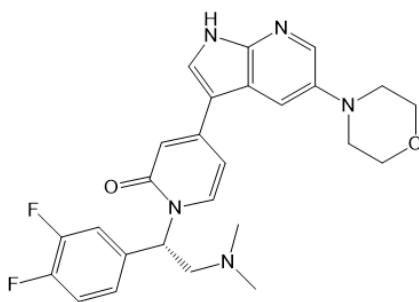
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 685 mg (1,08 mmol) de 1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 400 mg de racemato.

Rendimiento: 77%.

MH+: 480,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 8,08 (d, *J*=2,9Hz, 1H); 7,73 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,56–7,50 (m, 1H); 7,46–7,39 (m, 1H); 7,25–7,20 (m, 1H); 6,70–6,65 (m, 2H); 6,20–6,14 (m, 1H); 3,81–3,74 (m, 4H); 3,28–3,21 (m, 1H); 3,17–3,09 (m, 4H); 2,79–2,70 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Etapas 8: (S)-1-(1-(3,4-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

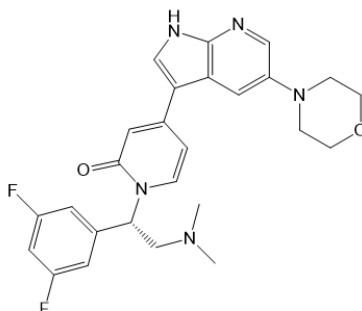


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. Se obtienen 16 mg del compuesto del título.

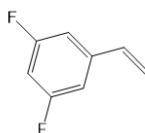
MH⁺: 480,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 8,08 (d, *J*=2,9Hz, 1H); 7,73 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,56–7,50 (m, 1H); 7,46–7,39 (m, 1H); 7,25–7,20 (m, 1H); 6,70–6,65 (m, 2H); 6,20–6,14 (m, 1H); 3,81–3,74 (m, 4H); 3,28–3,21 (m, 1H); 3,17–3,09 (m, 4H); 2,79–2,70 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 18: Síntesis de (S)-1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapla 1: 1,3-Difluoro-5-vinilbenceno



5

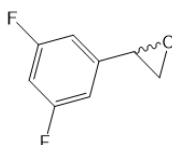
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapla 4, a partir de 2,5 g (17,6 mmol) de 3,5-difluorobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 0,52 g del compuesto del título.

Rendimiento: 21%.

10

MH+: No ionizable.

Etapla 2: 2-(3,5-Difluorofenil)oxirano



15

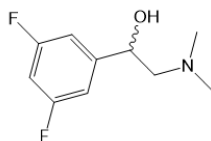
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapla 5, a partir de 0,52 g (3,71 mmol) de 1,3-difluoro-5-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 226 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 39%.

MH+: No ionizable.

20

Etapla 3: 1-(3,5-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol

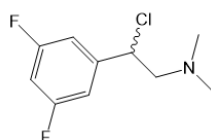


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 226 mg (1,45 mmol) de 2-(3,5-difluorofenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 120 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 41%.

MH⁺: 202,2 (M+1).

10 **Etapla 4: 2-Cloro-2-(3,5-difluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina**



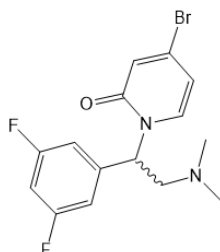
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 120 mg (0,60 mmol) de 1-(3,5-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol.

15 Se obtienen 105 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

MH⁺: 220,3; 221,1 (M; M+2).

20 **Etapla 5: 4-Bromo-1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona**



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 105 mg (0,48 mmol) de 2-cloro-2-(3,5-difluorofenil)-N,N-

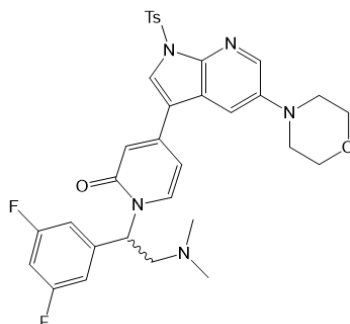
dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 57 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 33%.

MH⁺: 3573; 359,3 (M; M+2).

5

Etapas 6: 1-(1-(3,5-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



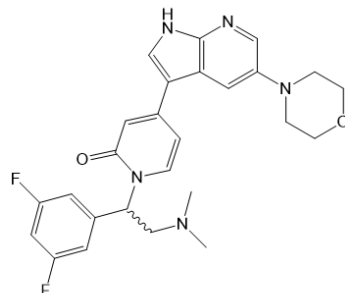
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 57 mg (0,16 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 65 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 64%.

MH⁺: 634,5 (M+1).

15

Etapas 7: 1-(1-(3,5-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 65 mg (0,10 mmol) de 1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-

20

4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 12 mg de racemato.

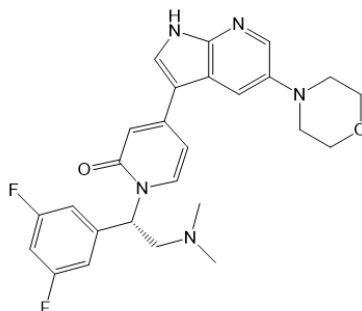
Rendimiento: 25%.

5 MH⁺: 480,5 (M+1).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,05 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,22–7,16 (m, 1H); 7,16–7,10 (m, 2H); 6,73–6,66 (m, 2H); 6,21–6,14 (m, 1H); 3,84–3,74 (m, 4H); 3,31–3,22 (m, 1H); 3,17–3,10 (m, 4H); 2,81–2,72 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

10

Etapas 8: (S)-1-(1-(3,5-Difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

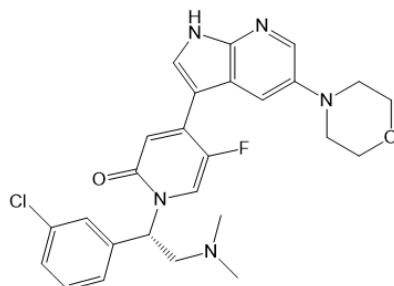


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 3 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 12 mg del racemato.

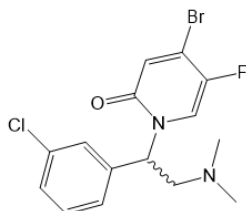
MH⁺: 480,5 (M+1).

20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,05 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=8,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,22–7,16 (m, 1H); 7,16–7,10 (m, 2H); 6,73–6,66 (m, 2H); 6,21–6,14 (m, 1H); 3,84–3,74 (m, 4H); 3,31–3,22 (m, 1H); 3,17–3,10 (m, 4H); 2,81–2,72 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 19: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoro-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas 1: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona

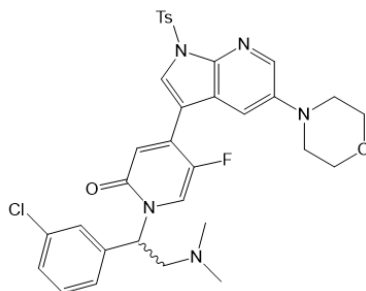


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 220 mg (1,15 mmol) de 4-bromo-5-fluoro-1H-piridin-2-ona en vez de 4-bromopiridin-2-(1H)-ona y 250 mg (1,15 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrito en el Ejemplo 2 etapa 4) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 145 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 34%.

MH⁺: 373,3; 375,3; 377,2 (M; M+2; M+4).

Etapas 2: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoro-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

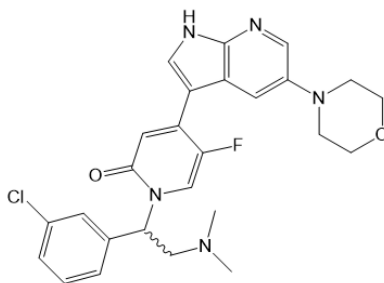


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 145 mg (0,39 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 211 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 84%.

MH+: 650,5; 651,9; 652,7 (M; M+1; M+2).

Etapa 3: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoro-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



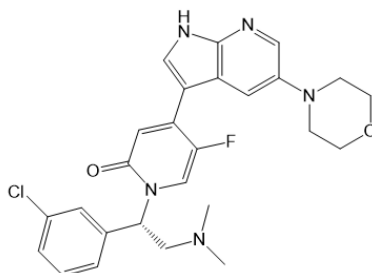
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 211 mg (0,32 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoro-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 95 mg de racemato.

Rendimiento: 59%.

MH+: 496,5; 498,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,16 (br s, 1H); 8,19 (d, J=2,6Hz, 1H); 8,12 (d, J=7,7Hz, 1H); 7,92 (d, J=2,8Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 7,54-7,51 (m, 1H); 7,44-7,36 (m, 3H); 6,67 (d, J=7,7Hz, 1H); 6,18-6,10 (m, 1H); 3,82-3,73 (m, 4H); 3,43-3,35 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 4H); 2,72-2,63 (m, 1H); 2,22 (s, 6H).

Etapas 4: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-5-fluoro-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

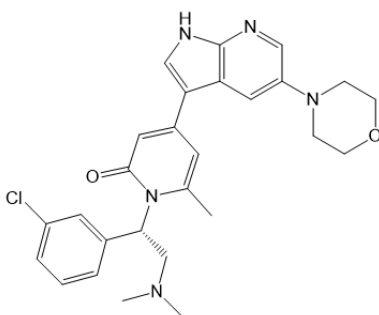


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 34 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 95 mg del racemato.

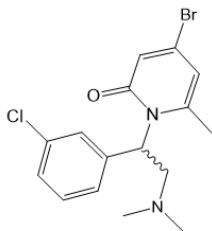
MH⁺: 496,5; 498,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,16 (br s, 1H); 8,19 (d, J=2,6Hz, 1H); 8,12 (d, J=7,7Hz, 1H); 7,92 (d, J=2,8Hz, 1H); 7,63–7,59 (m, 1H); 7,54–7,51 (m, 1H); 7,44–7,36 (m, 3H); 6,67 (d, J=7,7Hz, 1H); 6,18–6,10 (m, 1H); 3,82–3,73 (m, 4H); 3,43–3,35 (m, 1H); 3,16–3,08 (m, 4H); 2,72–2,63 (m, 1H); 2,22 (s, 6H).

Ejemplo 20: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metil-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas 1: 4-Bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

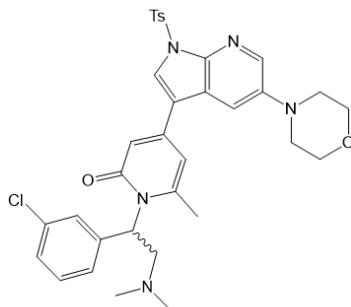


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 216 mg (1,15 mmol) de 4-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona en vez de 4-bromopiridin-2-(1H)-ona y 250 mg (1,15 mmol) de 2-cloro-2-(3-clorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (descrito en Ejemplo 2, Etapa 4) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 40 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 9%.

