

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 346**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2009** **E 09782051 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2331547**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de CDK**

30 Prioridad:

22.08.2008 US 91037 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
ASTEX THERAPEUTICS LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

BESONG, GILBERT;
BRAIN, CHRISTOPHER THOMAS;
BROOKS, CLINTON A.;
CONGREVE, MILES STUART;
DAGOSTIN, CLAUDIO;
HE, GUO;
HOU, YING;
HOWARD, STEVEN;
LI, YUE;
LU, YIPIN;
MORTENSON, PAUL;
SMITH, TROY;
SUNG, MOO;
WOODHEAD, STEVEN;
WRONA, WOJCIECH y
LAGU, BHARAT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 522 346 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de CDK

Antecedentes

5 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido muy apoyada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es la de las proteínas quinasas.

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similares. Las quinasas pueden clasificarse en familias por medio de los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc). Se han identificado los motivos de secuencias que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (Véase, por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 15 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994,13,2352-2361).

20 En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular al afectar a una transferencia de fosforilo a partir de un trifosfato de nucleósido a un aceptor de proteína que está implicado en una ruta de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares on/off que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos eventos de fosforilación se desencadenan en última instancia en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambientales y químicas (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H₂O₂), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral- α (TNF α)), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular. Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por la proteína quinasas como se describe anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con las hormonas. En consecuencia, ha habido un esfuerzo sustancial en la química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasa, que sean eficaces como agentes terapéuticos.

35 La iniciación, progresión, y la finalización del ciclo celular en mamíferos se regulan mediante diversos complejos de quinasa dependiente de ciclina (CDK), que son críticos para el crecimiento celular. Estos complejos comprenden al menos una subunidad catalítica (la CDK misma) y una reguladora (ciclina). Algunos de los complejos más importantes para la regulación del ciclo celular incluyen ciclina A (CDK1, también conocida como cdc2 y CDK2), ciclina B1-B3 (CDK1) y ciclina D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), ciclina E (CDK2). Cada uno de estos complejos está implicado en una fase particular del ciclo celular. Sin embargo, no todos los miembros de la familia CDK están implicados exclusivamente en el control del ciclo celular. Por lo tanto las CDKs 7, 8, y 9 están implicadas en la regulación de la transcripción, y la CDK5 desempeña un papel en la función de las células neuronales y secretoras.

45 La actividad de las CDK se regula después de la traducción, por asociaciones transitorias con otras proteínas, y por alteraciones de su localización intracelular. El desarrollo del tumor está estrechamente asociado con la alteración genética y la desregulación de las CDK y sus reguladores, lo que sugiere que los inhibidores de CDK pueden ser agentes terapéuticos útiles contra el cáncer. De hecho, los primeros resultados sugieren que las células transformadas y normales difieren en su requisito de, por ejemplo, la ciclina A/CDK2 y que puede ser posible desarrollar nuevos agentes antineoplásicos desprovistos de la toxicidad general del huésped observada con fármacos citotóxicos y citostáticos convencionales. Mientras que la inhibición de las CDK relacionadas con el ciclo celular es claramente relevante en, por ejemplo, aplicaciones de oncología, esto puede no ser el caso para la inhibición de las CDKs que regulan la ARN polimerasa. Por otro lado, la inhibición de la función T ciclina/CDK9 recientemente se vinculó a la prevención de la replicación del VIH y por lo tanto el descubrimiento de nueva biología de CDK continúa abriendo nuevas indicaciones terapéuticas para los inhibidores de CDK (Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37).

55 La función de CDK es fosforilar y así activar o desactivar ciertas proteínas, incluyendo por ejemplo, proteínas del retinoblastoma, láminas, histona H1, y componentes del huso mitótico. La etapa catalítica mediada por las CDKs

implica una reacción de fosfo-transferencia a partir de ATP con el sustrato de la enzima macromolecular. Se ha encontrado que varios grupos de compuestos (revisados por ejemplo en Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) poseen propiedades antiproliferativas en virtud del antagonismo de ATP CDK-específica.

En una mediación del nivel molecular de actividad del complejo cdk/ciclina requiere una serie de eventos estimuladores e inhibidores de la fosforilación, desfosforilación. La fosforilación de cdk se lleva a cabo por un grupo de quinasas que activan la cdk (CAKs) y/o quinasas tales como wee1, myt1 y Mik1. La desfosforilación se realiza por medio de fosfatasas tales como cdc25(a & c), pp2a, o KAP. La actividad del complejo ciclina/cdk además puede estar regulada por dos familias de inhibidores proteicos celulares endógenos: la familia Kip/Cip, o la familia INK. Las proteínas de INK se unen específicamente con cdk4 y cdk6. p16^{ink4} (también conocido como MTS 1) es un potencial gen supresor tumoral que está mutado o eliminado, en un gran número de cánceres primarios. La familia Kip/Cip contiene proteínas como p21^{Cip1, Waf1}, p27^{Kip1} y p57^{KIP2}. Como se discutió previamente p21 es inducida por p53 y es capaz de inactivar los complejos cdk2/ciclina (E/A) y cdk4/ciclina (D1/D2/D3). Atípicamente se han observado bajos niveles de expresión de p27 en los cánceres de mama, colon y próstata. En forma opuesta se ha demostrado que la sobre expresión de la ciclina E en tumores sólidos se correlaciona con un mal pronóstico del paciente. La sobreexpresión de la ciclina D1 se ha asociado con carcinoma de esófago, mama, de células escamosas, y pulmonar de células no pequeñas.

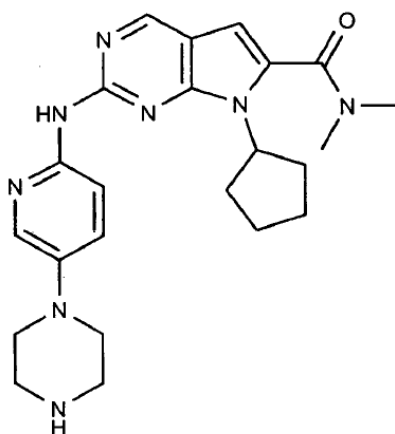
Los papeles fundamentales de cdk, y sus proteínas asociadas, en la coordinación y conducción del ciclo celular en las células proliferantes se han descrito anteriormente. También se han descrito algunas de las rutas bioquímicas en la que las CDKs juegan un papel clave. El desarrollo de las monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres, utilizando terapias dirigidas genéricamente a cdk, o a las cdk específicas, por lo tanto potencialmente es altamente deseable.

Los inhibidores de CDK podrían posiblemente también ser utilizados para tratar otras condiciones, tales como infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Las terapias dirigidas a cdk también pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades descritas previamente cuando se usa en terapia de combinación con cualquiera de los agentes terapéuticos existentes, o, nuevos. Las terapias contra el cáncer dirigidas a cdk podrían tener potencialmente ventajas sobre muchos agentes antitumorales actuales, ya que no interactúan directamente con el ADN y, por tanto, deberían reducir el riesgo de desarrollo de tumores secundarios.

Por lo tanto, existe una continua necesidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. En consecuencia, existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores de proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

Resumen de la invención

Existe una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para los trastornos asociados con la proteína quinasa. También hay una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplantes y enfermedades autoinmunes. Además, existe una necesidad de métodos para modular la actividad de proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, usando los compuestos proporcionados en este documento. En un aspecto, la invención provee un compuesto dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico que tiene la siguiente fórmula

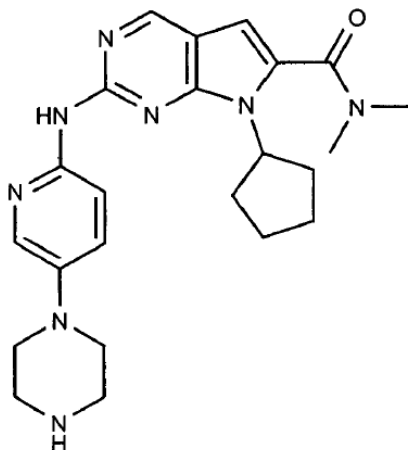


;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada

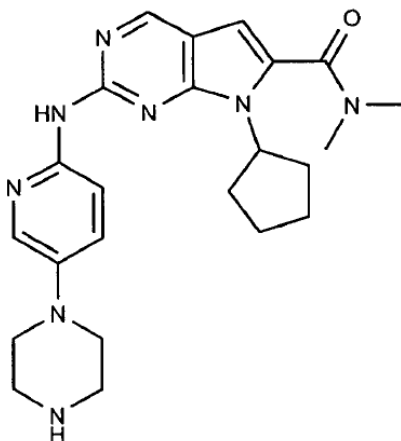
La presente invención incluye el compuesto dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico que tiene la siguiente fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención incluye además el compuesto dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico que tiene la siguiente fórmula



10 En una modalidad, la presente invención incluye un compuesto de la invención para utilizar en la profilaxis o tratamiento de un estado de la enfermedad como se describe en este documento.

En otra modalidad, la presente invención incluye el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento, en el que el medicamento es para uno cualquiera o más de los usos definidos en este documento.

15 En otra modalidad, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para administración por vía oral.

20 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y que por lo general no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administra a un ser humano. Preferiblemente, como se utiliza en

este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o indicado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en los seres humanos.

- 5 El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Preferiblemente se emplean agua o soluciones acuosas, solución salina y dextrosa acuosa y glicerol como portadores, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences" por EW Martin.
- 10 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se utiliza en este documento para significar una cantidad suficiente para reducir en al menos aproximadamente 15 por ciento, preferiblemente en al menos 50 por ciento, más preferiblemente en al menos 90 por ciento, y más preferiblemente evitar, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Alternativamente, una cantidad efectiva terapéuticamente es suficiente para causar una mejora en una condición/síntoma clínicamente significativo en el huésped.
- 15 "Agente" se refiere a todos los materiales que se pueden usar para preparar composiciones farmacéuticas y de diagnóstico, o que pueden ser compuestos, ácidos nucleicos, polipéptidos, fragmentos, variantes, isoformas, u otros materiales que se pueden utilizar de forma independiente para tales fines, todo de acuerdo con la presente invención.
- 20 "Análogo" como se utiliza en este documento, se refiere a un pequeño compuesto orgánico, un nucleótido, una proteína, o un polipéptido que posee actividad o función(es) similar(es) o idéntica(s) como el compuesto, nucleótido, proteína o polipéptido o compuesto que tiene la actividad deseada y el efecto terapéutico de la presente invención. (por ejemplo, la inhibición del crecimiento del tumor), pero no necesita comprender obligatoriamente una secuencia o estructura que es similar o idéntica a la secuencia o estructura de la modalidad preferida.
- 25 "Derivado" se refiere a un compuesto, una proteína o polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de una proteína o polipéptido progenitor que ha sido alterada por la introducción de sustituciones, deleciones o adiciones de residuos de aminoácidos, o un ácido nucleico o nucleótido que ha sido modificado por cualquier introducción de sustituciones o deleciones de nucleótidos, adiciones o mutaciones. El derivado de ácido nucleico, nucleótido, proteína o polipéptido posee una función similar o idéntica a la del polipéptido original.
- 30 La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados isotópicamente de la invención, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.
- 35 Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .
- 40 Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, i.e. ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y los medios rápidos de detección.
- La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento en la vida media in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias.
- 45 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en la Tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.
- Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando apropiados reactivos marcados isotópicamente en lugar de los reactivos no-marcados empleados anteriormente.
- 50 Actividad biológica

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de quinasas dependientes de ciclina. Por ejemplo, el compuesto de la invención es un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina, y en particular las quinasas dependientes de ciclina seleccionados de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, y más particularmente seleccionados de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK9.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento también tienen actividad contra la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3). Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de CDK y la glucógeno sintasa quinasa, que se espera que sean útiles para proporcionar un medio de detención, o recuperación del control del ciclo celular en las células que se dividen anormalmente. Por tanto, se anticipa que los compuestos sean útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. También se prevé que los compuestos serán útiles en el tratamiento de condiciones tales como infecciones virales, diabetes mellitus no dependiente de insulina o de tipo II, enfermedades autoinmunes, trauma en la cabeza, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de la neurona motora, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y la enfermedad de Pick por ejemplo enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.
- 10
- 15 Un sub-grupo de estados y condiciones de enfermedad donde se prevé que los compuestos serán útiles consta de infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Las CDKs juegan un papel en la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la transcripción, la diferenciación y la función del SNC. Por lo tanto, los inhibidores de CDK pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de la proliferación, la apoptosis o la diferenciación, tales como el cáncer. En particular los tumores RB+ve pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de CDK. Estos incluyen los tumores que contienen mutaciones en ras, Raf, Receptores del Factor de Crecimiento o sobre-expresión de los receptores del factor de crecimiento. Además, los tumores con regiones promotoras hipermetiladas de inhibidores de CDK, así como tumores que sobreexpresan socios de ciclina de las quinasas dependientes de la ciclina también pueden mostrar sensibilidad. Los tumores RB-ve también pueden ser sensibles a los inhibidores de CDK.