MH⁺: 369,3; 371,3; 373,2 (M; M+2; M+4).

Etapas 2: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metil-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

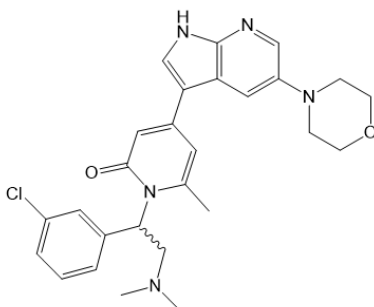


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 40 mg (0,39 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 78 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 646,6; 648,4 (M; M+2).

Etapas 3: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metil-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



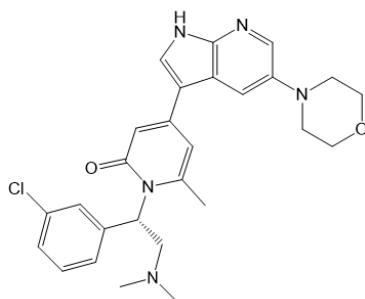
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 78 mg (0,12 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metil-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 12 mg de racemato.

Rendimiento: 20%.

MH⁺: 492,5; 494,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,05 (br s, 1H); 8,17 (m, 1H); 8,06 (m, 1H); 7,80–7,64 (m, 1H); 7,47–7,18 (m, 4H); 6,77–6,53 (m, 1H); 6,50–6,40 (m, 1H); 5,40–5,30 (m, 1H); 3,87–3,71 (m, 4H); 3,33–3,21 (m, 1H); 3,21–3,07 (m, 4H); 2,90–2,78 (m, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,26 (s, 6H).

Etapas 4: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-6-metil-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



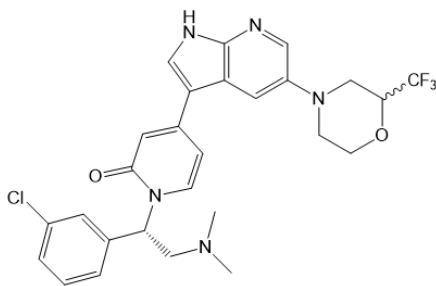
Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y an Heptane/EtOH/DCM/0,1%TEA mixture como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-

enantiómero con ee > 98%. 4 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 12 mg del racemato.

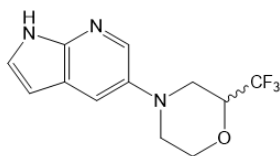
MH⁺: 492,5; 494,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,05 (br s, 1H); 8,17 (m, 1H); 8,06 (m, 1H); 7,80–7,64 (m, 1H); 7,47–7,18 (m, 4H); 6,77–6,53 (m, 1H); 6,50–6,40 (m, 1H); 5,40–5,30 (m, 1H); 3,87–3,71 (m, 4H); 3,33–3,21 (m, 1H); 3,21–3,07 (m, 4H); 2,90–2,78 (m, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,26 (s, 6H).

Ejemplo 21: Síntesis de 1-((S)-1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-(2-(trifluorometil)morfolino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas 1: 4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)morfolina

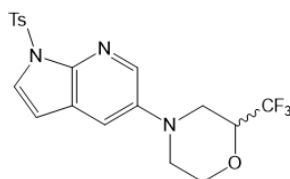


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, a partir de 119 mg (0,62 mmol) de 2-(trifluorometil)morfolina clorhidrato en vez de morfolina. Se obtienen 161 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 272,4 (M+1).

Etapa 2: 4-(1-Tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)morfolina



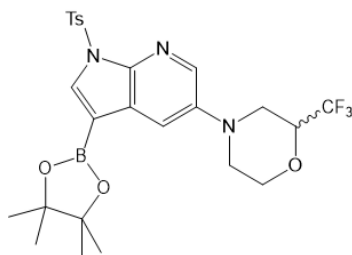
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, a partir de 161 mg (0,59 mmol) de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)morfolina (descrita en la etapa previa) en vez de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina. Se obtienen 305 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 426,6 (M+1).

10

Etapa 3: 4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)morfolina



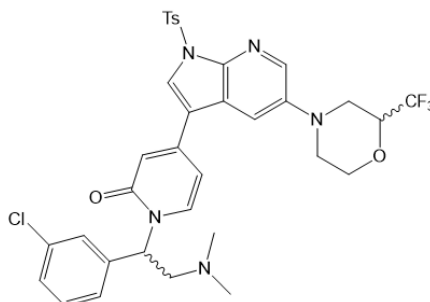
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir de 305 mg (0,72 mmol) de 4-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)morfolina (descrita en la etapa previa) en vez de 4-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina. Se obtienen 330 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 84%.

MH+: 552,5 (M+1).

20

Etapla 4: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(1-tosil-5-(2-(trifluorometil)morfolino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

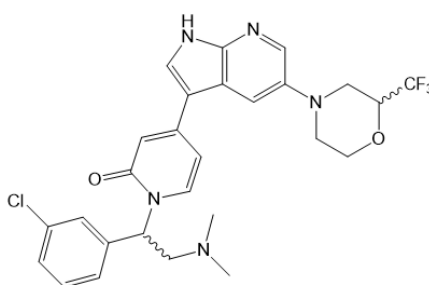


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 160 mg (0,29 mmol) de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)morfolina (descrita en la etapa previa) en vez de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina y 103 mg (0,29 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en el Ejemplo 2, Etapa 5) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 155 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 76%.

MH+: 700,6; 701,9; 702,7 (M; M+1; M+2).

Etapla 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-(2-(trifluorometil)morfolino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 155 mg (0,22 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(1-tosil-5-(2-(trifluorometil)morfolino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-

4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 73 mg de racemato.

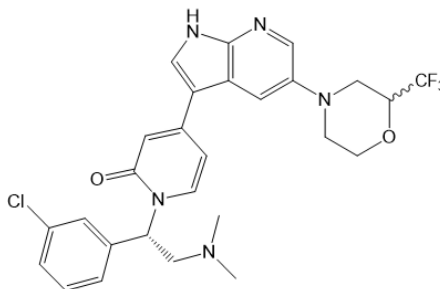
Rendimiento: 60%.

MH⁺: 546,6; 548,6 (M; M+2).

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,10 (br s, 1H); 8,21 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,83 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=7,4Hz, 1H); 7,49–7,44 (m, 1H); 7,44–7,33 (m, 3H); 6,76–6,66 (m, 2H); 6,23–6,13 (m, 1H); 4,46–4,33 (m, 1H); 4,15–4,05 (m, 1H); 3,91–3,78 (m, 1H); 3,78–3,63 (m, 1H); 3,54–3,44 (m, 1H); 3,32–3,23 (m, 1H); 2,96–2,79 (m, 2H); 2,79–2,69 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

10

Etapas 6: 1-((*S*)-1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-(2-(trifluorometil)morfolino)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



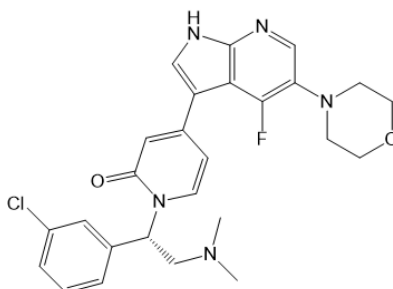
Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (*R*)-enantiómero, seguido por el (+) (*S*)-enantiómero con ee > 98%. 30 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 73 mg del racemato.

MH⁺: 546,6; 548,6 (M; M+2).

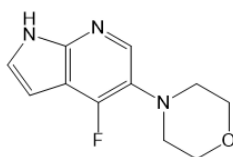
20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,10 (br s, 1H); 8,21 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,83 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=7,4Hz, 1H); 7,49–7,44 (m, 1H); 7,44–7,33 (m, 3H); 6,76–6,66 (m, 2H); 6,23–6,13 (m, 1H); 4,46–4,33 (m, 1H); 4,15–4,05 (m, 1H); 3,91–3,78 (m, 1H); 3,78–3,63 (m, 1H); 3,54–3,44 (m, 1H); 3,32–3,23 (m, 1H); 2,96–2,79 (m, 2H); 2,79–2,69 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

25

Ejemplo 22: Síntesis de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas 1: 4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina



5

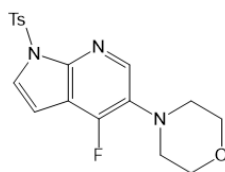
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, a partir de 145 mg (0,67 mmol) de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en vez de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Se obtienen 35 mg del compuesto del título.

10

Rendimiento: 23%.

MH⁺: 222,3 (M+1).

Etapas 2: 4-(4-Fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina



15

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, a partir de 35 mg (0,16 mmol) de 4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina (descrita en la etapa previa) en vez de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina.

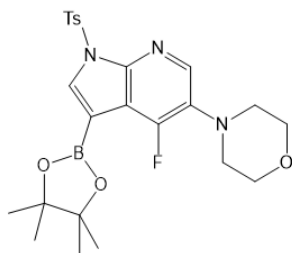
Se obtienen 53 mg del compuesto del título.

20

Rendimiento: 53%.

MH⁺: 376,4 (M+1).

Etapla 3: 4-(4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina



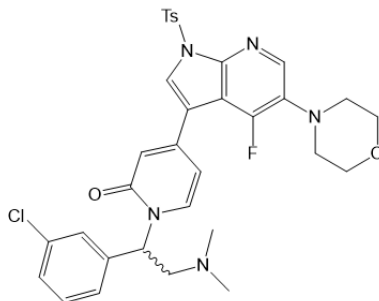
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir de 53 mg (0,14 mmol) de 4-(4-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina (descrita en la etapa previa) en vez de 4-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina. Se obtienen 22 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 31%.

MH⁺: 502,5 (M+1).

10

Etapla 4: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

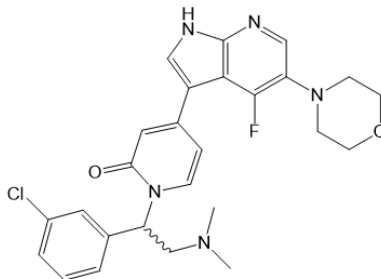


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 22 mg (0,044 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)morfolina y 16 mg (0,044 mmol) de 4-bromo-1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en el Ejemplo 2, Etapa 5) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 17 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 61%.

MH⁺: 700,6; 701,9; 702,8 (M; M+1; M+2).

Etap 5: 1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-5-morfolino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

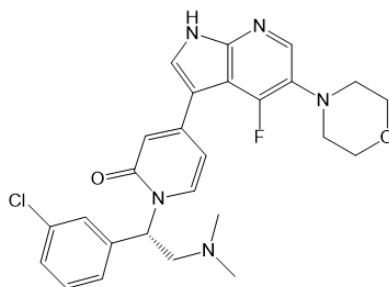


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 17 mg (0,026 mmol) de 1-(1-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-5-morfolino-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 5 mg de racemato.