20

25 Los ejemplos de cánceres que pueden ser inhibidos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, de pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas pulmonares de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, de estómago, cuello uterino, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata, o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tales como linfoma difuso de células B grandes), el linfoma de células T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo, leucemias mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

30

35

Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de una cualquiera o más quinasas dependientes de ciclina seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK6, por ejemplo, una o más quinasas CDK seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK4 y CDK5, por ejemplo, CDK1 y/o CDK2. Ya sea o no un cáncer particular es uno que es sensible a la inhibición por un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina se puede determinar por medio de un ensayo de crecimiento celular como se indica en los ejemplos a continuación o por un método tal como se establece en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

40

También se conoce que las CDKs juegan un papel en la apoptosis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y, por tanto, los inhibidores de CDK también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; infecciones virales, por ejemplo, virus herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV y HCMV; la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, la osteoporosis y la artritis, la rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales, enfermedades oftálmicas, incluyendo la degeneración macular asociada con la edad, uveítis, y el dolor del cáncer.

45

50

55

También se ha descubierto que algunos inhibidores de quinasa dependientes de ciclina se pueden utilizar en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, flavopiridol se ha utilizado con otros agentes contra el cáncer en terapia de combinación. Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o condición que comprende el crecimiento celular anormal, en una modalidad la enfermedad o condición que comprende el crecimiento celular anormal es un cáncer.

Un grupo de cánceres incluye los cánceres de mama humanos (por ejemplo, tumores primarios de mama, cáncer de mama con ganglios negativos, adenocarcinomas ductal infiltrante de mama, cánceres de mama no endometriode); y los linfomas de células del manto. Además, otros tipos de cáncer son el cáncer colorrectal y de endometrio.

Otro subconjunto de cánceres incluye tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, por ejemplo la leucemia, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células del manto y el linfoma de células B (como el linfoma difuso de células B).

Un determinado tipo de cáncer es la leucemia linfocítica crónica.

Otro cáncer particular es el linfoma de células del manto.

Otro cáncer particular es el linfoma difuso de células B grandes

Otro subconjunto de cánceres incluye el cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de células escamosas y carcinomas de pulmón de células no-pequeñas.

Otro subconjunto de cánceres incluye el cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y el melanoma.

Un sub-conjunto adicional de tipos de cáncer, es decir, los cánceres en donde los compuestos que tienen actividad inhibidora de CDK4 pueden ser de particular beneficio terapéutico, se compone de retinoblastomas, carcinomas de pulmón de células pequeñas, carcinomas de pulmón de células no pequeñas, sarcomas, gliomas, cánceres de páncreas, cabeza, cuello y los cánceres de mama y los linfomas de células del manto.

Otro subconjunto de cánceres en donde los compuestos tienen actividad inhibidora de CDK4 pueden ser de particular beneficio terapéutico comprende el cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T-ALL y células del manto. Un subconjunto adicional de cánceres en donde los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas, incluye leucemias, glioma, melanoma familiar y melanoma.

Métodos de Diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de la invención, se puede examinar un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la cual el paciente está o puede estar sufriendo es uno que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra quinasas dependientes de la ciclina. Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una condición o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente está o puede estar sufriendo, es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión de la proteína anormal que conduce una sobre-activación de CDK o a la sensibilización de una vía a la actividad normal de CDK. Ejemplos de tales alteraciones que resultan en la activación o sensibilización de la señal de CDK2 incluyen la regulación de la ciclina E, (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13): 12695-705) o la pérdida de p21 o p27, o la presencia de variantes Cdc4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81). Los tumores con mutantes de CDC4 o expresión inducida, en particular, la sobre-expresión, de la ciclina E o la pérdida de p21 o p27 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de CDK. El término regulación incluye la expresión elevada o sobre-expresión, incluyendo la amplificación de genes (i.e. múltiples copias de genes) y aumento de la expresión por un efecto transcripcional, y la hiperactividad y activación, incluyendo la activación por mutaciones.

Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la expresión inducida de la ciclina E, o la pérdida de p21 o p27, o la presencia de variantes CDC4. El término diagnóstico incluye la detección. Por marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar las mutaciones de CDC4. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la expresión inducida de la ciclina E, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado de la enzima (por ejemplo, fosforilada o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente. Los tumores con la expresión inducida de la ciclina E, o la pérdida de p21 o p27 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de CDK. Los tumores preferiblemente pueden ser detectados por la

expresión inducida de la ciclina E, o la pérdida de p21 o p27 antes del tratamiento. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de regulación inducida de la ciclina E, o la pérdida de p21 o p27.

Las pruebas de diagnóstico suelen realizarse en una muestra biológica seleccionada a partir de muestras de biopsia de tumor, las muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales eliminadas), biopsias de heces, esputo, análisis de cromosomas, líquido pleural, líquido peritoneal, o la orina.

Se ha encontrado, Rajagopalan et al (Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81), que había mutaciones presentes en CDC4 (también conocido como Fbw7 o Archipelago) en los cánceres colorrectales humanos y cánceres endometriales (Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4535-9). Identificación de la persona que lleva una mutación en CDC4 puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de CDK. Los tumores preferiblemente pueden ser detectados por la presencia de una variante CDC4 antes del tratamiento. El proceso de selección por lo general implicará la secuenciación directa, análisis de microarrays de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico mutante.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y expresión inducida de las proteínas son bien conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de detección pueden incluir, pero no se limitan a, métodos estándar tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in-situ.

En la detección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguido de la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos para un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo, en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et-al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede utilizar un kit comercialmente disponible para la RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o la metodología como se expone en United States patents 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529, y se incorporan en este documento por referencia.

Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería de hibridación fluorescente in-situ (FISH) (véase Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649). En general, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana, y reducir el enlace no-específico; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados post-hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en dichas aplicaciones suelen estar etiquetados, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el o los ácidos nucleicos diana en condiciones rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Alternativamente, los productos de proteína expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis 2-dimensional en gel de poliacrilamida-SDS, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica de la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. El experto reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la expresión inducida de la ciclina E, o la pérdida de p21 o p27, o la detección de variantes Cdc4 podrían ser aplicables en el presente caso.

Por lo tanto, todas estas técnicas podrían utilizarse también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los tumores con mutantes de CDC4 o expresión inducida, en particular, la sobre-expresión, de la ciclina E o la pérdida de p21 o p27 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de CDK. Los tumores pueden preferiblemente ser detectados por la expresión inducida, en particular, la sobre expresión de ciclina E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705) o la pérdida de p21 o p27 o para variantes de CDC4 antes del tratamiento (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81).

Los pacientes con linfoma de células del manto (MCL) se podrían seleccionar para el tratamiento con un compuesto de la invención utilizando las pruebas de diagnóstico descritas en el presente documento. MCL es una entidad clínico patológica distinta del linfoma de no Hodgkin, caracterizado por la proliferación de los linfocitos de tamaño pequeño a medio con la co-expresión de CD5 y CD20, un curso clínico agresivo e incurable, y translocación t frecuente (11;14) (q13; q32). La sobreexpresión del ARNm de ciclina D1, encontrado en el linfoma de células del manto (MCL), es un marcador de diagnóstico crítico. Yatabe et al (Blood. 2000 Apr 1;95(7):2253-61) propuso que la ciclina D1-positividad debería incluir como uno de los criterios estándar para MCL, y que las terapias innovadoras para esta enfermedad incurable serían exploradas en la base de los nuevos criterios. Jones et al (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9) desarrolló un ensayo de PCR de transcripción inversa, cuantitativo de tiempo real para la expresión de la ciclina D1 (CCND1) para ayudar en el diagnóstico de linfoma de células del manto (MCL). Howe et al (Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80-7) utilizó RT-PCR cuantitativo en tiempo real para evaluar la expresión de ARNm de la ciclina D1 y encontró que RT-PCR cuantitativo para el ARNm de la ciclina D1 normalizada a ARNm de CD19 puede ser utilizada en el diagnóstico de MCL en la sangre, médula ósea y tejido. Alternativamente, los pacientes con cáncer de mama podrían ser seleccionados para el tratamiento con un inhibidor de CDK utilizando pruebas de diagnóstico descritas anteriormente. Las células tumorales comúnmente sobreexpresan ciclina E y se ha demostrado que la ciclina E se sobreexpresa en el cáncer de mama (Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489). Por lo tanto, el cáncer de mama puede en particular ser tratada con un inhibidor de CDK como se provee en el presente documento.

Además, el cáncer se puede analizar por la pérdida de INK4a y RB de función, y la sobreexpresión de la ciclina D1 o CDK4 o mutación CDK4. Pérdida de RB y las mutaciones que inactivan la función de p16^{INK4a} o hipermetilación de p16^{INK4a} ocurren en muchos tipos de tumores. Rb se inactiva en 100% de retinoblastomas y en el 90% de los carcinomas pulmonares de células pequeñas. La ciclina D1 se amplifica en 40% de cánceres de cabeza y cuello, sobre-expresa en el 50% de los cánceres de mama y 90% de los linfomas de células del manto. p16 se suprime en el 60% de carcinomas de pulmón de células pequeñas y en el 40% de los cánceres de páncreas. CDK4 se amplifica en el 20% de los sarcomas y en el 10% de los gliomas. Los eventos resultantes de la inactivación de RB o p16^{INK4a} por mutación, delección o silenciamiento epigenético, o en la sobreexpresión de ciclina D1 o Cdk4 se pueden identificar por las técnicas descritas en el presente documento. Los tumores con expresión inducida, en particular, sobre-expresión de la ciclina D o CDK4 o pérdida de INK4a o RB pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de CDK. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de sobre-expresión de la ciclina D o CDK4 o la pérdida de INK4a o RB.

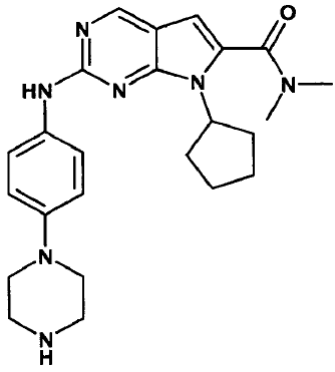
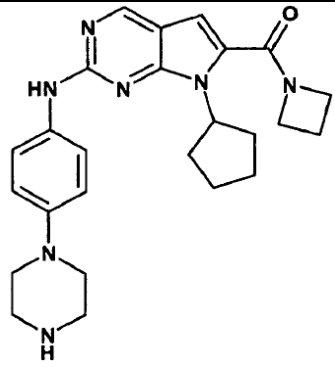
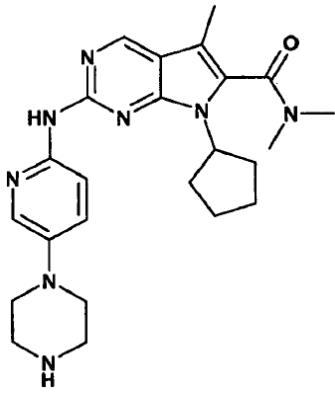
Los cánceres que experimentan la pérdida de INK4a y RB de la función y la sobreexpresión ciclina D1 o CDK4, incluyen el cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T-ALL y células del manto. Por lo tanto los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T-ALL o células del manto se podrían seleccionar para el tratamiento con un inhibidor de CDK, utilizando pruebas de diagnóstico descritos anteriormente y pueden ser en particular tratados con un inhibidor de CDK como se describe en este documento.

Los pacientes con cánceres específicos causados por aberraciones en la ruta D-ciclina-CDK4/6 INK4-Rb pudieron ser identificados mediante el uso de las técnicas descritas en el presente documento y luego tratados con un inhibidor de CDK4 conforme a lo previsto. Ejemplos de anomalías que activan o sensibilizan tumores a la señal de CDK4 incluyen, la activación del receptor por ejemplo, Her-2/Neu en el cáncer de mama, las mutaciones ras por ejemplo en cáncer de páncreas, colorrectal o de pulmón, las mutaciones raf por ejemplo en el melanoma, las mutaciones de p16 por ejemplo en el melanoma, las delecciones de p16 por ejemplo en el cáncer de pulmón, la metilación de p16 por ejemplo en el cáncer de pulmón o sobreexpresión de ciclina D por ejemplo en el cáncer de mama. Por lo tanto, un paciente podría ser seleccionado para el tratamiento con un compuesto de la invención utilizando pruebas de diagnóstico como se describe en este documento para identificar la expresión inducida de la ruta D-ciclina-CDK4/6-INK4-Rb por ejemplo por la sobreexpresión de la ciclina D, la mutación de CDK4, mutación o depleción de pRb, la delección de p16-INK4, la mutación, delección o metilación de p16, o mediante la activación de eventos en dirección 5' de la CDK4/6 quinasa por ejemplo, mutaciones Ras o mutaciones Raf o receptores hiperactivos o sobre-expresados como Her-2 /Neu.

El compuesto de la presente invención es particularmente ventajosa en que es un inhibidor selectivo de CDK4 sobre otras quinasas dependientes de ciclina. PCT/US2007/069595 revela genéricamente los compuestos de esta clase, pero el compuesto reivindicado actualmente se ha incrementado la potencia y selectividad de CDK4 sobre otras quinasas dependientes de ciclina. Esto es ventajoso en el desarrollo de un fármaco apropiado para el uso como un inhibidor de CDK4.

Más particularmente y con respecto a la aplicación genérica, los siguientes compuestos (a partir de PCT/US2007/069595) de la tabla 3, representan la técnica anterior más próxima al quimiotipo de la invención actualmente reivindicada:

TABLA 3 (técnica anterior)

Compuesto	Ejemplo Número
	200
	201
	202

La siguiente tabla 4, muestra la inhibición contra los objetivos pertinentes de los compuestos de la técnica anterior, en comparación con los compuestos de la presente divulgación:

TABLA 4

Número de Compuesto	IC50 (μM)	Selectividad
200 (técnica anterior)	CDK4: 0.005 CDK1:> 1.6 CDK2:> 1.4	
201 (técnica anterior)	CDK4: 0,11 CDK1: 7,5 CDK2: 10,3	
202 (técnica anterior)	CDK4: 2,5 CDK1:> 15 CDK2:> 15	
74 del presente aplicación	CDK4:0.01 CDK1: 113 CDK2: 76	Mayor que 11.000 veces selectiva contra CDK4
* 63 de la actual aplicación	CDK4: 0.008 CDK1:> 15 CDK2:> 15	
* 26 de la actual aplicación	CDK4: 0.026 CDK1:> 15 CDK2:> 15	
* Ejemplo referencia		

La selectividad superior del compuesto actualmente reivindicado contra otros miembros de la familia CDK y otras quinasas significa que, en comparación con otros compuestos con menos selectividad, el compuesto actualmente reivindicado habría reducido de actividades diana, y por lo tanto menor toxicidad imprevista en las células. Al mirar los resultados de análisis del ciclo celular realizado con el compuesto que se reivindica ahora y el compuesto 200 de la técnica anterior, por ejemplo, es evidente que, mientras que el compuesto reivindicado actualmente mantiene exclusiva detención en G1, incluso a concentraciones de 10 uM, el compuesto 200 comienza a inducir bloques de la fase G2/M a concentraciones de 1 y 10 um, reflejando sus actividades fuera del objetivo a concentraciones más altas que 1 um. Además, los efectos inhibidores del inhibidor de CDK4 son absolutamente dependientes de la presencia de la proteína Retinoblastoma (pRb). Las actividades en las células negativas pRb para los inhibidores de CDK4 candidatos indican que los compuestos tienen actividades fuera de objetivo y no tan selectivos. En comparación con el compuesto actualmente reivindicado, que es inerte en las células negativas pRb, el compuesto 200 inhibe la proliferación celular de las células negativas pRb a concentraciones altas, ilustrando sus actividades fuera de objetivo.

Aún más, se ha demostrado que, mientras que no se requiere la actividad de CDK4 para la proliferación celular de fibroblastos normales, se cree que la inhibición de la CDK1 sea un efecto indeseable. Cuando se dosifica a los animales, en comparación con la técnica anterior, se espera que el compuesto reivindicado actualmente provoque menor citotoxicidad. Por lo tanto, el compuesto que se reivindica ahora es un inhibidor de CDK4 superior en

comparación con los de los mismos esqueletos con la misma potencia de K4 pero menor selectividad frente a otras CDKs/quinasas, ya que el compuesto debería tener un índice terapéutico mayor que los menos selectivos.

Ensayos

- 5 La inhibición de la actividad de la proteína quinasa por el compuesto descrito en el presente documento se puede medir utilizando un número de ensayos disponible en la técnica. Ejemplos de tales ensayos se describen en la sección de los ejemplos a continuación.

Composiciones Farmacéuticas

- 10 La expresión "cantidad efectiva" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un trastorno asociado con la proteína quinasa, por ejemplo, evitar los diferentes síntomas morfológicos y somáticos de un trastorno asociado con la proteína quinasa, y/o una enfermedad o condición descrita en el presente documento. En un ejemplo, una cantidad efectiva del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar un trastorno asociado con la proteína quinasa en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar lo que constituye una "cantidad efectiva". Un experto en la
15 la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos en el presente documento y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin la indebida experimentación.

- El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto ya sea antes o después de la aparición de un trastorno asociado con la proteína quinasa. Además, varias dosificaciones divididas, así como las dosificaciones escalonadas, se pueden administrar
20 diariamente o secuencialmente, o la dosis puede ser infundida continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones del o los compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente como se indica por las exigencias de la condición terapéutica o profiláctica.

- El compuesto de la invención se puede utilizar en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades como se describe en el presente documento, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizar en el
25 tratamiento de estas enfermedades.

- La expresión "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, los seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a los mamíferos, por ejemplo, seres humanos, se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0.1 a 99.5% (más preferiblemente, de 0.5 a 90%) de ingrediente activo
30 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

- La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica e incluye un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, apropiado para la administración de compuestos de la presente invención a los mamíferos. Los portadores incluyen agentes de carga líquidos o sólidos, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, implicado en llevar o transportar el agente sujeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los
35 otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; Solución de Ringer; alcohol etílico;
40 solución reguladora de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 50 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una sola

5 forma de dosificación generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

10 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, formando el producto.

15 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (utilizando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como lavados bucales y similares,

20 conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. El compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: cargas o extendedores,

25 tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol

30 cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como agentes de carga en cápsulas de gelatina blandas y duras, utilizado excipientes tales como lactosa o azúcares

35 de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de

40 sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden marcarse o prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica

45 de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo del mismo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseada, a otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro

50 medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solos, o preferiblemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos

55 anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como

alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

- 5 Además de los diluentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

- 10 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 15 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que se pueden preparar por medio de la mezcla del compuesto de la invención con uno o más excipientes adecuados no irritantes o portadores que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son apropiadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen tales portadores como se conocen en la técnica por ser apropiados.

- 20 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica del compuesto de esta invención incluyen polvos, sprays, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, solución reguladora, o propelentes que puedan ser requeridos.

- 25 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

- 30 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

- 35 También se contemplan dentro del alcance de esta invención, las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención apropiadas para la administración parenteral comprenden el compuesto de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles farmacéuticamente aceptables que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

- 45 Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas apropiadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de agentes tensioactivos.

- 50 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, tales como

azúcares, cloruro de sodio, y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede ocasionar por medio de la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un portador oleoso.

10 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco con el polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen el poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

15 Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se administran por medio de formas apropiadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc, la administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o IV.

25 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se utiliza en este documento, significa modos de administración diferente de la administración enteral y tópica generalmente por inyección, e incluye, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, la inyección y la infusión intraespinal e intraesternal.

30 Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se utiliza en este documento significa la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre en el sistema del paciente y, por tanto, están sujetos a metabolismo y otros procesos como, por ejemplo, la administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía adecuada de administración, incluyendo por vía oral, nasal, como, por ejemplo, un aerosol, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópicamente, como por medio de polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucal y sublingual.

35 Independientemente de la vía de administración seleccionada, el compuesto de la presente invención, que se puede utilizar en una forma hidratada apropiada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por medio de métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

40 Los niveles de dosificación actuales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

45 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que está siendo tratado y los factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

50 Un médico o veterinario que tiene experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis del compuesto de la invención empleado en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

En general, una dosis diaria apropiada del compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis efectiva más baja para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferiblemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad efectiva es la cantidad que trata un trastorno asociado con la proteína quinasa.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

Aunque es posible que el compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Procedimiento Sintético

Los compuestos descritos en este documento se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo una cualquiera o más de las siguientes condiciones, sin limitación: Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como por ejemplo, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivative), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente (es decir, sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

Las sales de los compuestos descritos en este documento tienen al menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica apropiada, se utilizan cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal preferiblemente. Sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones. Las sales se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos libres; se pueden convertir sales metálicas y de amonio, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos apropiados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico apropiado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante la partición entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase reversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenibles de esa manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos. Los intermedios y productos finales se pueden trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re) cristalización, y similares.

Condiciones Generales del proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en esta descripción.

5 Las etapas del proceso para sintetizar los compuestos se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que se conocen per se, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de
10 solventes o diluentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, incluyendo, por ejemplo, desde
15 aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo de -80 a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, a temperatura ambiente, de -20 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros, por ejemplo
20 racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo en forma análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

Los solventes de los que pueden seleccionarse aquellos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores
25 de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1 o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanos inferiores, por ejemplo anhídrido
30 acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también pueden utilizarse en la elaboración, por ejemplo por cromatografía o partición.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden
35 incluir por ejemplo, el solvente usado para la cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material inicial y las etapas de proceso restantes se llevan a cabo, o en las que se forma un material inicial bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el
40 procedimiento según la invención, se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Combinaciones

El compuesto de la presente invención también puede utilizarse en combinación con otros agentes, por ejemplo, un inhibidor de la proteína quinasa adicional que es o no es un compuesto de la invención, para el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína quinasa en un sujeto.

40 Por el término "combinación" se quiere decir ya sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada, cuando un compuesto de la presente invención y un socio de combinación pueden administrarse de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los socios de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

45 El compuesto de la invención se pueden administrar, de forma simultánea o secuencialmente, con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, un quimioterapéutico, inmunosupresor, anticanceroso, agente citotóxico o un inhibidor de quinasa. Otros ejemplos de agentes que pueden ser administrados en combinación con el compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados entre anti-ICAM-3, receptor de anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-
50 CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes bloqueadores de la interacción entre CD40 y gp39, las proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, los inhibidores de la función NF-kappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato de mofetilo, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptores de TNF solubles, inhibidores de rapamicina, leflunimida, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina,

daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptapurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

- 5 El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se puede formular en formas de dosificación separadas. Alternativamente, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional puede formularse a la vez en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación y el agente adicional se puede formular a la vez en otra forma de dosificación. Cualquiera de las formas de dosificación separadas se puede
- 10 administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en este documento. Cada componente puede estar presente en las composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una sola composición.

Ejemplos

- 15 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que están dentro de la experiencia de la técnica. Ejemplos 1 - 10, 10A, 11 - 27, 29 - 73 y 75-110 se proveen para fines de referencia.

Procedimiento Experimental

- 20 Métodos analíticos

- En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizan por cromatografía líquida y espectrometría de masas utilizando los sistemas y las condiciones de funcionamiento que figuran a continuación. Cuando los átomos con diferentes isótopos están presentes y una sola masa mencionada, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (i.e. ^{35}Cl ; ^{79}Br etc). Se utilizan varios sistemas, como se describe a continuación, y éstas se equipan
- 25 con, y están preparados para ejecutar las condiciones de operación, muy similares. Las condiciones de operación utilizadas también se describen a continuación.

El análisis LCMS se lleva a cabo utilizando los siguientes métodos:

Sistema Waters Platform LC-MS:

Sistema HPLC:	Waters 2795
Detector Espectrometría de masas:	Micromass Platform LC
Detector PDA:	Waters 2996 PDA

La pureza se mide por detector de arreglo de diodos UV (210-340 nm)

Método A

Eluyente A: H_2O (solución reguladora NH_4HCO_3 10 mM ajustada a pH = 9.2 con NH_4OH)

Eluyente B: CH_3CN

Gradiente: 05-95% de eluyente B durante 15 minutos

Flujo: 0.8 ml / min

Columna: Waters XBridge C18 5μ 2.1 x 50 mm

- 30 Método B

Eluyente A: H_2O (solución reguladora NH_4HCO_3 10 mM ajustada a pH = 9.2 con NH_4OH)

ES 2 522 346 T3

Eluyente B: CH₃CN
Gradiente: 05-95% de eluyente B durante 3.5 minutos
Flujo: 0.8 ml / min
Columna: Waters XBridge C18 5μ 2.1 x 50 mm

Método C

Eluyente A: H₂O (0,1% de ácido fórmico)
Eluyente B: CH₃CN (0,1% de ácido fórmico)
Gradiente: 5-95% de eluyente B durante 3.5 minutos
Flujo: 0.8 ml / min
Columna: Phenomenex Synergi 80A 4μ MAX-RP, 2,0 x 50 mm

Método D

Eluyente A: H₂O (0,1% de ácido fórmico)
Eluyente B: CH₃CN (0,1% de ácido fórmico)
Gradiente: 5-95% de acetonitrilo/agua durante 7.75 minutos
Flujo: 1.0 ml / min
Columna: Inertsil ODS3 100x3 mm columna C18

Sistema Waters Fractionlynx LC-MS:

Sistema HPLC: 2767 automuestreador - 2525 bomba de gradiente binario
Detector Espectrometría de masas: Waters ZQ
Detector PDA: Waters 2996 PDA
La pureza se mide por detector de arreglo de diodos UV (200-340 nm)

Método E

Eluyente A: H₂O (solución reguladora de NH₄HCO₃ 10 mM ajustada a pH = 9.2 con NH₄OH)
Eluyente B: CH₃CN
Gradiente: 05-95% de eluyente B durante 3.5 minutos
Flujo: 2.0 ml / min

5

Método para Cromatografía Líquida dirigida Masas Preparativa (LCMS)

Sistema Waters Fractionlynx:

2767 Inyector automático Doble Loop/Colector de Fracciones

2525 Bomba preparativa

CFO (organizador de fluidos de columna) para la selección de la columna

RMA (manejo de reactivo Waters) que constituye la bomba

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Detector de Arreglo de Foto Diodos Waters 2996

5 Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Software

Masslynx 4.1

Condiciones de funcionamiento de Waters MS

Voltaje capilar: 3.5 kV (3.2 kV en ES negativo)

Voltaje del Cono: 25 V

Temperatura de la Fuente: 120 ° C

Multiplicador: 500 V

Rango Scan: 125-800 amu

Modo de ionización: ElectroAspersión Positiva o

ElectroAspersión Negativa

10 Una vez la traza analítica mostró una buena cromatografía se elige un método de preparación apropiado del mismo tipo. La condición típica de funcionamiento es:

Columna

Waters XBridge C18 5 μ 100 x 19 mm o Phenomenex Gemini, 5, 100 x 21,2 mm)

Fase Móvil

15 Solvente A: H₂O + NH₄HCO₃ 10 mM + NH₄OH, pH = 9.2

Solvente B: CH₃CN

Velocidad de flujo: 24 ml / min

20 Gradiente: Generalmente todos los gradientes tienen una etapa inicial de 0.4 min con 95% de A + 5% de B. Entonces, de acuerdo con la traza analítica se elige un gradiente de 3.6 min con el fin de lograr una buena separación (por ejemplo, de 5% a 50% de B para los primeros compuestos de retención; de 35% a 80% de B para los compuestos de retención intermedia y así sucesivamente).