Rendimiento: 42%.

MH+: 496,6; 498,5 (M; M+2)

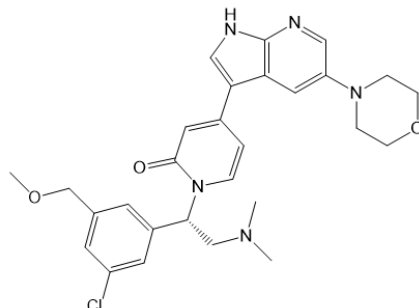
Etap 6: (S)-1-(1-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-5-morfolino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



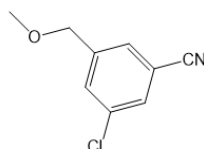
Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 2 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 5 mg del racemato.

MH+: 496,6; 498,5 (M; M+2)

Ejemplo 23: Síntesis de (S)-1-(1-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



5 **Etapla 1: 3-Cloro-5-(metoximetil)benzonitrilo**

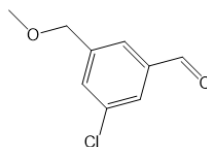


500 mg (2,98 mmol, 1 eq) de alcohol 3-cloro-5-cianobencílico se disuelven en 30 ml de DMF seca y la solución se enfría hasta 0 °C con un baño de hielo/agua. 155 mg (3,88 mmol, 1,3 eq) de hidruro de sodio (60% en aceite de parafina) se añaden lentamente y la suspensión se agita durante 15 min. A continuación, 441 µL (8,95 mmol) de yoduro de metilo se añaden luego a 0 °C y la mezcla se agita durante otros 30 min. La mezcla se diluye con 100 ml de Et₂O, se lava 3 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar 664 mg del compuesto crudo que se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de Et₂O/hexano como eluyente. Se obtienen 497 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 92%.

MH⁺: 182,2 (M+1).

20 **Etapla 2: 3-Cloro-5-(metoximetil)benzaldehído**

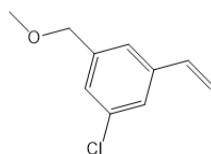


437 mg (2,40 mmol, 1 eq) de 3-cloro-5-(metoximetil)benzonitrilo (descrita en la etapa previa) se disuelven en una mezcla de 1,25 ml de piridina, 1,25 mL de ácido acético y 1,25 mL de agua. La solución se enfría hasta 0 °C y 2,04 g (19,25 mmol, 8 eq) de NaH₂PO₂ monohidrato se añaden, seguido por una pequeña cantidad de níquel Ni (50% en agua). La reacción se agita durante 1 h a 0 °C y a temperatura ambiente durante otras 3 h. La mezcla se filtra en Celite y el precipitado se enjuaga varias veces con EtOAc. Los filtrados combinados se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. El compuesto crudo se purifica finalmente por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de EtOAc/hexano como eluyente. Se obtienen 278 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 59%.

MH⁺: 185,2; 187,1 (M+1; M+3).

Etapla 3: 1-Cloro-3-(metoximetil)-5-vinilbenceno



15

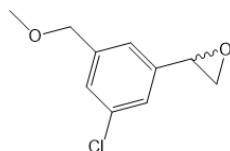
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapla 4, a partir de 278 mg (1,50 mmol) de 3-cloro-5-(metoximetil)benzaldehído (descrita en la etapa previa) en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 100 mg del compuesto del título.

20

Rendimiento: 36%.

MH⁺: No ionizable.

Etapla 4: 2-(3-Cloro-5-(metoximetil)fenil)oxirano



25

El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapla 5, a partir de 100 mg (0,55 mmol) de 1-cloro-3-(metoximetil)-5-vinilbenceno

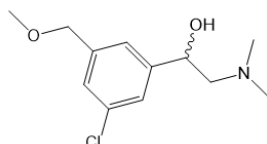
(descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 66 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 60%.

MH⁺: No ionizable.

5

Etapa 5: 1-(3-Cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 66 mg (0,33 mmol) de 2-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)oxirano (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 58 mg del compuesto del título.

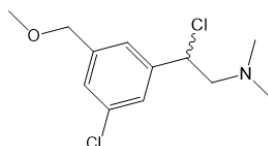
10

Rendimiento: 71%.

MH⁺: 244,3; 246,2 (M; M+2).

15

Etapa 6: 2-Cloro-2-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)-N,N-dimetiletan-1-amina



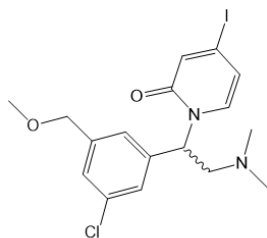
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 58 mg (0,24 mmol) de 1-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 70 mg del compuesto del título.

20

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 262,3; 264,3 (M; M+2).

Etapas 7: 1-(1-(3-Cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona



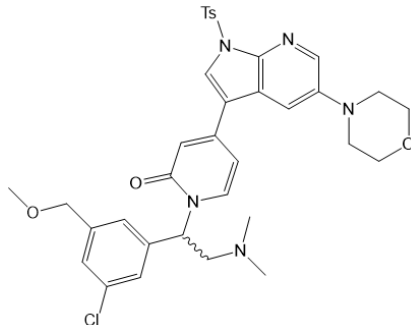
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, a partir de 70 mg (0,27 mmol) de 2-cloro-2-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-yodofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 35 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 33%.

MH⁺: 448,2; 450,3 (M; M+2).

10

Etapas 8: 1-(1-(3-Cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



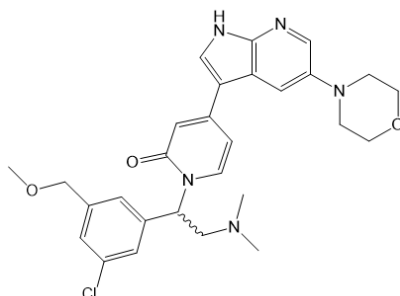
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 136 mg (0,30 mmol) de 1-(1-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-yodopiridin-2(1*H*)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 168 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 81%.

MH⁺: 676,5; 678,5 (M; M+2).

20

Etapla 9: 1-(1-(3-Cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3,

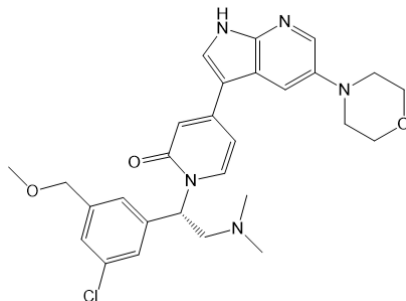
5 Etapa 7, a partir de 150 mg (0,22 mmol) de 1-(1-(3-cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 57 mg de racemato.

10 Rendimiento: 49%.

MH⁺: 522,5; 524,7 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, J=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,76 (d, J=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, J=2,6Hz, 1H); 7,42-7,37 (m, 1H); 7,33-7,27 (m, 2H); 6,73-6,65 (m, 2H); 6,22-6,12 (m, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,83-3,73 (m, 15 4H); 3,43-3,35 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,18-3,08 (m, 4H); 2,75-2,64 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

Etapla 10: (S)-1-(1-(3-Cloro-5-(metoximetil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



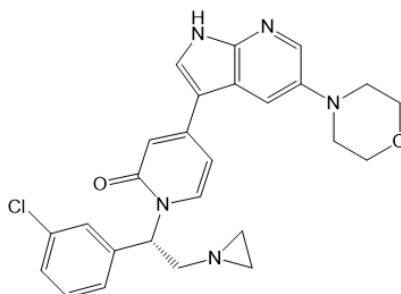
20 Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+)

(S)-enantiómero con ee > 98%. 24 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 57 mg del racemato.

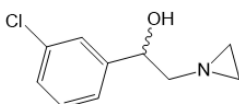
MH+: 522,5; 524,7 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, J=2,5Hz, 1H);
5 8,10 (s, 1H); 7,76 (d, J=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, J=2,6Hz, 1H); 7,42–7,37 (m, 1H);
7,33–7,27 (m, 2H); 6,73–6,65 (m, 2H); 6,22–6,12 (m, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,83–3,73 (m,
4H); 3,43–3,35 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,18–3,08 (m, 4H); 2,75–2,64 (m, 1H); 2,20 (s, 6H).

10 **Ejemplo 24: Síntesis de (S)-1-(2-(aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona**



Etapla 1: 2-(Aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etan-1-ol

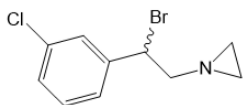


A una solución de 450 mg (3,88 mmol, 2 eq) de 2-cloroetanamina clorhidrato
15 en 1 ml de agua, se añade una solución de 310 mg (7,76 mmol, 4 eq) de hidróxido de sodio en 1 ml de agua. La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 45 min. A continuación, una solución de 300 mg (1,94 mmol, 1 eq) de 2-(3-clorofenil)oxirano (descrito en el Ejemplo 2, Etapa 2) en 3 ml de 1,4-dioxano se añade. La mezcla se agita a 50 °C durante 4 h. La reacción se diluye luego con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas
20 se lavan 3 veces con agua, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El compuesto crudo se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Se obtienen 460 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 198,1; 200,1 (M; M+2).

Etapla 2: 1-(2-Bromo-2-(3-clorofenil)etil)aziridina

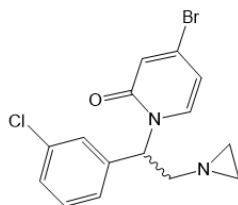


A una solución de 165 mg (0,83 mmol, 1 eq) de 2-(aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en 3 ml de DCM seca, se coloca a 0 °C con un baño de hielo/agua, se añaden gota a gota 129 µl (1,67 mmol, 2 eq) de bromuro de tionilo. La mezcla resultante se deja llevar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 176 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 76%.

MH+: 260,2; 262,2; 264,1 (M; M+2; M+4).

Etapla 3: 1-(2-(Aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-bromopiridin-2(1H)-ona

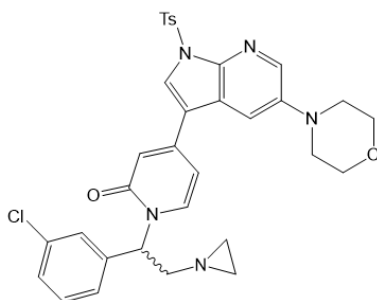


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 166 mg (0,64 mmol) de 1-(2-bromo-2-(3-clorofenil)etil)aziridina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 77 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 34%.

MH+: 353,3; 355,3; 357,2 (M; M+2; M+4).

Etapla 4: 1-(2-(Aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

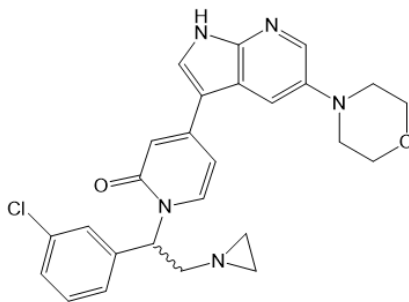


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 77 mg (0,23 mmol) de 1-(2-(aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-bromopiridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 69 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 48%.

MH+: 630,6; 631,9; 632,7 (M; M+1; M+2).

Etapla 5: 1-(2-(Aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 69 mg (0,11 mmol) de 1-(2-(aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 32 mg de racemato.

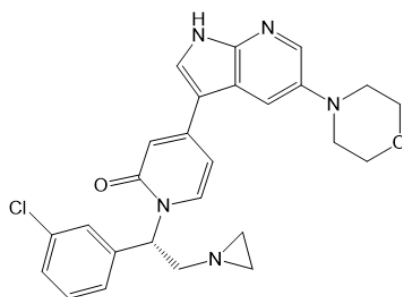
Rendimiento: 61%.

MH+: 476,5; 478,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,67 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H); 7,30–7,22 (m, 2H); 7,21–7,12 (m, 2H); 6,67–6,63 (m, 1H); 6,55–6,50 (m, 1H); 4,11–4,00 (m, 2H); 3,84–3,74 (m, 4H); 3,19–3,10 (m, 4H); 2,77–2,58 (m, 3H); 1,83–1,74 (m, 2H).

5

Etap 6: (S)-1-(2-(Aziridin-1-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

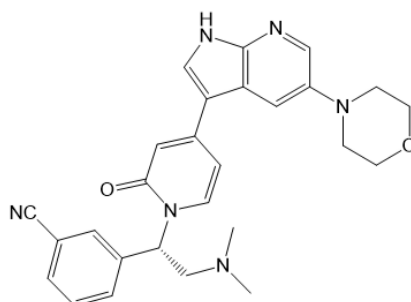


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/IPA/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por te (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 14 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 32 mg del racemato.

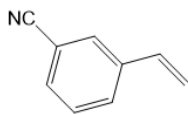
MH⁺: 476,5; 478,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,03 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,67 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H); 7,30–7,22 (m, 2H); 7,21–7,12 (m, 2H); 6,67–6,63 (m, 1H); 6,55–6,50 (m, 1H); 4,11–4,00 (m, 2H); 3,84–3,74 (m, 4H); 3,19–3,10 (m, 4H); 2,77–2,58 (m, 3H); 1,83–1,74 (m, 2H).

Ejemplo 25: Síntesis de (S)-3-(2-(dimetilamino)-1-(4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo



Etapla 1: 3-Vinilbenzonitrilo

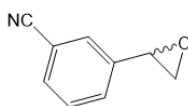


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 0,5 g (3,8 mmol) de 3-cianobenzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 180 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 37%.

MH+: No ionizable.

Etapla 2: 3-(Oxiran-2-il)benzonitrilo



10

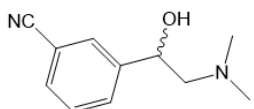
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 180 mg (1,39 mmol) de 3-vinilbenzonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 136 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 67%.

15

MH+: No ionizable.

Etapla 3: 3-(2-(Dimetilamino)-1-hidroxietil)benzonitrilo



20

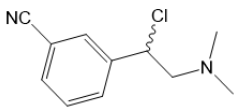
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 136 mg (0,94 mmol) de 3-(oxiran-2-il)benzonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 156 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 88%.

MH+: 191,2 (M+1).

25

Etapla 4: 3-(1-Cloro-2-(dimetilamino)etil)benzonitrilo

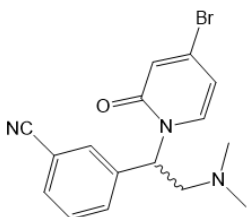


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 156 mg (0,82 mmol) de 3-(2-(dimetilamino)-1-hidroxi-5 etil)benzonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 188 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 209,2; 211,1 (M; M+2).

10 **Etapla 5: 3-(1-(4-Bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(dimetilamino)etil)benzonitrilo**

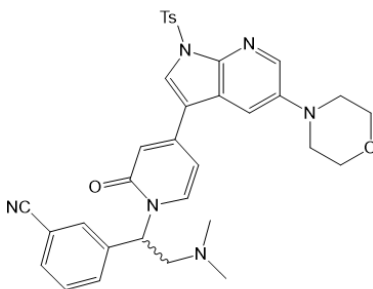


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 171 mg (0,82 mmol) de 3-(1-cloro-2-(dimetilamino)etil)benzonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 109 mg del compuesto del título.

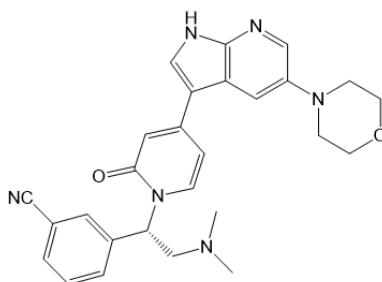
Rendimiento: 38%.

MH⁺: 346,4; 348,4 (M; M+2).

20 **Etapla 6: 3-(2-(Dimetilamino)-1-(4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo**



Etapla 8: (S)-3-(2-(Dimetilamino)-1-(4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo

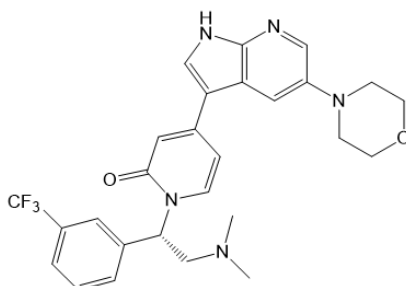


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 8 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 32 mg de racemato.

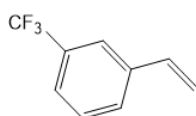
MH+: 469,7 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,07 (br s, 1H); 8,17 (d, J=2,5Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,93-7,88 (m, 1H); 7,82-7,74 (m, 2H); 7,73-7,67 (m, 2H); 7,58 (t, J=7,8Hz, 1H); 6,74-6,66 (m, 2H); 6,25-6,15 (m, 1H); 3,84-3,73 (m, 4H); 3,34-3,24 (m, 1H); 3,18-3,08 (m, 4H); 2,83-2,72 (m, 1H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 26: Síntesis de (S)-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapla 1: 1-(Trifluorometil)-3-vinilbenceno

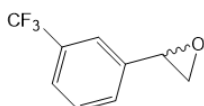


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir de 0,5 g (2,87 mmol) de 3-(trifluorometil)benzaldehído en vez de 3-fluorobenzaldehído. Se obtienen 295 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 60%.

MH⁺: No ionizable.

Etapas 2: 2-(3-(Trifluorometil)fenil)oxirano

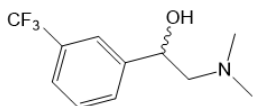


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir de 295 mg (1,71 mmol) de 1-(trifluorometil)-3-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 1-fluoro-3-vinilbenceno. Se obtienen 176 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 55%.

MH⁺: No ionizable.

Etapas 3: 2-(Dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol

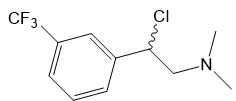


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 176 mg (0,94 mmol) de 1-(trifluorometil)-3-vinilbenceno (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-fluorofenil)oxirano. Se obtienen 183 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 84%.

MH⁺: 234,4 (M+1).

Etapla 4: 2-Cloro-*N,N*-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina

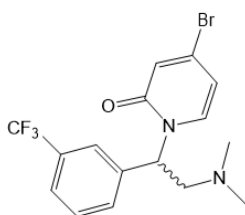


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapla 7, a partir de 183 mg (0,78 mmol) de 2-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 203 mg del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH+: 252,2; 254,2 (M; M+2).

Etapla 5: 4-Bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona

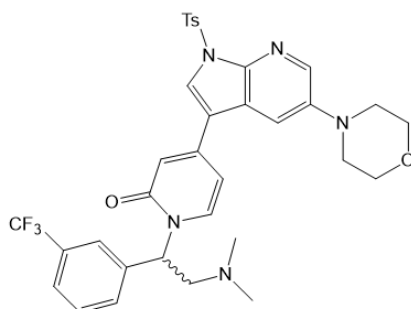


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapla 8, a partir de 197 mg (0,78 mmol) de 2-cloro-*N,N*-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 126 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 41%.

MH+: 389,4; 391,3 (M; M+2).

Etapla 6: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

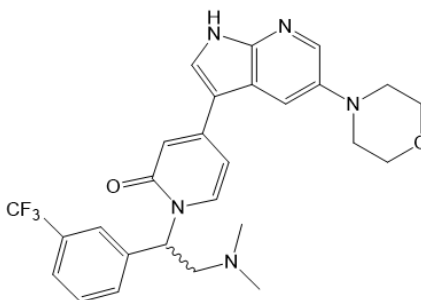


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 126 mg (0,32 mmol) de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 178 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 83%.

MH+: 666,7 (M+1).

Etapla 7: 1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 7, a partir de 178 mg (0,26 mmol) de 1-(2-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 106 mg de racemato.

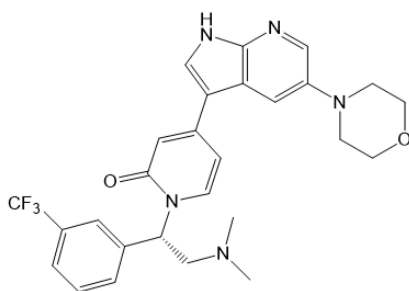
Rendimiento: 77%.

MH+: 512,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,07 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,83–7,78 (m, 1H); 7,78–7,74 (m, 1H); 7,73–7,65 (m, 3H); 7,61 (t, *J*=7,7Hz, 1H); 6,74–6,66 (m, 2H); 6,30–6,20 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,38–3,28 (m, 1H); 3,18–3,09 (m, 4H); 2,82–2,72 (m, 1H); 2,22 (s, 6H).

5

Etapla 8: (S)-1-(2-(Dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

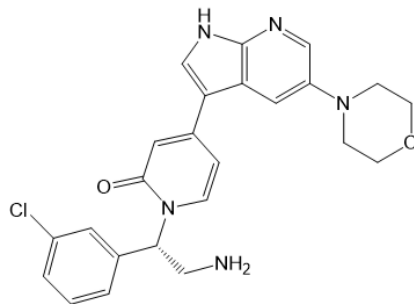


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 41 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 106 mg de racemato.

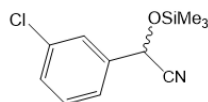
MH⁺: 512,6 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,07 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,83–7,78 (m, 1H); 7,78–7,74 (m, 1H); 7,73–7,65 (m, 3H); 7,61 (t, *J*=7,7Hz, 1H); 6,74–6,66 (m, 2H); 6,30–6,20 (m, 1H); 3,83–3,73 (m, 4H); 3,38–3,28 (m, 1H); 3,18–3,09 (m, 4H); 2,82–2,72 (m, 1H); 2,22 (s, 6H).