Lavado: se realiza una etapa de lavado de 1.2 minutos al final del gradiente

Reequilibrio: se realizó una etapa de re-equilibrio de 2.1 minutos para preparar el sistema para el próximo análisis.

Velocidad de Flujo Tipo: 1 ml / min

25 Todos los compuestos se disuelven usualmente en 100% de MeOH o DMSO al 100%

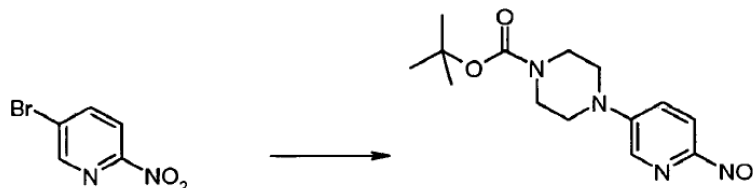
Procedimientos Experimentales

Procedimiento General A (desprotección de BOC)

El material inicial se trata con un exceso de HCl (solución 4M en dioxano). Como agregado MeOH y/o CHCl_3 para ayudar a la disolución cuando sea necesario. Después de 16 h, la muestra se evapora con vacío y el residuo se purifica por cromatografía en SiO_2 o bien, cromatografía de intercambio iónico o LCMS preparativa.

5 Análogos de Nitrilo

Ejemplo A

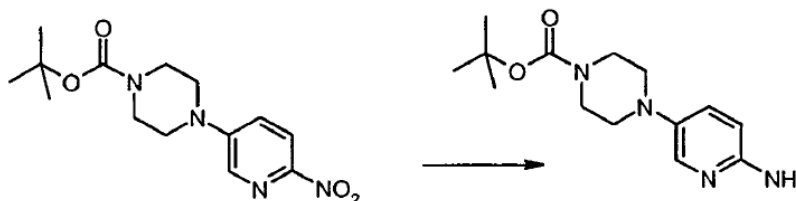


10

A una solución agitada de 5-bromo-2-nitropiridina (4.93 g, 24.3 mmol) y tert-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (4.97 g, 26.7 mmol) en CH_3CN (60 ml) se le adiciona DIPEA (4.65 mL, 26.7 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 72 horas, después se enfria a temperatura ambiente y el producto precipitado se recolecta por filtración. El filtrado se concentra y purifica por medio de cromatografía de columna instantánea eluyendo con 30% de EtOAc/petrol. Los productos combinados se vuelven a cristalizar a partir de EtOAc/petrol para proveer el tert-butil éster del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico, (4.50 g, 80% de rendimiento). MS(ESI) m/z 308 $(\text{M}+\text{H})^+$

15

Ejemplo B

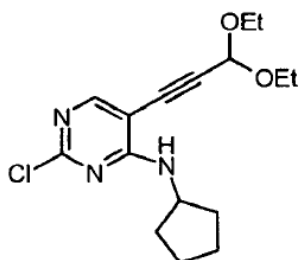
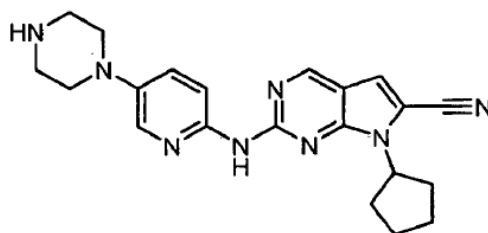


20

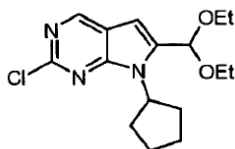
Una mezcla del tert-butil éster del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (3.40 g, 11.0 mmol) y 10% de Pd-C (400 mg, 0.376 mmol) en etanol (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) se agita bajo 1 atmósfera de presión de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtra y concentra para proveer el tert-butil del éster ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (2.87 g, 94% de rendimiento). MS(ESI) m/z 278 $(\text{M}+\text{H})^+$

Ejemplo de Referencia 104

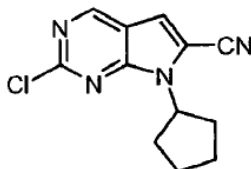
7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



A una solución agitada de (5-bromo-2-cloro pirimidin-4-il)-ciclopentil-amina (1.00 g, 3.62 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{diclorometano}$ (148 mg, 0.181 mmol) en THF (10 mL) se le adiciona Et_3N (0.757 mL, 5.43 mmol) y 3,3-dietoxi-propino (0.778 mL, 5.43 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se desgasifica bajo una corriente de N_2 y se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos antes se le adiciona CuI (29 mg, 0.154 mmol). El recipiente de reacción se evacua y se vuelve a llenar con N_2 (x3) y se calienta a 60 °C, durante 48 horas. La mezcla se deja enfriar, se diluye con EtOAc, se filtra y se somete a partición entre H_2O y acetato de etilo. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae además con EtOAc (x3), los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4), se filtran y concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía de SiO_2 , eluyendo con un gradiente de 5% de EtOAc/petrol a 20% de EtOAc/petrol para proveer la [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-ciclopentil amina (636 mg, 54%). MS(ESI) m/z 324.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

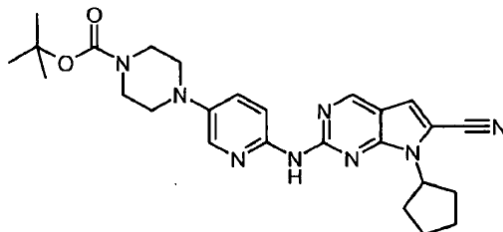


A una solución agitada de [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-ciclopentil-amina (7.50 g, 23.3 mmol) en THF (45 mL) se le adiciona TBAF 1N en THF (100 mL, 116 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante la noche. Después del enfriamiento la mezcla se somete a partición entre H_2O y diclorometano. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4), se filtran y concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía de SiO_2 eluyendo con un gradiente de 10% de EtOAc/petrol a 30% de EtOAc/petrol para proveer la 2-cloro-7-ciclopentil-6-dietoximetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, (5.68 g, 76%). MS(ESI) m/z 324.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



A una solución agitada de 2-cloro-7-ciclopentil-6-dietoximetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (6.29 g, 19.5 mmol) en 1,4-dioxano (68 mL) se le adiciona HCl conc. (19 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita, durante 30 minutos, a continuación se neutraliza con solución acuosa NaOH 2N y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrae con EtOAc (x3), los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4), se filtran y concentran para proveer 6 g del 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído crudo como un sólido de color beige. A una suspensión agitada del 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído crudo en MeCN (125 mL) y H_2O (125 mL) se le adiciona $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_3\text{H}$ (6.62 g, 58.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita, durante 3 horas, antes el pH se lleva a >10 con solución acuosa NaOH 2N y la reacción se agita, durante 1 hora. La mezcla se extrae en diclorometano (x3), los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4),

se filtran y concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía de SiO₂, eluyendo con un gradiente de 5% de EtOAc/petrol a 20% de EtOAc/petrol proporcionando 4.00 g de 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, 83% de rendimiento. MS(ESI) m/z 247.0 (M+H)⁺

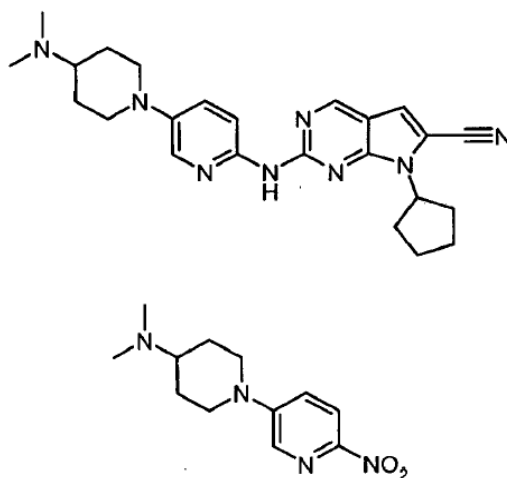


5 Procedimiento Buchwald A

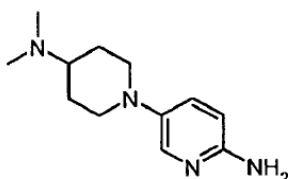
- 10 A una solución agitada de 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg, 0.324 mmol) en tolueno (5.0 mL) se le adiciona secuencialmente Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.0162 mmol), 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (14 mg, 0.0324 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1- carboxílico (Ejemplo B) (99 mg, 0.357 mmol). La mezcla se desgasifica bajo una corriente de N₂, antes se le adiciona LiHMDS (1M en THF; 0.650 mL, 0.650 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 110 °C, durante la noche. A temperatura ambiente la mezcla se diluye con EtOAc se filtra y concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía de SiO₂, eluyendo con EtOAc proporcionando 35 mg de material que se tritura con una mezcla 1:1 de EtOAc/petrol proporcionando el tert-butil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1- carboxílico (20 mg).
- 15 Utilizando el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1- carboxílico (20 mg) proporciona el producto crudo que se purifica por medio de la columna SCX (eluyendo con una mezcla 1:17 de NH₃ 2M en MeOH/diclorometano) para proveer un sólido. La trituration con éter dietílico proporciona el 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (8.8 mg, 7%) (más de 2 etapas). MS(ESI) m/z 389.2 (M+H)⁺ (método A).
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.68 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 5.07 (1H, quintet), 3.10-2.99 (4H, m), 2.92-2.78 (4H, m), 2.32-2.08 (4H, m), 2.08-1.92 (2H, m), 1.82-1.66 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 47

7-ciclopentil-2-((4-dimetilaminopiperidin)-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo [2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



- 25 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo A, 4-dimetilaminopiperidina (2.60 g, 18.4 mmol) para proveer la dimetil-[1-(6-nitro-piridin-3-il)-piperidin-4-il]-amina, (3.90 g, 80%) (purificación por precipitación). MS(ESI) m/z 250.1 (M+H)⁺



Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, dimetil-[1-(6-nitro-piridin-3-il)-piperidin-4-il]-amina (3.90 g, 15.6 mmol) proporciona la 5-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-piridin-2-ilamina (3.32 g, 97%). $[M-H]^+ = 219.1$.

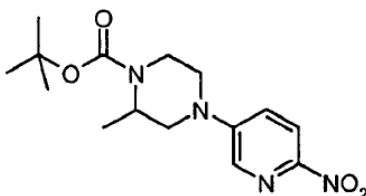
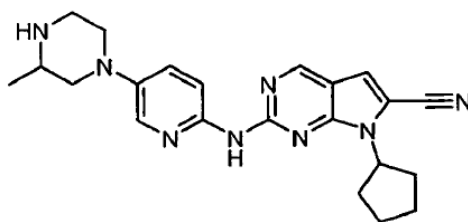
- 5 Siguiendo el Procedimiento Buchwald A, 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (95 mg, 0.385 mmol) y 5-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-piridin-2-ilamina (93 mg, 0.424 mmol) para proveer el 7-ciclopentil-2-((4-dimetilaminopiperidin-1-il)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (77 mg, 46%) [después de la trituración con la mezcla 1:1 de EtOAc/petrol]

MS(ESI) m/z 431.2 $(M+H)^+$ (método A).