Ejemplo 27: Síntesis del compuesto comparativo (S)-1-(2-amino-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto A)



5 **Etapla 1: 2-(3-Clorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo**

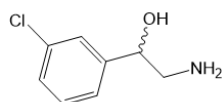


A una solución de 5 g (36 mmol, 1 eq) de 3-clorobenzaldehído en 50 ml de DCM seca bajo argón, se añaden 399 mg (36 mmol, 1 eq) de DABCO, seguido por 4,45 ml (36 mmol, 1 eq) de cianuro de trimetilsililo y la mezcla resultante se agita a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye luego con DCM y se lava 2 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El compuesto crudo se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Se obtienen 7,80 g del compuesto del título.

Rendimiento: 91%.

15 MH⁺: No ionizable.

Etapla 2: 2-Amino-1-(3-clorofenil)etan-1-ol

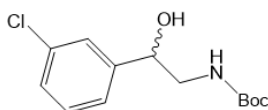


A una solución de 7,80 g (33 mmol, 1 eq) de 2-(3-clorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (descrita en la etapa previa) en 80 ml de Et₂O seco, se coloca a 0 °C con un baño de hielo/agua, se añaden en porciones 1,85 g (49 mmol, 1,5 eq) de LiAlH₄. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añade hielo lentamente en la reacción a 0 °C hasta que no se forma más gas y finalmente se añaden 100 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, el precipitado se

filtra en Celite y se lava 2 veces con Et₂O. El filtrado se decanta y la capa acuosa se extrae 2 veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El compuesto crudo se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Se obtienen 5,95 g del compuesto del título.

- 5 Rendimiento: cuantitativo.
MH⁺: 172,3; 174,3 (M; M+2).

Etapas 3: Ter-butil (2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato

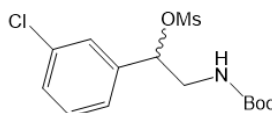


- 10 A una solución de 5,95 g (35 mmol, 1 eq) de 2-amino-1-(3-clorofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en 60 ml de THF, se añaden 8,32 g (38 mmol, 1,1 eq) de di-ter-butil dicarbonato y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente luego se retira a presión reducida y la mezcla se diluye con 100 ml de EtOAc. La capa orgánica se lava 2 veces con agua y una vez con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se
15 filtra y se evapora a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 6,78 g del compuesto del título.

Rendimiento: 72%.
MH⁺: 272,6; 274,7 (M; M+2).

20

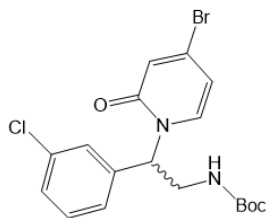
Etapas 4: 2-((Ter-butoxicarbonil)amino)-1-(3-clorofenil)etil metanosulfonato



- 25 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 6,78 g (25 mmol) de ter-butyl (2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 9,28 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.
MH⁺ (dímero): 700,2; 702,2 (M; M+2).

Etapla 5: Ter-butil (2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(3-clorofenil)etil)carbamato

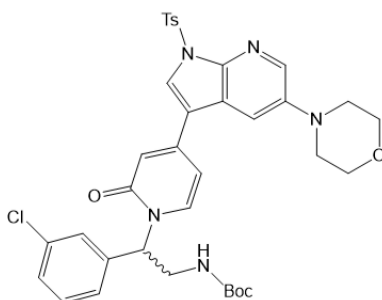


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 8,73 g (25 mmol) de 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(3-clorofenil)etil metanosulfonato (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 5,56 g del compuesto del título.

Rendimiento: 52%.

MH⁺: 427,7; 429,7; 431,7 (M; M+2; M+4).

Etapla 6: Ter-butil (2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato

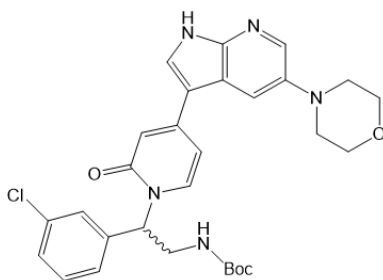


2,8 g (6,50 mmol, 1 eq) de ter-butil (2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(3-clorofenil)etil)carbamato (descrita en la etapa previa), 3,16 g (6,50 mmol, 1 eq) de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)morfolina (descrita en el Ejemplo 1, Etapa 3) y 905 mg (6,50 mmol, 1 eq) de K₂CO₃ se colocan en 140 ml de MeCN bajo argón. La mezcla se bubujea con argón durante 15 min y 459 mg (0,65 mmol, 0,1 eq) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio se añaden. La mezcla se bubujea durante otros 15 min y luego la reacción se agita a 80 °C durante 1 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluye con 140 ml de EtOAc y se lava 3 veces con agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. La

mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de DCM/MeOH como eluyente. Se obtienen 4,79 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

5 **Etapa 7: Ter-butil (2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato**

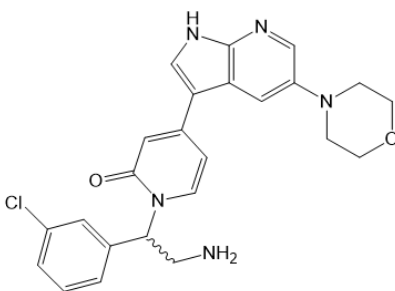


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa 7, a partir de 1,0 g (1,4 mmol) de ter-butil (2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato (descrita en la
10 etapa previa) en vez de 1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona. Se obtienen 644 mg de racemato.

Rendimiento: 82%.

15 MH+: 550,6; 552,6 (M; M+2).

Etapa 8: 1-(2-Amino-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



20 A una solución de 644 mg (1,17 mmol, 1 eq) de ter-butil (2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato (descrita en la etapa previa) en 6 ml de DCM, se coloca a 0 °C con un baño de hielo/agua,

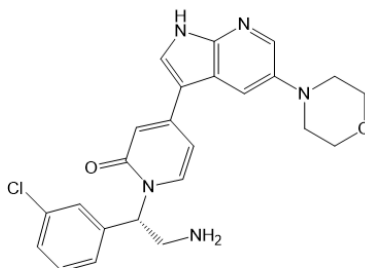
se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita a 0 °C durante 1 h 30, luego el solvente se retira a presión reducida y la mezcla se diluye con 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La solución se extrae 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. La mezcla
5 cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna C18 y a agua/MeOH mixture como eluyente. Se obtienen 340 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 64%.

MH⁺: 450,7; 452,7 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H);
10 8,09 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,44–7,29 (m, 4H);
6,74–6,67 (m, 2H); 5,90 (t, *J*=7,5Hz, 1H); 3,84–3,72 (m, 4H); 3,34–3,25 (m, 2H);
3,18–3,09 (m, 4H); 1,60 (br s, 2H).

**Etapas 9: (S)-1-(2-Amino-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-morfolino-1H-
15 pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona**

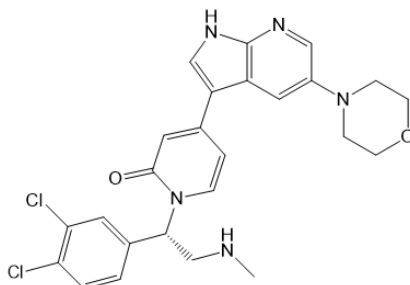


Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (–) (R)-enantiómero, seguido por el (+)
20 (S)-enantiómero con ee > 98%. 33 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 120 mg de racemato.

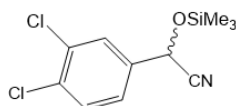
MH⁺: 450,7; 452,7 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,06 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H);
8,09 (s, 1H); 7,75 (d, *J*=8,1Hz, 1H); 7,70 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,44–7,29 (m, 4H);
25 6,74–6,67 (m, 2H); 5,90 (t, *J*=7,5Hz, 1H); 3,84–3,72 (m, 4H); 3,34–3,25 (m, 2H);
3,18–3,09 (m, 4H); 1,60 (br s, 2H).

Ejemplo 28: Síntesis del compuesto comparativo (S)-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-(metilamino)etil)-4-(5-morfolino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto B)



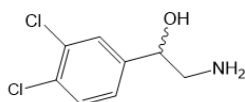
5 Etapa 1: 2-(3,4-Diclorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, a partir de 2,5 g (14,3 mmol) de 3,4-diclorobenzaldehído en vez de 3-clorobenzaldehído. Se obtienen 3,70 g del compuesto del título.

10 Rendimiento: 94%.
MH+: No ionizable.

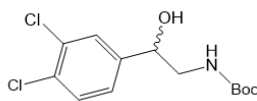
Etapa 2: 2-Amino-1-(3,4-diclorofenil)etan-1-ol



15 El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 2, a partir de 3,70 g (13,5 mmol) de 2-(3,4-diclorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(3-clorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo. Se obtienen 1,66 g del compuesto del título.

20 Rendimiento: 60%.
MH+: 206,1; 208,2; 210,1 (M; M+2; M+4).

Etapa 3: Ter-butil (2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)carbamato

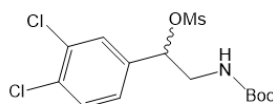


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 3, a partir de 1,66 g (8,03 mmol) de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etan-1-ol (descrita en la etapa previa) en vez de 2-amino-1-(3-clorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 2,55 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 306,3; 308,3 (M; M+2).

10 Etapa 4: 2-((Ter-butoxicarbonil)amino)-1-(3,4-diclorofenil)etil metanesulfonato

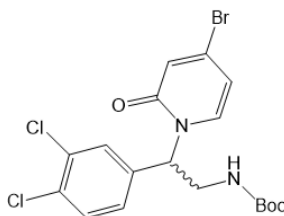


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, a partir de 2,46 g (8,03 mmol) de ter-butil (2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)carbamato (descrita en la etapa previa) en vez de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol. Se obtienen 3,23 g del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺ (dimer): 767,5; 769,4; 771,6 (M; M+2; M+4).

20 Etapa 5: Ter-butil (2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(3,4-diclorofenil)etil)carbamato



El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8, a partir de 3,09 g (8,03 mmol) de 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(3,4-

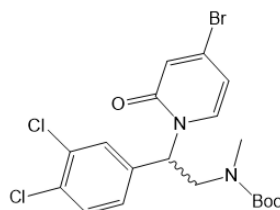
diclorofenil)etil metanesulfonato (descrita en la etapa previa) en vez de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)-*N,N*-dimetiletan-1-amina. Se obtienen 1,74 g del compuesto del título.

Rendimiento: 47%.

MH⁺: 461,3; 463,3; 465,2 (M; M+2; M+4).

5

Etapas 6: Ter-butil (2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-2-(3,4-diclorofenil)etil)(metil)carbamato



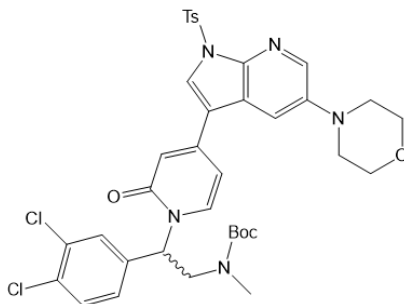
A una solución de 840 mg (1,82 mmol, 1 eq) de ter-butil (2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-2-(3,4-diclorofenil)etil)carbamato (descrita en la etapa previa) en 9 ml de DMF seca, se coloca a 0 °C con un baño de hielo/agua, se añaden bajo argón 87 mg (2,18 mmol, 1,2 eq) de hidruro de sodio (60% en aceite de parafina), seguido por 170 µl (2,73 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. La solución se agita a 0 °C durante 1 h 30, ten la mezcla se diluye con 100 ml de EtOAc. La solución se lava 4 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. La mezcla cruda se purifica por cromatografía flash usando una columna de gel de sílice y una mezcla de EtOAc/Hexano como eluyente. Se obtienen 750 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 86%.

MH⁺: 475,4; 477,3; 479,3 (M; M+2; M+4).

20

Etapas 7: Ter-butil (2-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)carbamato

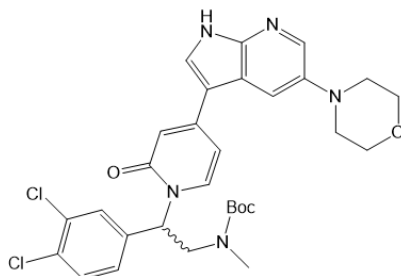


El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 9, a partir de 750 mg (1,57 mmol) de ter-butil (2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-2-(3,4-diclorofenil)etil)(metil)carbamato (descrita en la etapa previa) en vez de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 1,27 g
5 del compuesto del título.

Rendimiento: cuantitativo.

MH⁺: 753,4; 755,2 (M; M+2).

**Etapa 8: Ter-butil (2-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1*H*-
10 pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)carbamato**



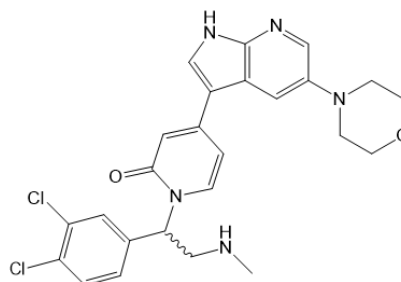
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa 7, a partir de 1,27 g (1,69 mmol) de ter-butil (2-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-
15 il)etil)(metil)carbamato (descrita en la etapa previa) en vez de 1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)-4-(5-morfolino-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona. Se obtienen 730 mg de racemato.

Rendimiento: 72%.

MH⁺: 598,7; 600,5 (M; M+2).

20

**Etapa 9: 1-(1-(3,4-Diclorofenil)-2-(metilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-
pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona**



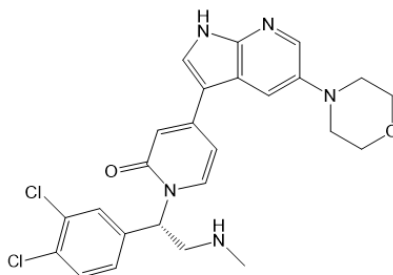
El compuesto se obtiene por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 8, a partir de 730 mg (1,20 mmol) de ter-butil (2-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)(metil)carbamato (descrita en la etapa previa) en vez de ter-butil (2-(3-clorofenil)-2-(4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)carbamato. Se obtienen 543 mg de racemato.

Rendimiento: 89%.

MH⁺: 498,6; 500,5 (M; M+2).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=7,3Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,66–7,61 (m, 2H); 7,37–7,30 (m, 1H); 6,74–6,66 (m, 2H); 6,08–5,98 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,22–3,14 (m, 1H); 3,14–3,09 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,94 (br s, 1H).

Etapa 10: (S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)-2-(metilamino)etil)-4-(5-morfolino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



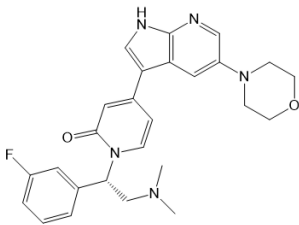
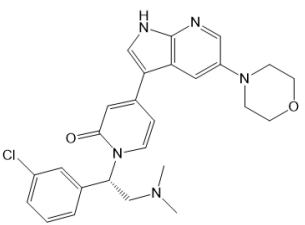
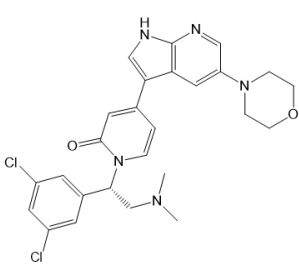
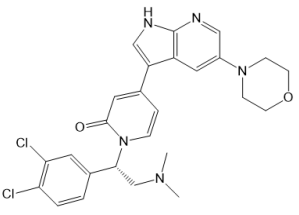
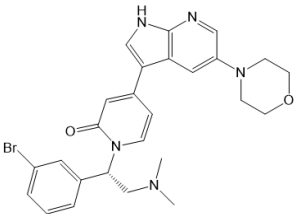
Los enantiómeros obtenidos en la etapa previa se separan por cromatografía flash usando una columna Chiralflash IG y una mezcla de Hexano/EtOH/DCM/0,1% de TEA como la fase móvil. El primero por eluir es el (-) (R)-enantiómero, seguido por el (+) (S)-enantiómero con ee > 98%. 54 mg del compuesto del título se obtienen a partir de 150 mg de racemato.

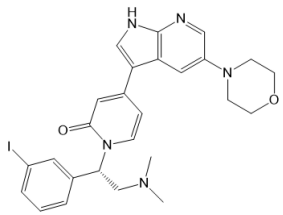
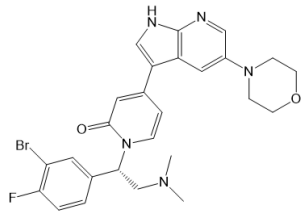
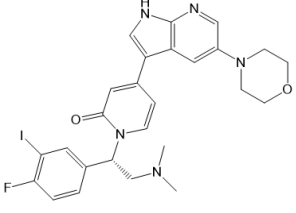
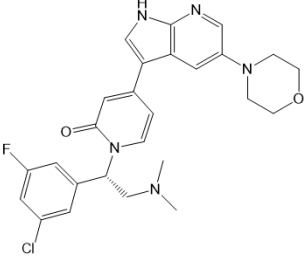
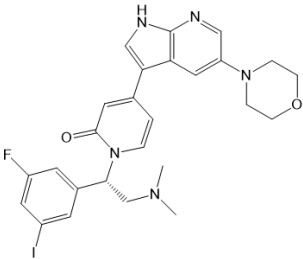
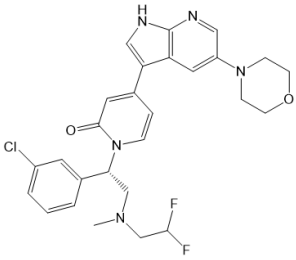
MH⁺: 498,6; 500,5 (M; M+2).

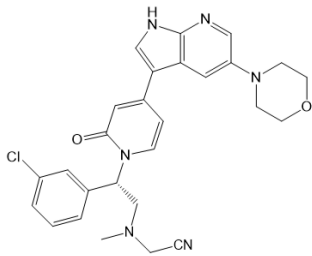
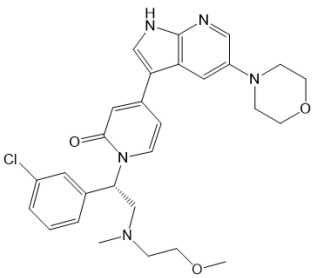
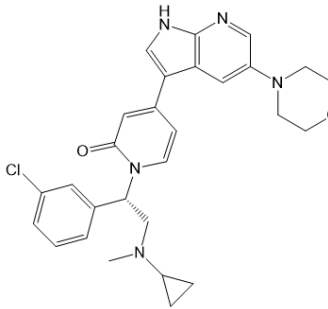
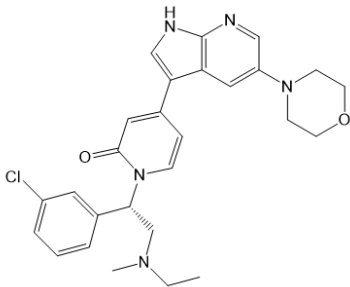
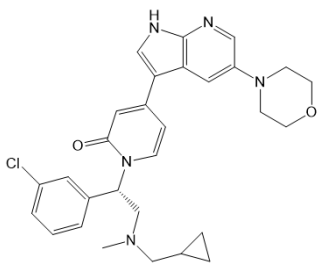
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,08 (br s, 1H); 8,17 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 8,10 (d, *J*=2,6Hz, 1H); 7,76 (d, *J*=7,3Hz, 1H); 7,69 (d, *J*=2,5Hz, 1H); 7,66–7,61 (m, 2H); 7,37–7,30 (m, 1H); 6,74–6,66 (m, 2H); 6,08–5,98 (m, 1H); 3,84–3,73 (m, 4H); 3,34–3,24 (m, 1H); 3,22–3,14 (m, 1H); 3,14–3,09 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,94 (br s, 1H).