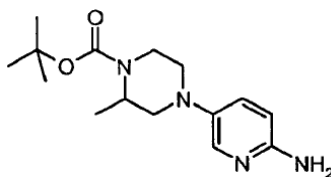
- 10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.66 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 5.07 (1H, quintet), 3.74-3.62 (2H, m), 2.75-2.63 (2H, m), 2.30-2.08 (11H, m), 2.08-1.92 (2H, m), 1.92-1.81 (2H, m), 1.81-1.66 (2H, m), 1.59-1.44 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 2

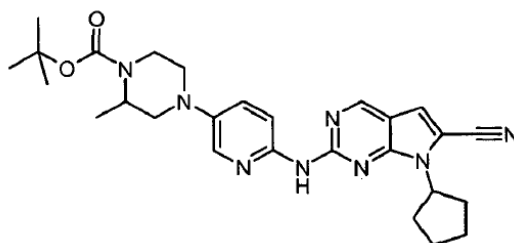
rac-7-ciclopentil-2-[5-(3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



- 15 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo A, tert-butil éster del ácido 2-metil- piperazina-1- carboxílico (1.08 g, 5.40 mmol) proporciona el tert-butil éster del ácido 2-metil- 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1- carboxílico (0.610 g, 39%) (después de la cromatografía de SiO_2 , eluyendo con 2% de MeOH/diclorometano). MS(ESI) m/z 323 $(M+H)^+$



- 20 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, el tert-butil éster del ácido 2-metil- 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1- carboxílico (600 mg, 1.52 mmol) se hidrogena sobre Pd-C en un H-cube (Thales) (en lugar de en una atmósfera de hidrógeno) para proveer el tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (544 mg, 98%). MS(ESI) m/z 293 $(M+H)^+$



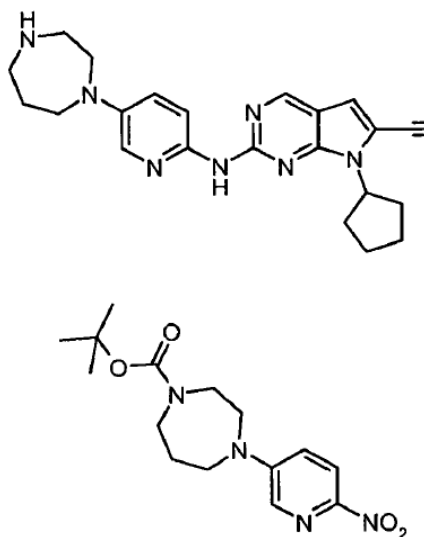
Utilizando el Procedimiento Buchwald A, 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (95 mg, 0.385 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (124 mg, 0.424 mmol) proporciona el tert-butil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (128 mg) [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 1-2.5% de MeOH/diclorometano y la posterior trituración con éter dietílico]. El material se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Utilizando el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-7-ciclopentil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico proporciona el 7-ciclopentil-2-[5-(3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (91 mg, 59% más de 2 etapas) [después de la purificación por medio de la columna Strata-NH₂, eluyendo con una mezcla 1:1 de MeOH/diclorometano, y la posterior trituración con éter dietílico]. MS(ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺ (método A).

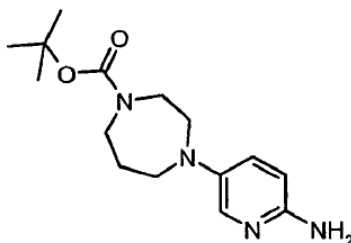
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.00 (1H, s), 9.00-8.87 (2H, m), 8.64-8.51 (1H, m), 8.17-8.05 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.55 (1H, s), 5.10 (1H, quintet), 3.85-3.67 (2H, m), 3.50-3.36 (2H, m), 3.20 (1H, dd), 2.97 (1H, t), 2.75 (1H, t), 2.32 (3H,s), 2.29-2.10 (4H, m), 2.08-1.94 (2H, m), 1.82-1.68 (2H, m), 1.29 (3H, d).

Ejemplo de Referencia 106

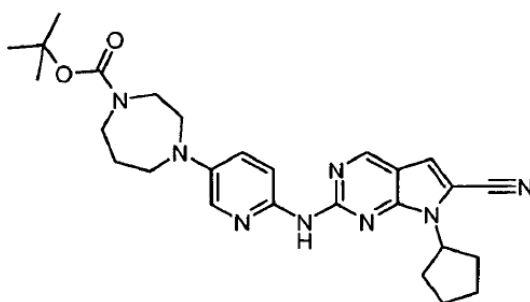
7-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo A, tert-butil éster del ácido [1,4]diazepano-1- carboxílico (1.08 g, 5.40 mmol) en CH₃CN (20 ml) se provee el tert-butil éster del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (533 mg) [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 2% de MeOH/diclorometano]. MS(ESI) m/z 323 (M+H)⁺



Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, tert-butil éster del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-[1,4]diazepano-1- carboxílico (490 mg, 1.52 mmol) se hidrogena sobre Pd-C en un H-cube (Thales) (en lugar de en una atmósfera de hidrógeno) para proveer el tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)- [1,4]diazepano-1- carboxílico (544 mg, 98%). MS(ESI) m/z 293 (M+H)⁺



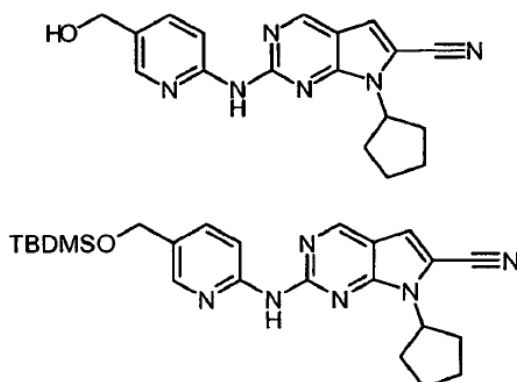
Siguiendo el Procedimiento Buchwald A, 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (95 mg, 0.385 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)- [1,4]diazepano-1- carboxílico (124 mg, 0.424 mmol) proporciona el tert-butil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-[1,4]diazepano-1- carboxílico (96 mg) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 1-3% de MeOH/diclorometano y la posterior trituración con éter dietílico]. El material se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- [1,4]diazepano-1- carboxílico proporciona el 7-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (71 mg, 46% más de 2 etapas [después de la purificación por medio de columna Strata-NH₂, eluyendo con una mezcla 1:1 de MeOH/diclorometano, y la posterior trituración con éter dietílico]. MS(ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺ (método A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.01 (1H, s), 8.67 (2H, s), 7.95-7.80 (2H, m), 7.73-7.54 (2H, m), 5.14 (1H, quintet), 3.75 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.34-3.26 (2H, m), 3.23-3.14 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27-2.13 (4H, m), 2.13-1.93 (4H, m), 1.83-1.67 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 105

7-ciclopentil-2-(5-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



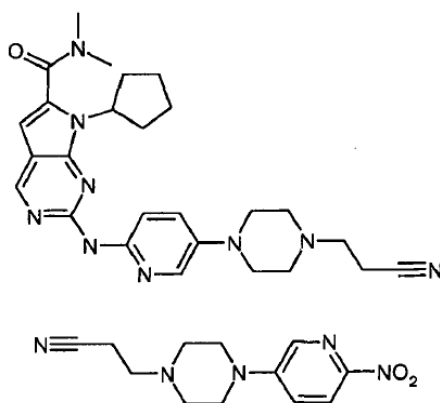
5 Siguiendo el Procedimiento Buchwald A, 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (95 mg, 0.385 mmol) y 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina (101 mg, 0.424 mmol) (Ejemplo C) se provee 114 mg de 2-[5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 1-2% de MeOH/diclorometano y la posterior trituración con éter dietílico].

10 A una solución agitada de 2-[5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en THF (2.0 mL) se le adiciona HF·piridina (0.080 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 16h, antes se diluye con acetato de etilo, se lava con solución saturada de NaHCO₃, se seca (MgSO₄), se filtra y concentra. La trituración con éter dietílico proporciona el 7-ciclopentil-2-(5-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, 68 mg, 53% de rendimiento (más de 2 etapas). MS(ESI) m/z 335.0 (M+H)⁺ (método A).

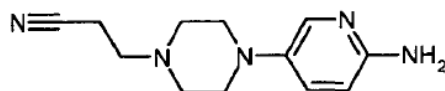
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.96 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.33-8.21 (2H, m), 7.75 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 5.19 (1H, t), 5.10 (1H, quintet), 4.49 (2H, d), 2.37-2.10 (4H, m), 2.10-1.92 (2H, m), 1.85-1.67 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 9

15 Dimetilamida del ácido 2- {5-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



20 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo A, (excepto calentando a 130 °C, durante 1 h en un microondas CEM Discovery, en lugar del calentamiento a reflujo) 3-piperazin-1-il-propionitrilo (510 mg, 3.63 mmol) proporciona 3-[4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propionitrilo como un sólido cristalino de color blanco (212 mg, 25%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano y la posterior recrystalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo (212mg, 25%)]. MS(ESI) m/z 262.1 (M+H)⁺

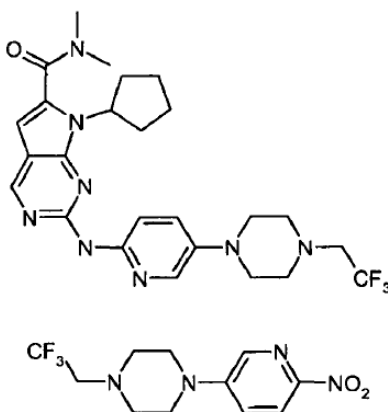


Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, 3-[4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propionitrilo (200 mg, 0.763 mmol) se provee el 3-[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propionitrilo (165mg, 94%) que se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional. MS(ESI) m/z 232.1 (M+H)⁺

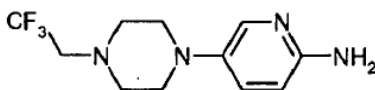
Siguiendo el Procedimiento Buchwald A, 3-[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propionitrilo (173 mg, 0.751 mmol) y dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (200 mg, 0.683 mmol) proporciona la dimetilamida del ácido 2-{5-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (34mg, 10%) [después de la purificación por medio de LCMS preparativa]. MS(ESI) m/z 488.2 (M+H)⁺ (método B). ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.72 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 4.82-4.72 (1H, m), 3.23 (4H, t), 3.17 (6H, s), 2.82-2.65 (8H, m), 2.62-2.48 (2H, m), 2.17-1.98 (4H, m), 1.86-1.64 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 25

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo A (excepto calentando a 130 °C, durante 1 h en un microondas CEM Discovery, en lugar del calentamiento a reflujo), 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (1.31g, 5.41mmol) se provee la 1-(6-nitro-piridin-3-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina (210 mg, 15%) [después de la purificación por medio de cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de MeOH/diclorometano]. MS(ESI) m/z 291.1 (M+H)⁺



Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, 6-nitro-piridin-3-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina (210 mg, 0.724 mmol) se provee la 5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (158 mg, 84%) que se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional. MS(ESI) m/z 261.1 (M+H)⁺

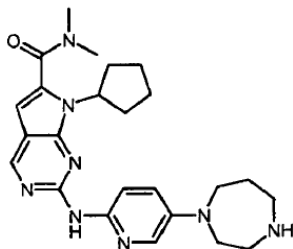
Método Buchwald B

Una mezcla de 5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (158mg, 0.607mmol), dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (118 mg, 0.405mmol), Pd₂(dba)₃ (18.5 mg, 0.020 mmol), BINAP (25 mg, 0.040 mmol) y tert-butoxido de sodio (70 mg, 0.728 mmol) en dioxano (3.5 mL) se desgasifica y calienta a 100°C, durante 1 h en un microondas CEM Discover. La mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y concentran. El producto crudo se purifica utilizando cromatografía de silica gel (0 a 10% de metanol/diclorometano) para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico, que además se purifica por trituración con acetonitrilo (115 mg, 55%). MS(ESI) m/z 517.2 (M+H)⁺ (método A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.72 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 4.81-4.72 (1H, m), 3.27-3.09 (12H, m), 2.89 (4H, t), 2.61-2.49 (2H, m), 2.16-2.01 (4H, m), 1.81-1.69 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 8

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.



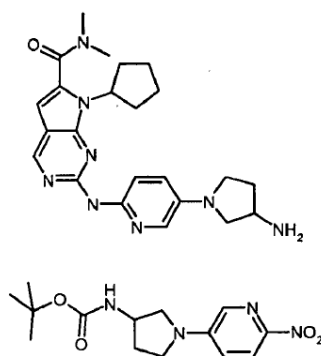
- 5 Utilizando el Procedimiento Buchwald A, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil- 7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0.13 g, 0.444 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil- 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- [1,4] diazepano-1- carboxílico (66 mg, 27%) [después de la purificación por medio de cromatografía de SiO₂ eluyendo con 0-3% de MeOH en diclorometano]. MS(ESI) m/z 549.3 (M+H)⁺

- 10 Utilizando el Procedimiento General A, se utiliza el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil- 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- [1,4] diazepano-1- carboxílico (66 mg, 0.12 mmol) para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (35 mg, 65%) como un sólido de color amarillento [después de la purificación a través de la columna SCX de cromatografía eluyendo con 15% de (NH₃ 2 M en MeOH)/DCM]. MS(ESI) m/z 449.2 (M+H)⁺ (método C).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.69 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.76 (1H, quintet), 3.63 (4H, t), 3.17 (7H, s), 3.09 (2H, t), 2.91 (2H, t), 2.61-2.45 (2H, m), 2.17-1.93 (7H, m), 1.80-1.63 (2H, m).