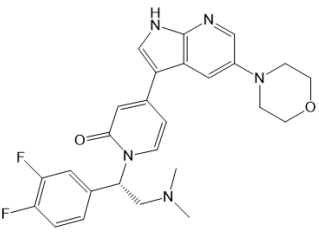
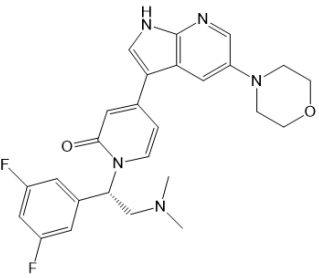
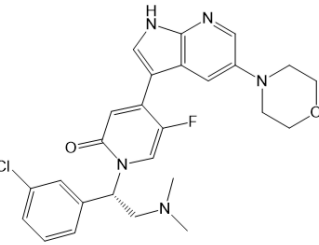
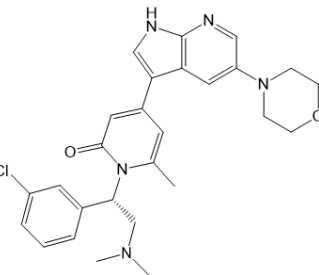
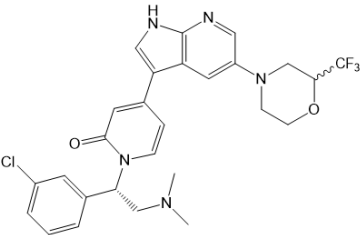
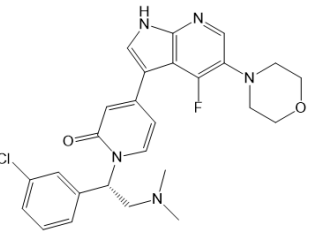
La siguiente tabla ilustra las estructuras químicas de los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 1: estructura química de los compuestos de la invención

N.º	Estructuras
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	
22	

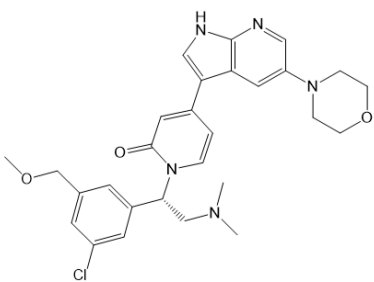
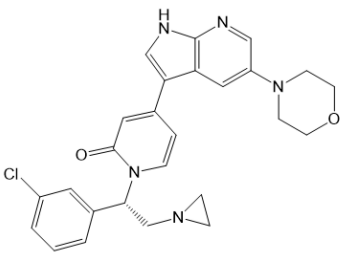
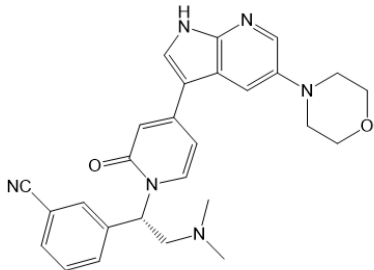
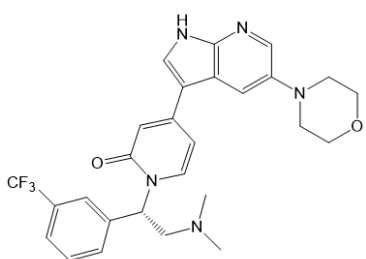
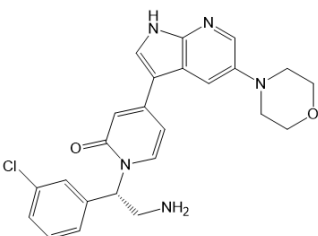
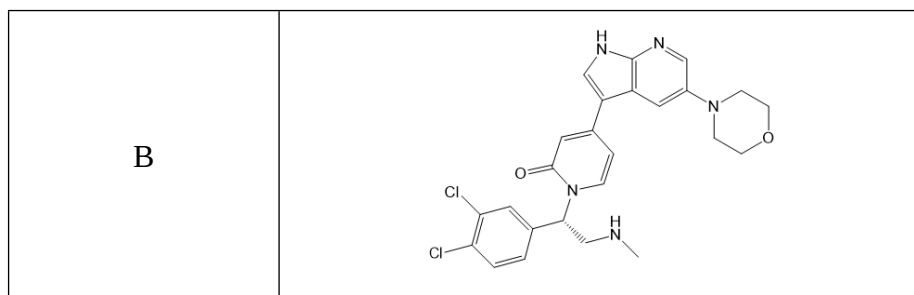
23	
24	
25	
26	

Tabla 2: estructura química de los compuestos comparativos

A	
---	--



Los compuestos comparativos A y B se describen en el documento WO 2017/085230, pero no se describe su síntesis.

Los compuestos comparativos A y B no forman parte de la presente invención ya que ninguno de R₁ y R₂ en la fórmula general (I) de la invención puede representar un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos 33 y 34 siguientes demuestran que los compuestos de la invención son sorprendentemente superiores a los compuestos comparativos A y B del estado de la técnica.

Ejemplo 29: ERK2 (MAPK1) Ensayo enzimático

Para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática de ERK2, se utilizó el ensayo bioquímico Z'-Lyte de Life Technologies de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, placas negras de 384 pocillos que contienen 100 nl de solución de compuesto 100X en DMSO al 100 %, 2,4 µl de tampón de quinasas, 5 µl de mezcla 2X MAPK1 (ERK2)/Ser/Thr 03 y se utilizaron 2,5 µl de solución 4X ATP. Las placas se agitaron durante 30 segundos y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadieron 5 µl de una dilución 1:1024 del Reactivo de Desarrollo A. Las placas se agitaron durante 30 segundos y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se usó un lector de placas para leer la fluorescencia. En este ensayo, se utilizó la enzima ERK2 a una concentración de 0,4 µg/ml (5,74 nM) en ATP Km (100 µM). El tampón de quinasas consistía en HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. La IC₅₀ de los compuestos se determinó con una dilución en serie de 3 veces (titulaciones de 10 puntos por duplicado).

La actividad inhibidora de ERK2 de compuestos seleccionados ("ERK2 IC₅₀") se informa en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Compuestos	ERK2 IC ₅₀ (nM)
Compuesto N.º 1 (S)	1,2
Compuesto N.º 2 (S)	2,1
Compuesto N.º 3 (S)	3,2
Compuesto N.º 4 (S)	3,1
Compuesto N.º 5 (S)	4,5
Compuesto N.º 6 (S)	2,4
Compuesto N.º 7 (S)	4,1
Compuesto N.º 8 (S)	2,2
Compuesto N.º 9 (racemato)	7,7
Compuesto N.º 10 (racemato)	5,1
Compuesto N.º 15 (S)	3,5
Compuesto N.º 17 (S)	2,7
Compuesto N.º 22 (S)	4,0
Compuesto N.º 23 (S)	4,5

Todos los compuestos probados exhiben una capacidad para inhibir la actividad enzimática de ERK2.

- 5 De hecho, todos los compuestos tienen un valor de IC₅₀ inferior a 10 nM y la mayoría de ellos tienen un valor de IC₅₀ inferior a 5 nM.

Ejemplo 30: ensayo de proliferación de líneas celulares

- 10 Se usó un ensayo de línea celular para determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación celular. Se cultivaron células A375 (melanoma maligno) hasta una confluencia cercana al 80 % y se sembraron a razón de 3000 células por 100 µl por pocillo en DMEM con FBS al 10 % en placas de fondo plano de 96 pocillos. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C bajo un 5% de CO₂. Se añadieron 100 µl de soluciones de compuesto a las células y se incubaron durante 72 horas
- 15 a 37 °C. El volumen total de medio fue de 200 µl por pocillo. Los compuestos se cribaron en DMSO al 0,15 % (final) utilizando 10 puntos de valoración por duplicado. Los pocillos

de control negativo consistían únicamente en vehículo (0,15 % de DMSO en 10 % de FBS DMEM). Después de 72 horas de tratamiento con el compuesto, se añadió SDS al 1 % (final) a los pocillos de control positivo durante 15 minutos a 37 °C. Luego, se descartó el medio y se reemplazó por 100 µl por pocillo de una solución de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) (Sigma, Cat#M5655) a 0,5 mg/ml en FBS al 10 % deDMEM. Las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C. La reacción de MTT se detuvo y se homogeneizó mediante la adición de 100 µl por pocillo de SDS al 10 % HCl 0,01 M. Después de 16 horas a 37 °C, se midió la absorbancia a 570 nm en un lector de placas Bio-Tek (PowerWave HT). El porcentaje de inhibición de la proliferación se calculó usando controles negativos (0,15 % de DMSO) como 0 % de inhibición del crecimiento y controles positivos (1 % de SDS) como 100 % de inhibición del crecimiento. Los valores de IC₅₀ (concentración que induce una inhibición del crecimiento medio máxima) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal de la curva de inhibición generada por los valores replicados medios (usando una dosis-respuesta sigmoidea con Hill Slope variable y restringiendo la parte superior a un valor constante de 100 y el inferior a un valor entre 0 y 50). El análisis se realizó utilizando el software GraphPad Prism.

La actividad inhibidora de la proliferación celular de compuestos seleccionados (“A375 IC₅₀”) se informa en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4

Compuestos	MTT A375 IC ₅₀ (nM)
Compuesto N.º 1 (S)	107
Compuesto N.º 2 (S)	35
Compuesto N.º 3 (S)	132
Compuesto N.º 4 (S)	72
Compuesto N.º 5 (S)	77
Compuesto N.º 6 (S)	42
Compuesto N.º 7 (S)	53
Compuesto N.º 8 (S)	64
Compuesto N.º 9 (S)	188

Compuesto N.º 10 (S)	116
Compuesto N.º 11 (S)	229
Compuesto N.º 12 (S)	7
Compuesto N.º 13 (S)	262
Compuesto N.º 14 (S)	420
Compuesto N.º 15 (S)	51
Compuesto N.º 16 (S)	162
Compuesto N.º 17 (S)	103
Compuesto N.º 18 (S)	371
Compuesto N.º 19 (S)	303
Compuesto N.º 20 (S)	825
Compuesto N.º 21 (S)	199
Compuesto N.º 22 (S)	77
Compuesto N.º 23 (S)	8
Compuesto N.º 24 (S)	96
Compuesto N.º 25 (S)	156
Compuesto N.º 26 (S)	15

Todos los compuestos probados exhiben una capacidad para inhibir la proliferación de células A375.

De hecho, todos los compuestos tienen un valor de IC₅₀ inferior a 1 µM y la
5 mayoría de ellos tienen un valor de IC₅₀ inferior a 500 nM.

Ejemplo 31: ensayo de inhibición del canal hERG

Se ha realizado la evaluación de la inhibición del canal hERG de compuestos seleccionados. Los compuestos se usaron como una reserva de 10 mM en DMSO antes de
10 la dilución en solución salina tamponada con HEPES a 30 µM. Se generaron curvas de concentración–respuesta de 6 puntos utilizando diluciones en serie de 3,16 veces de la concentración de prueba superior. Los registros electrofisiológicos se realizaron a partir de una línea celular de ovario de hámster chino que expresaba de manera estable el canal de iones de longitud completa. Las corrientes iónicas de una sola celda se midieron en una

configuración de celda completa a temperatura ambiente (21–23 ° C) usando un Patchliner (Nanion Technologies). La solución interna para hERG contenía (mM): 120 KF, 20 KCl, 10 EGTA, 10 HEPES y se tamponó a pH 7,3. La solución externa (solución salina tamponada con HEPES, solución salina tamponada con HEPES) contenía (mM): 138 NaCl, 4,5 KCl, 1,8 CaCl₂, 1,0 MgCl₂, 10 HEPES, 10 glucosa, tamponada a pH 7,4. El protocolo de voltaje se proporciona a continuación. Las corrientes se midieron desde el paso y se referenciaron a la corriente de mantenimiento. A continuación, los compuestos se incubaron durante 2 minutos para alcanzar el estado estacionario antes de la adición de la siguiente concentración.

10

Canal	hERG
Potencial de retención (mV)	–80
Potencial de paso (mV)	+40, 2s, luego –40 durante 2s
Frecuencia (Pulso aplicado cada X segundos)	10
Fondo de celda	CHO

Las propiedades de inhibición del canal hERG de compuestos seleccionados (“hERG IC₅₀”) se informan en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5

Compuestos	hERG IC ₅₀ (μM)
Compuesto N.º 1 (S)	> 30
Compuesto N.º 2 (S)	10,9
Compuesto N.º 3 (S)	> 30
Compuesto N.º 4 (S)	> 30
Compuesto N.º 5 (S)	20,5
Compuesto N.º 6 (S)	11,1
Compuesto N.º 7 (S)	13,3
Compuesto N.º 8 (S)	9,6

15

Todos los compuestos probados exhiben un perfil hERG seguro con el ensayo de pinzamiento de parche.

De hecho, todos los compuestos tienen un valor de IC₅₀ superior a 9,6 µM.

Ejemplo 32: ensayo de inhibición de CYP 3A4

5 Para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad
enzimática de CYP 3A4, los compuestos de prueba (0,1 µM – 25 µM) se incubaron con
hepatocitos humanos criopreservados durante 10 min en presencia del sustrato de sonda
CYP3A4 específico, midazolam.

El 1-hidroximidazolam se controló mediante LC-MS/MS y se utilizó una
disminución en la formación del metabolito en comparación con el control del vehículo
10 para calcular un valor de IC₅₀.

La actividad inhibidora de CYP 3A4 de compuestos seleccionados (“CYP 3A4
IC₅₀”) se informa en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6

Compuestos	CYP 3A4 IC ₅₀ (µM)
Compuesto comparativo A (S)	0,74
Compuesto N.º 1 (S)	17,2
Compuesto N.º 2 (S)	7,8
Compuesto N.º 3 (S)	10,0
Compuesto N.º 4 (S)	12,2
Compuesto N.º 5 (S)	9,5
Compuesto N.º 6 (S)	6,6
Compuesto N.º 7 (S)	19,5
Compuesto N.º 8 (S)	10,9

15 Todos los compuestos ensayados según la invención muestran una baja
inhibición de CYP 3A4. De hecho, todos los compuestos tienen un valor de IC₅₀ superior a
5 µM.

Por el contrario, el compuesto comparativo A tiene un valor de IC₅₀ de 0,74
µM. Por lo tanto, el compuesto A comparativo es un inhibidor muy potente de CYP 3A4.

Ejemplo 33: panel de quinasas

Para evaluar la selectividad de la quinasa de los compuestos, se utilizaron el ensayo bioquímico Z'-Lyte y los ensayos de unión Adapta/Lanthascreen de Life Technologies de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se realizaron porcentajes de inhibición a 500 nM de compuestos de prueba para 58 quinasas: ABL1, ACVR₁B (ALK4), AKT2 (PKB beta), AMPK (A1/B2/G3), AURKA (Aurora A), AXL, BRAF, BTK, CAMK2B (CaMKII beta), CDK2/ciclina A, CHEK1 (CHK1), CLK1, CSNK1A1 (CK1 alfa 1), CSNK2A1 (CK2 alfa 1), DAPK3 (ZIPK), DYRK1A, EGFR (ErbB1), EPHB3, ERBB2 (HER₂), FGFR₂, FLT3, FRAP1 (mTOR), GSK3B (GSK3 beta), IGF1R, IKBKB (IKK beta), INSR, IRAK4, JAK2, KDR (VEGFR₂), KIT, LCK, MAP2K1 (MEK1), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 beta), MAPKAPK2, MARK2, MET (cMet), NEK2, NTRK1 (TRKA), PAK2 (PAK65), PDGFRB (PDGFR beta), PDK1 Direct, PHKG2, PIK3CA/PIK3R₁ (p110 alfa/p85 alfa), PIM1, PLK1, PRKACA (PKA), PRKCA (PKC alpha), PTK2 (FAK), RET, ROCK1, RPS6KA1 (RSK1), RPS6KB1 (p70S6K), SRC, STK3 (MST2), SYK, TEK (Tie2), TYRO3 (RSE). La concentración de ATP se usó en la Km aparente para todas las quinasas excepto para MAPK10 (JNK3) que fue de 100 mM y para BRAF y MAP2K1 (MEK1) que son ensayos de unión.

Los resultados se informan en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7

Compuestos	Panel de quinasas	
	a 500 nM	a 500 nM
	aciertos > 80%	aciertos > 50%
Compuesto comparativo A (S)	15/58	26/58
Compuesto comparativo B (S)	10/58	20/58
Compuesto N.º 1 (S)	1/58	2/58
Compuesto N.º 2 (S)	1/58	10/58
Compuesto N.º 3 (S)	1/58	6/58
Compuesto N.º 4 (S)	1/58	5/58
Compuesto N.º 5 (S)	1/58	7/58

Compuesto N.º 7 (S)	1/58	4/58
Compuesto N.º 8 (S)	1/58	7/58

Todos los compuestos probados de acuerdo con la invención exhiben una puntuación de selectividad de quinasa favorable en el panel de quinasa representativo. De hecho, para cada compuesto, solo 1 quinasa sobre 58 fue inhibida con un porcentaje de inhibición superior al 80%, y 10 quinasas como máximo fueron inhibidas con un porcentaje de inhibición superior al 50%.

Por el contrario, los compuestos comparativos A y B exhiben una baja puntuación de selectividad. De hecho, los compuestos comparativos A y B inhibieron respectivamente 15/58 y 10/58 quinasas con un porcentaje de inhibición superior al 80%, y 26/58 y 20/58 quinasas con un porcentaje de inhibición superior al 50%.

Ejemplo 34: ensayo de permeabilidad

Las líneas celulares Caco 2 se usaron para los estudios de transporte in vitro y se obtuvieron de la ATCC. Las células se dividieron cada dos días a una proporción de división de 1:3~1:5 y se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (GlutaMAX I, 4500 mg/L de D-glucosa, piruvato de sodio) suplementado con FBS al 10 % en presencia de antibióticos. Para los estudios de transporte, las células se sembraron en membranas filtrantes de policarbonato Transwell (Millipore) a una densidad de 60.000 células/pocillo. Después de 24 h después de la siembra, se cambió el medio y se cultivó durante otros 21 días antes de los experimentos de transporte. Para los estudios de transporte, las soluciones donantes se prepararon diluyendo las soluciones madre de los compuestos de prueba en medio de transporte (tampón HBSS con HEPES 10 mM, pH 7,4). Las soluciones receptoras eran el mismo tampón HBSS con HEPES 10 mM, pH 7,4. El transporte de compuestos de prueba (5 µM) se midió por duplicado en dos direcciones [apical a basolateral (A→B) y basolateral a apical (B→A)].

El coeficiente de permeabilidad para el transporte de membrana de los compuestos de ensayo se determinó usando la siguiente ecuación: $P_{app} \text{ (cm/seg)} = (V_r/C_0) (1/S) (dC/dt)$;

P_{app} = permeabilidad aparente, V_r = volumen de medio en la cámara receptora, C_0 = PAR del fármaco de prueba en la cámara receptora, S = área superficial de

la monocapa, $dC/dt = \text{PAR}$ del fármaco en la cámara receptora con el tiempo). La relación de eflujo se definió como: Relación de eflujo = $\text{Papp B-A} / \text{Papp A-B}$. El bioanálisis se realizó en LC-MS/MS.

Los resultados se informan en la Tabla 8 a continuación:

5

Tabla 8

Compuestos	Ensayo de permeabilidad de Caco-2	
	Papp A-B	Relación de eflujo
	(10^{-6} cm/s)	
Compuesto comparativo A (S)	3,7	5,1
Compuesto comparativo B (S)	8,3	5,9
Compuesto N.º 1 (S)	21,2	3,2
Compuesto N.º 2 (S)	34,9	0,7
Compuesto N.º 3 (S)	38,2	1,0
Compuesto N.º 4 (S)	53,9	0,9
Compuesto N.º 6 (S)	27,9	1,3
Compuesto N.º 7 (S)	36,9	1,4
Compuesto N.º 8 (S)	47,4	0,6
Compuesto N.º 9 (S)	14	3
Compuesto N.º 10 (S)	27	1

Todos los compuestos probados de acuerdo con la invención exhiben excelentes parámetros de permeabilidad de Caco-2.

De hecho, todos los compuestos tienen un valor de Papp A-B superior a $10,10^{-6}$ cm/s y la mayoría de ellos tienen un valor superior a $20,10^{-6}$ cm/s. Además, todos los compuestos tienen una relación de eflujo inferior a 3,2, y la mayoría de ellos tienen un valor inferior a 2.

Por el contrario, los compuestos comparativos A y B exhiben parámetros de permeabilidad de Caco-2 deficientes, con valores bajos de Papp A-B (inferiores a $10,10^{-6}$ cm/s) y relaciones de eflujo altas (superiores a 3).

Ejemplo 35: Experimentos de PK

Para determinar su biodisponibilidad oral absoluta, los compuestos se suspendieron en un vehículo de CMC al 0,5% y se administraron a un grupo de ratones BalbC macho de 5–6 semanas de edad. Para la inyección intravenosa, se inyectó una dosis única de 1 mg/kg en la vena de la cola y se recogió sangre a las 0,12, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la inyección. Para la vía oral, se administró una dosis única de 20 mg/kg y se recolectó sangre a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 h después de la sonda. El plasma separado de las muestras de sangre se almacenó a –20 °C hasta su análisis. Los viales que contenían las muestras del estudio se recuperaron y se descongelaron a temperatura ambiente. Se añadió un volumen de 50 µl de muestra a 200 µl de patrón interno que contenía acetronitrilo (tolbutamida; 25 ng/mL) y se agitó durante 5 min y se centrifugó a 14000 rpm durante 5 min a 4 °C. Se separaron 200 µl del sobrenadante y se transfirieron a un vial de HPLC para su análisis. Para la farmacocinética del profármaco, solo se dosificó el fármaco original mediante HPLC.

Los resultados se informan en la Tabla 9 a continuación:

Tabla 9

Compuestos	Experimentos de PK		
	a 20 mpk PO; a 1 mpk IV		
	Biodisponibilidad oral	C _{max}	T _{1/2}
	(%)	(ng/ml) (μM)	(h)
Compuesto N.º 2 (S)	9,3	641 (1,3)	0,9
Compuesto N.º 4 (S)	21,8	995 (1,9)	3,07
Compuesto N.º 5 (S)	9,2	1 731 (3,3)	1,83
Compuesto N.º 6 (S)	14,4	1 486 (2,6)	1,16
Compuesto N.º 7 (S)	13,7	1 209 (2,2)	1,06
Compuesto N.º 8 (S)	8,9	736 (1,3)	1,35

Todos los compuestos ensayados según la invención muestran buenos parámetros FC.

- 5 De hecho, todos los compuestos tienen una biodisponibilidad oral superior a 8,9 que permitirá alcanzar la concentración objetivo de la molécula en el plasma.