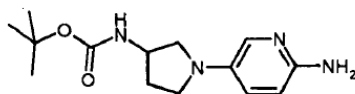
Ejemplo de Referencia 13

Dimetilamida del ácido Rac-2-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico.



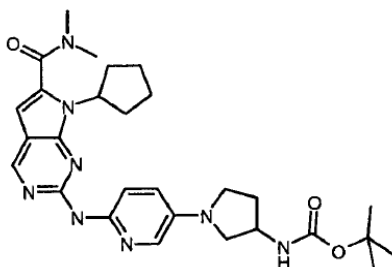
- 20 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo A, tert-butil éster del ácido pirrolidin-3-il-carbámico (2.52 g, 13.5 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido [1-(6-nitro-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico como un sólido de color amarillo (2.16 g, 57%) [después de la trituración con EtOAc]

[M+H]⁺ = 309.2.



- 25 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, tert-butil éster del ácido [1-(6-nitro-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (2.16 g, 7.01 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido [1-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico

como un sólido de color púrpura (1.12g, 56%). [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 2.5-7.5% de MeOH/diclorometano]. $[M+H]^+ = 279.2$.



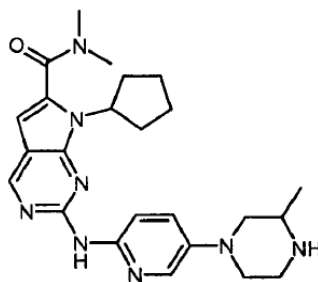
- 5 Utilizando el Procedimiento Buchwald A, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0.13 g, 0.444 mmol) y tert-butil éster del ácido [1-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (0.136 g, 0.488 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido {1-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (35mg, 15%) (después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-3% de MeOH/diclorometano).

MS(ESI) m/z 535.3 (M+H)⁺

- 10 Utilizando el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido {1-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (35 mg, 0.0655 mmol) se provee dimetilamida del ácido rac-2-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color amarillo (11 mg, 39%) [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 5% de (NH₃ 2.0 M en MeOH)/DCM]. MS(ESI) m/z 435.2 (M+H)⁺ (método C).
- 15 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.68 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.79-4.66 (1H, m), 3.76-3.65 (1H, m), 3.60-3.46 (2H, m), 3.17 (6H, s), 3.15-2.87 (2H, m), 2.62-2.44 (2H, m), 2.37-2.22 (1H, m), 2.17-1.98 (4H, m), 1.98-1.80 (1H, m), 1.80-1.63 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 19

- 20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico.



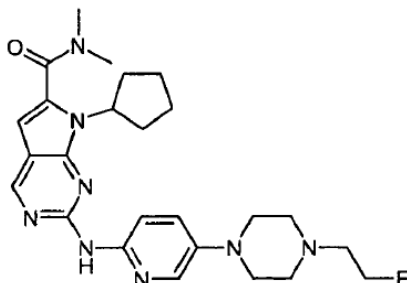
- 25 Utilizando el Procedimiento Buchwald A, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0.142 g, 0.485 mmol) y tert-butil éster del (+/-)-ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)- 2-metil- piperazina-1-carboxílico (0.156g, 0.533 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (260 mg, 97%) (después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-3% de MeOH/diclorometano). MS(ESI) m/z 549.3 (M+H)⁺

- 30 Utilizando el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (260mg, 0.474 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3- metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina -6-carboxílico como un sólido de color beige (67 mg, 31 %) [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 5% de (NH₃ 2.0 M en metanol/diclorometano]. MS(ESI) m/z 449.4 (M+H)⁺ (método D).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.23 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.80-4.67 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.06 (6H, s), 3.02-2.90 (1H, m), 2.90-2.74 (2H, m), 2.61-2.49 (2H, m), 2.49-2.27 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m), 1.98 (4H, s), 1.65 (2H, d), 1.03 (3H, d).

Ejemplo de Referencia 5

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



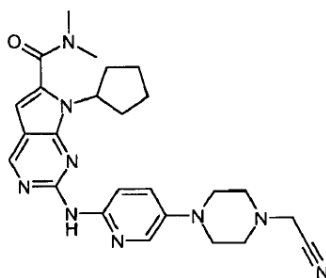
- 5 A una solución de dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.318 mmol) y carbonato de potasio (132 mg, 0.955 mmol) en acetonitrilo (3mL) y DMF (2mL) se le adiciona 1-bromo-2-fluoroetano (0.035 mL, 0.478 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C, durante 24 h en un vial de reacción sellado. Bajo enfriamiento, la mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae además con diclorometano. Las
- 10 capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y concentran. El producto crudo se purifica utilizando cromatografía de silica gel (0 a 10% de metanol/diclorometano) para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (84 mg, 55%) como un sólido de color blanco crudo.

MS(ESI) m/z 481.2 (M+H)⁺ (método B).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.23 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.79-4.68 (1H, m), 4.64 (1H, t), 4.53 (1H, t), 3.14 (4H, t), 3.06 (6H, s), 2.72 (1H, t), 2.68-2.60 (5H, m), 2.49-2.37 (2H, m), 1.98 (4H, s), 1.65 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 84

- 20 Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-cianometil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

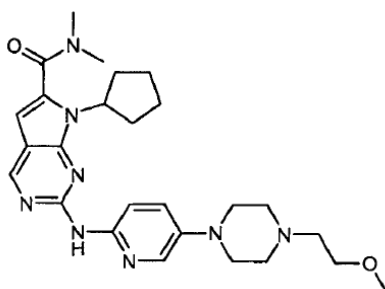


- 25 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.318 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-cianometilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido de color blanco crudo (99 mg, 66%). MS(ESI) m/z 474.4 (M+H)⁺ (método B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.04-7.97 (1H, d), 7.48-7.41 (1H, dd), 6.59 (1H, s), 4.78-4.69 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.18 (4H, t), 3.06 (6H, s), 2.66 (5H, t), 2.43 (1H, d), 1.99 (4H, s), 1.70-1.61 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 14

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

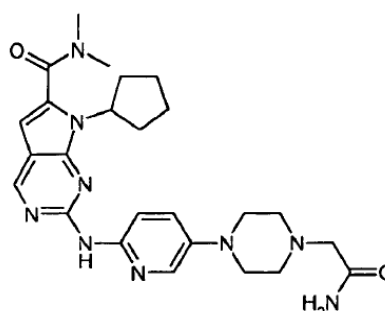


- 5 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.318 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco crudo (46 mg, 29%). MS(ESI) m/z 493.5 (M+H)⁺ (método B).

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.22 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.78-4.69 (1H, m), 3.48 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.18-3.09 (4H, m), 3.06 (6H, s), 2.65-2.52 (6H, m), 2.47-2.35 (2H, m), 1.98 (4H, s), 1.71-1.58 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 10

Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



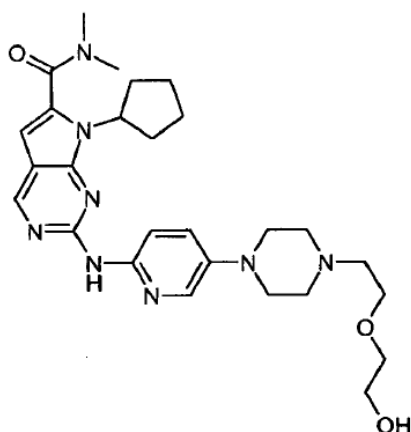
- 15 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.212 mmol) se provee la dimetilamida ácido 2-[5-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (66 mg, 63%) como un sólido de color blanco crudo [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 0 a 10% de (NH₃ 2M en metanol/diclorometano).

- 20 MS(ESI) m/z 492.3 (M+H)⁺ (método B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.22 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.25-7.17 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 6.59 (1H, s), 4.77-4.70 (1H, m), 3.17 (4H, t), 3.06 (6H, s), 2.94 (2H, s), 2.61 (4H, t), 2.44 (2H, s), 1.98 (4H, s), 1.65 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 33

- 25 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-[4-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



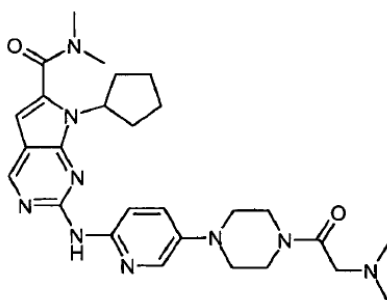
A una solución agitada de tert-butildimetilclorosilano (50% en peso de solución en tolueno, 8.38 mL, 24.08 mmol) e imidazol (1.78 g, 26.09 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C se le adiciona gota a gota 2-(2-cloroetoxi)etanol (2.13 mL, 20.07 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agita, durante 1 h a 0°C antes de calentar a temperatura ambiente y agitar por otras 17 h. La mezcla de reacción se somete a partición entre éter dietílico y salmuera. Las capas orgánicas combinadas luego se secan (MgSO₄), se filtran y concentran bajo presión reducida para proveer el producto (76 mg, 0.318 mmol) que se utiliza directamente sin una purificación adicional.

Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.212 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco crudo (13 mg, 12%). MS(ESI) m/z 523.5 (M+H)⁺ (método D).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.22 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.79-4.68 (1H, m), 4.61 (1H, t), 3.57 (2H, t), 3.50 (2H, q), 3.44 (2H, t), 3.15-3.09 (4H, m), 3.06 (6H, s), 2.60 (4H, t), 2.54 (2H, t), 2.48-2.37 (2H, m), 2.05-1.91 (4H, m), 1.71-1.59 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 88

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

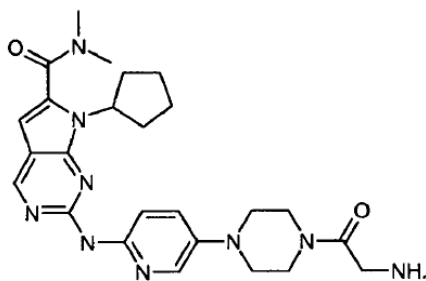


A una solución de dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (80 mg, 0.170 mmol), N,N-dimetilglicina (18 mg, 0.170 mmol) y diisopropiletilamina (0.089 mL, 0.509 mmol) en DMF (1mL) se le adiciona TBTU (55 mg, 0.170 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora. Se le adiciona metanol (0.5 mL) y la mezcla de reacción se purifica por cromatografía de silica gel (gradiente de 0-10% de NH₃ 2M en metanol/diclorometano) para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico, que además se purifica por trituración con acetonitrilo, como un sólido de color blanco crudo (69 mg, 78%). MS(ESI) m/z 520.4 (M+H)⁺ (método D).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.75 (1H, s), 8.28-8.21 (1H, m), 8.01 (1H, d), 7.61-7.55 (1H, m), 6.65 (1H, s), 4.83-4.75 (1H, m), 4.22 (2H, s), 3.84 (2H, t), 3.64 (2H, t), 3.28-3.21 (4H, m), 3.18 (6H, s), 2.92 (6H, s), 2.60-2.50 (2H, m), 2.16-2.02 (4H, m), 1.80-1.70 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 12

Dimetilamida del ácido 2-{5-[4-(2-amino-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88, dimetilamida clorhidrato del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.318 mmol), N-BOC-glicina (56 mg, 0.318 mmol) se provee un producto crudo que se purifica por medio de cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-7% de metanol/diclorometano para proveer el tert-butil éster del ácido (2-{4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}- 2-oxo-etil)-carbámico que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

10 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido (2-{4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-carbámico, se provee la dimetilamida del ácido 2-{5-[4-(2-amino-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido de color amarillo pálido (96 mg, 61%) [después de la purificación por medio de cromatografía de SiO₂ eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en metanol/diclorometano)]. MS(ESI) m/z 492.3 (M+H)⁺ (método B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.73 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 6.64 (1H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.88-3.78 (2H, m), 3.65 (2H, t), 3.28-3.19 (4H, m), 3.17 (6H, s), 2.55 (2H, d), 2.09 (4H, m), 1.82-1.69 (2H, m).

Análogos de Amina Bencílica

- 20 Procedimiento General B (Na(OAc)₃BH aminación reductiva)

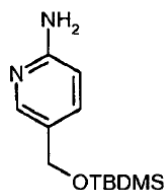
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (1 mol. eq.), amina (1.1 mol eq.) se disuelven en diclorometano (~ 30 vols.) y se agita hasta que la solución sea clara (en casos donde la amina se origina como una sal clorhidrato, 1 mol. eq. Et₃N se le adiciona). Cuando sea necesario, se le adiciona MeOH y/o 1 gota de ácido acético para ayudar a la disolución y formación de imina. A continuación se adiciona a la mezcla Na(OAc)₃BH (1.5 - 2 mol. eq.) y la agitación se continúa a rt, por otras 16h. La reacción se apaga con solución acuosa de NaHCO₃ y el producto se extrae con diclorometano, acetato de etilo o CHCl₃/i-PrOH (2:1). Las fracciones orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄ o MgSO₄) se filtran y el solvente se evapora. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de SiO₂.

Procedimiento General C (aminación reductiva NaCNBH₃ o NaBH₄)

- 30 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (1 mol. eq.) y amina (1-2 mol. eq.) se disuelven en ya sea mezclas (3:1) de dicloroetano/THF o MeOH/diclorometano (40 vols.). La mezcla se agita a 20-40°C, durante 16 horas, luego se enfría a 0°C, a continuación se adicionan NaCNBH₃ o NaBH₄ (1.5 - 2 mol. eq.) y la mezcla se agita a rt por 5h. Cuando sea necesario, además se le adiciona MeOH y/o ácido acético para ayudar el progreso de reacción. La mezcla luego se aplica con solución acuosa de NaHCO₃ (10ml) y el producto se extrae con ya sea éter dietílico, diclorometano o CHCl₃/iPrOH (1:1). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y el solvente se evapora. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de SiO₂.

Ejemplo C

5-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina

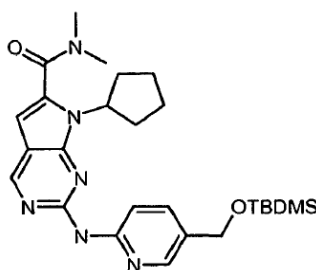
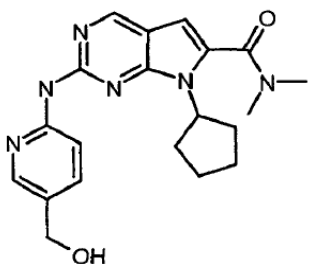


A una solución de (6-cloro-3-piridinil) metanol (12.5g, 87 mmol) e imidazol (7.2g, 105 mmol) en THF (120ml) se le adiciona una solución de TBDMSCl (15.8 g, 105 mmol) en THF (60 ml). La mezcla se agita a rt, durante 5h y luego se concentra in vacuo a 1/4 del volumen original. A continuación, la lechada se somete a partición entre agua (60 ml) y EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lava una vez con agua, una vez con una solución de KH_2PO_4 al 5%, una vez con NaHCO_3 sat. y finalmente una vez con salmuera. A continuación se seca (MgSO_4), se filtra y el solvente se evapora in vacuo. Se obtiene la 5-(tert-butil dimetil silaniloximetil)-2-cloro piridina como un líquido incoloro (22.4g, 83%). MS(ESI) m/z 258.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Se disuelven 5- (tert-butil dimetil silaniloximetil)-2-cloro piridina (5.58 g, 21.6 mmol), BINAP (0.4 g, 0.64 mmol) y benzofenona imina (4.7g, 25.9 mmol) en tolueno (50ml) y la solución se desgasifica con nitrógeno. Se adicionan t-butóxido de sodio (2.91 g, 30.3 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.2g, 0.22 mmol) y la solución se desgasifica una vez más. La mezcla se calienta a 80°C , durante 6h y luego se deja enfriar a rt. La mezcla se diluye 4-veces con Et_2O y luego la solución se filtra. La evaporación del solvente in vacuo proporciona la benzidrilideno-[5-(tert-butil dimetil silaniloximetil)-piridin-2-il]-amina cruda. Este producto se disuelve en MeOH (50 ml) e hidroxilamina (2.85 ml de una Solución acuosa al 50%, 46.5 mmol) y la solución se agita a rt, durante 16h. La mezcla se concentra in vacuo y luego el residuo se disuelve en Et_2O (50ml) y se filtra. El filtrado se lava con salmuera, se seca (MgSO_4) y luego el solvente se evapora in vacuo. El aceite de color rojo crudo se purifica por medio de cromatografía de SiO_2 (gradiente Éter de Petróleo: EtOAc = 8:1 a 100% de EtOAc) para proveer un aceite de color naranja que se cristaliza cuando se tritura con hexano. El solvente se elimina finalmente in vacuo para proveer la 5-(tert-butil dimetil silaniloximetil)-piridin-2-ilamina como un sólido de color naranja (2.9 g, 56.1%). MS(ESI) m/z 239.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo de Referencia 108

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-hidroxitil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6- carboxílico



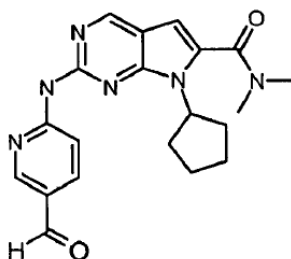
Seguendo el Método Buchwald B, 5-(tert-butil dimetil silaniloximetil)-piridin-2-ilamina (0.980g, 4.098 mmol) y dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-6- carboxílico se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(tert-butil dimetil- silaniloximetil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo [2,3d] pirimidina-6- carboxílico (1.136g, 84%) [después de la cromatografía de SiO_2 eluyendo con 0-5% de MeOH/diclorometano]. MS(ESI) m/z 495.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Dimetilamida del ácido 2-[5-(tert-butil dimetil silaniloximetil)-piridin-2-ilamino] -7-ciclopentil-7H-pirrolo [2,3d] pirimidina-6- carboxílico (0.1g, 0.202 mmol) se disuelve en THF seco (1ml). Se le adiciona gota a gota TBAF (solución 1M en THF) (0.303 ml, 0.303 mmol), luego la mezcla se agita, durante 16h a rt. A continuación, el solvente se evapora y el producto crudo se purifica por medio de cromatografía de SiO₂ (eluyendo con 0-10% de MeOH/diclorometano) para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-hidroximetilpiridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico (60 mg, 78%). MS(ESI) m/z 381.2 (M+H)⁺ (método B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.81-4.75 (1H, m), 4.62 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.65-2.53 (2H, m), 2.11 (4H, d), 1.84-1.72 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 107

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico.



Método MnO₂

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (4.49 g, 11.8 mmol) se disuelve en diclorometano (175 ml) y metanol (75 ml). Se adiciona MnO₂ al 85% activado (51.1 g, 503 mmol) en 4 porciones durante un periodo de 48 h con agitación continua. Después de otras 16 horas la mezcla se filtra. El filtrado se calienta a 38°C y se adiciona más MnO₂ (24 g, 236 mmol) como 2 lotes durante 5 horas. Después de agitar por otras 12 horas, la mezcla se enfría y se filtra. La concentración in vacuo proporciona un sólido que se tritura con MeOH (10ml) para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (3.8 g, 85%). MS(ESI) m/z 379.2 (M+H)⁺ (método B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.47 (1H, s), 9.94 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.82 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.18 (1H, dd), 6.69 (1H, s), 4.83-4.73 (1H, m), 3.06 (6H, s), 2.48-2.38 (2H, m), 2.02 (4H, s), 1.68 (2H, d).

Método periodinano Dess-Martin

Una suspensión de Dess-Martin periodinano (0.435 g, 1.06 mmol) en diclorometano (5ml) y tert-BuOH (0.1ml) se agita a rt., durante 15 minutos. A esta mezcla se le adiciona una solución de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-hidroximetil- piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6- carboxílico (0.3g, 0.79 mmol) en diclorometano:THF (5ml:7ml) durante 5 minutos. La reacción se agita a rt, durante 1h después de lo cual se adicionan éter (50ml) y NaOH 1M (25 ml). La mezcla se agita vigorosamente, durante 10 minutos y a continuación, las fases se separan. La capa acuosa se vuelve a extraer con éter (25ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y el solvente se evapora para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina -6- carboxílico como un sólido de color blanco (0.244 g, 82%).

Ejemplo de Referencia 75

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((3S,5R)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.396 mmol) y tert-butil (2R, 6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (93 mg, 0.436 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido (2S,6R)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]-2,6-dimetilpiperazina-1- carboxílico (170 mg, 74%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% MeOH/diclorometano]. MS(ESI) m/z 577.3 (M+H)⁺

Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido (2S,6R)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]-2,6-dimetil- piperazina-1- carboxílico (170 mg, 0.295 mmol), se

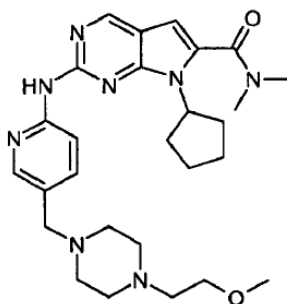
provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((3S,5R)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (128 mg, 91%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/DCM].

MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺ (método B).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 4.83-4.75 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.30-3.21 (2H, m), 3.18 (6H, s), 3.01 (2H, d), 2.65-2.52 (2H, m), 2.11 (4H, d), 1.98 (2H, t), 1.84-1.71 (2H, m), 1.24 (6H, d).

Ejemplo de Referencia 77

- 10 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



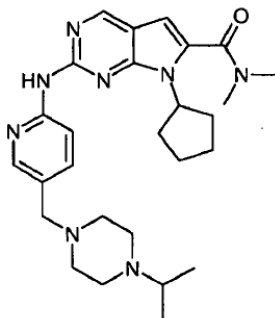
- 15 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.264 mmol) y 1-(2-metoxietil)piperazina (42 mg, 0.291 mmol), se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100mg, 71%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano].

MS(ESI) m/z 507.3 (M+H)⁺ (método A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.74 (1H, m), 3.61-3.47 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.18 (6H, s), 2.81-2.41 (12H, m), 2.11 (4H, d), 1.77 (2H, d).

20 Ejemplo de Referencia 62

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

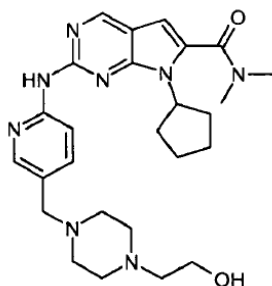


- 25 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150mg, 0.396mmol) y N-isopropilpiperazina (56 mg, 0.436 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (103 mg, 53%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano]. MS(ESI) m/z 491.3 (M+H)⁺ (método A).

^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.84-4.77 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.33-3.28 (1H, m), 3.18 (6H, s), 2.78-2.49 (10H, m), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d), 1.11 (6H, d).

Ejemplo de Referencia 85

5 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

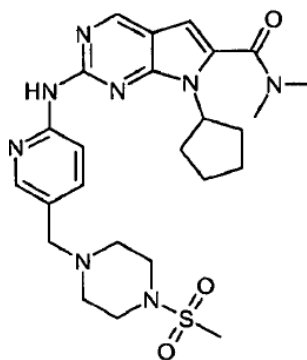


10 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.396 mmol) y N-(2-hidroxi-etil)piperazina (57mg, 0.436mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco crudo (78 mg, 40%) [después de la cromatografía de SiO_2 , eluyendo con 0-10% de $(\text{NH}_3$ 2M en MeOH)/DCM]. MS(ESI) m/z 493.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (método A).

^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.74 (1H, m), 3.69 (2H, t), 3.55 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.73-2.47 (12H, m), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 34

15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-metanesulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



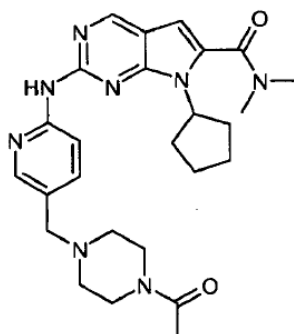
20 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (150 mg, 0.396 mmol) y 1-metanosulfonyl-piperazina (72 mg, 0.436 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7- ciclopentil-2-[5-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco crudo (97 mg, 46%) [después de la cromatografía de SiO_2 , eluyendo con 0-10% de $(\text{NH}_3$ 2M en MeOH)/DCM].

MS(ESI) m/z 527.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (método A).

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.80-4.75 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.30-3.25 (4H, m), 3.18 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.66-2.54 (6H, m), 2.11 (4H, d), 1.83-1.72 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 61

Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



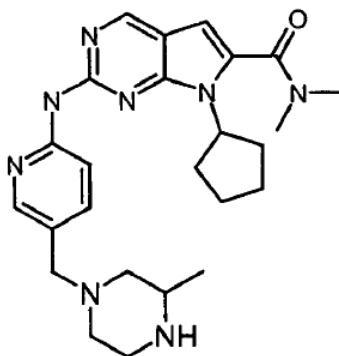
- 5 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (200 mg, 0.528 mmol) y 1-acetil piperazina (75 mg, 0.581 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-acetilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido de color blanco crudo (96 mg, 37%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano].

MS(ESI) m/z 491.2 (M+H)⁺ (método A).

- 10 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.84-4.74 (1H, m), 3.63 (2H, t), 3.57 (4H, d), 3.18 (6H, s), 2.65-2.44 (6H, m), 2.19-2.03 (7H, m), 1.78 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 54

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6-carboxílico



- 15 Siguiendo el Procedimiento General C, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (0.298g, 0.788 mmol) y tert-butil éster del ácido 2-metil- piperazina-1-carboxílico (0.316g, 1.58 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin -2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico un aceite de color amarillento (0.341 g, 77%) [después de la purificación por cromatografía de SiO₂ eluyendo con 2-6% de MeOH/DCM].
- 20

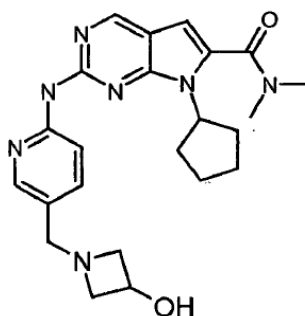
MS(ESI) m/z 563.3 (M+H)⁺

- 25 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil- 7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (0.341g, 0.606 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6-carboxílico como un sólido de color blanco (70 mg, 25%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en Me-OH)/diclorometano]. MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺ (método B).

^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 3.04-2.94 (1H, m), 2.94-2.76 (4H, m), 2.67-2.51 (2H, m), 2.20-2.01 (5H, m), 1.85-1.73 (3H, m), 1.08 (3H, d).

Ejemplo de Referencia 10A

- 5 Dimetilamida del ácido 7- ciclopentil-2- [5-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6- carboxílico

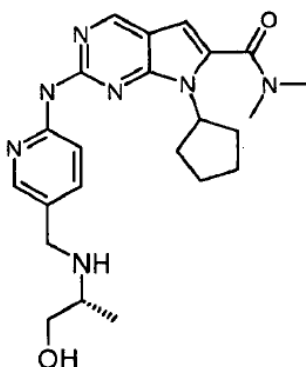


- 10 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico y 3-hidroxi-azetidinio cloruro (73 mg, 0.667 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7- ciclopentil-2- [5-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino] -7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color amarillo claro (0.131 g, 47%) [después de la cromatografía de SiO_2 , eluyendo con 0-5% de (NH_3 2M en MeOH)/DCM]. MS(ESI) m/z 436.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (método B).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.78 (1H, s), 8.59-8.41 (2H, m), 8.23 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 4.88-4.72 (1H, m), 4.55-4.42 (1H, m), 3.84-3.42 (4H, m), 3.17 (6H, s), 3.02 (2H, t), 2.68-2.53 (2H, m), 2.07 (4H, d), 1.73 (2H, d).

15 Ejemplo de Referencia 66

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[[((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-piridin-2 ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico.

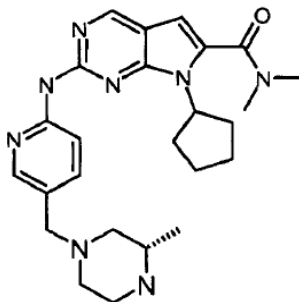


- 20 Siguiendo el Procedimiento General C, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (50 mg, 0.132 mmol) y (R)-2-amino propan-1-ol (20 mg, 0.264 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[[((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-piridin-2-il-amino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco (36 mg, 62%). MS(ESI) m/z 438.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (método B).

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.75 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 4.88-4.77 (1H, m), 3.90 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.67 (1H, dd), 3.36 (1H, dd), 3.18 (6H, s), 2.98-2.88 (1H, m), 2.67-2.53 (2H, m), 2.10 (4H, d), 1.75 (2H, d), 1.16 (3H, d).

Ejemplo de Referencia 55

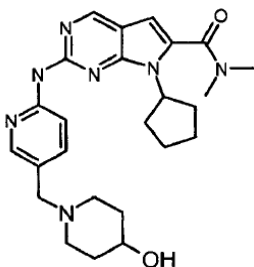
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico.



- 5 Siguiendo el Procedimiento General C, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (3.8 g, 10.05 mmol) y tert-butil éster del ácido (S)-2-metil- piperazina-1- carboxílico (5.03 g, 25.13 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido (S)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico como un sólido de color blanco (2.45 g, 45%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 50% de EtOAc/éter de petróleo]. MS(ESI) m/z 563.3 (M+H)⁺
- 10 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido (S)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (2.45 g, 4.35 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (1.3g, 65%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 5% de (NH₃ 2.0M en MeOH)/diclorometano].
- 15 MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺ (método A).
- ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 3.03-2.92 (1H, m), 2.92-2.77 (4H, m), 2.67-2.51 (2H, m), 2.20-2.01 (5H, m), 1.86-1.70 (3H, m), 1.07 (3H, d).

Ejemplo de Referencia 76

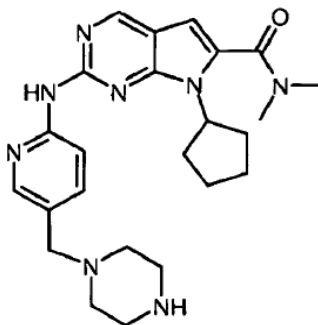
- 20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol [2,3-d] pirimidina-6- carboxílico.



- 25 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (0.2 g, 0.529 mmol) y piperidin-4-ol (56 mg, 0.556 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco (25 mg, 10%) [después de la purificación por medio de LCMS preparativa y una purificación adicional por cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-7% de (NH₃ 2N en MeOH/EtOAc). MS(ESI) m/z 464.3 (M+H)⁺ (método B).
- 30 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.72-3.60 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.83 (2H, d), 2.67-2.50 (2H, m), 2.24 (2H, t), 2.11 (4H, d), 1.89 (2H, d), 1.77 (2H, d), 1.69-1.51 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 42

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.



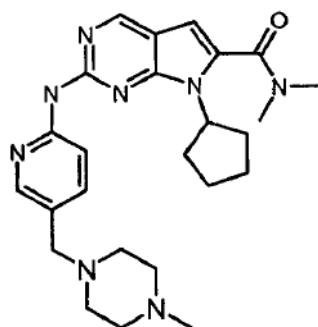
5 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (0.35 g, 0.926 mmol) y tert-butil éster del ácido piperazina-1- carboxílico (0.19 g, 1.02 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- piperazina-1- carboxílico como un sólido de color blanco (0.333 g, 60%). El material se utiliza directamente en la siguiente etapa. MS(ESI) m/z 549.3 (M+H)⁺

10 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- piperazina-1- carboxílico (0.333 g, 0.607 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6- carboxílico como un polvo de color blanco (135 mg, 50%) [después del tratamiento con DOWEX 550A y una purificación adicional por cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-12% de (NH₃ 2N en MeOH/diclorometano). MS(ESI) m/z 449.4 (M+H)⁺ (método D).

15 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.88 (4H, t), 2.79-2.35 (6H, m), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 43

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

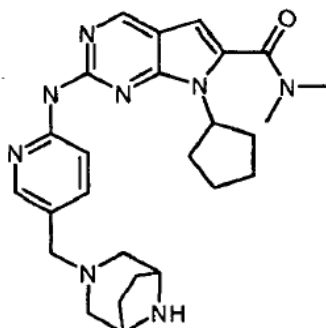


20 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (0.2 g, 0.529 mmol) y N-metil piperazina (58 mg, 0.582 mmol) proporciona la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido de color blanco crudo (0.144 g, 60%) [después de una purificación adicional por cromatografía de SiO₂, eluyendo con 2-5% de (NH₃ 2N en MeOH/diclorometano)]. MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺ (método B).

25 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.98-2.35 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 73

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico.



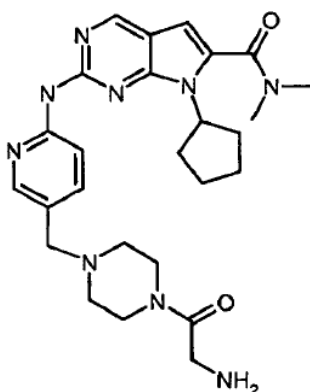
5 Siguiendo el Procedimiento General B, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-formil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (0.153 g, 0.405 mmol) y tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8- carboxílico (95 mg, 0.445 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8- carboxílico como un sólido de color blanco crudo (0.186 g, 80%) [después de la purificación por medio de cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-5% de MeOH/EtOAc]. MS(ESI) m/z 575.3 (M+H)⁺

10 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 3-[6- (7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilmetil]- 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8- carboxílico (0.186 g, 0.324 mmol) se provee dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color blanco (0.105 g, 68%) [después de la purificación por medio de cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-5% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano]. MS(ESI) m/z 475.3 (M+H)⁺
15 (método B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.68 (2H, dd), 2.64-2.50 (2H, m), 2.29 (2H, d), 2.23-2.01 (4H, m), 2.01-1.85 (2H, m), 1.77 (4H, d).

Ejemplo de Referencia 65

20 Dimetilamina del ácido 2-{5-[4-(2-amino-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico.

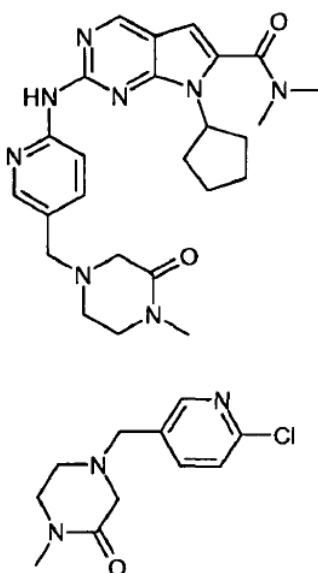


25 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 12, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6- carboxílico (0.108 g, 0.241 mmol) y ácido tert-butoxicarbonilamino- acético (42 mg, 0.241 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-{5-[4-(2-amino-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido de color blanco (87 mg, 69%). MS(ESI) m/z 506.3 (M+H)⁺ (método B).

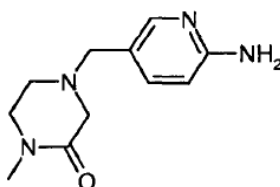
¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.71-3.62 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.54-3.39 (4H, m), 3.18 (6H, s), 2.67-2.55 (2H, m), 2.55-2.41 (4H, m), 2.20-2.03 (4H, m), 1.86-1.68 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 60

- 5 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 10 Siguiendo el Método General B, 6-cloro-piridina-3-carbaldehído (500 mg, 3.532 mmol) y 1-metilpiperazina-2-ona clorhidrato (559 mg, 3.709 mmol) proporciona la 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-metil-piperazin-2-ona (712 mg, 84%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de MeOH/diclorometano]. MS(ESI) m/z 240.1 (M+H)⁺



- 15 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo C etapa 2 (excepto que el intermedio benzidrilideno se extrae utilizando EtOAc), 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-metil-piperazin-2-ona (712 mg, 2.970 mmol) se provee la 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-1-metil-piperazin-2-ona (31 mg, 28%) [después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano].

MS(ESI) m/z 221.3 (M+H)⁺

- 20 Siguiendo el Método Buchwald B, 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-1-metil-piperazin-2-ona (30 mg, 0.136 mmol) y dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (33 mg, 0.113 mmol) proporciona la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (11mg, 21%) [después de la cromatografía de SiO₂ eluyendo con 1-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/DCM]

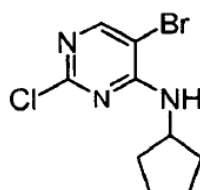
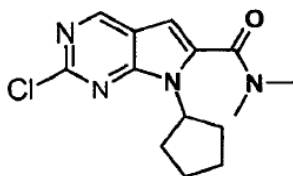
MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺ (método B)

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.23 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.76 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.40 (2H, t), 3.19-3.15 (8H, m), 2.97 (3H, s), 2.78 (2H, t), 2.64-2.53 (2H, m), 2.11 (4H, d), 1.77 (2H, d).

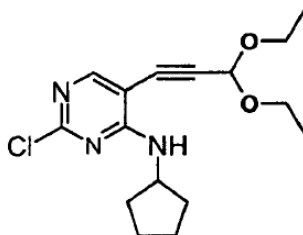
- 25 Serie de Amida Dimetilada

Procedimiento General F

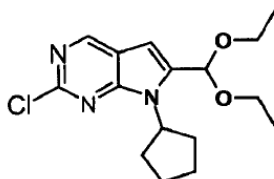
Dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



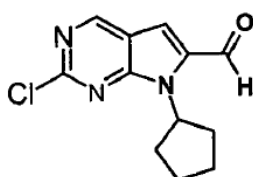
- 5 En un tubo sellado largo se adiciona 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (3 g, 13.2 mmol) en 100 mL de EtOH. A continuación, se adicionan ciclopentil amina (1.95 mL, 19.75 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (3.36 mL, 19.8 mmol) a la solución a rt., a continuación la solución se agita a rt, durante la noche. El solvente se evapora y el crudo se purifica utilizando cromatografía de silica gel (15% de acetato de etilo/85% dev hexano) para proveer la (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amina como un sólido de color blanco (3.25 g, 89%). MS(ESI) m/z 278.4 (M+H)⁺



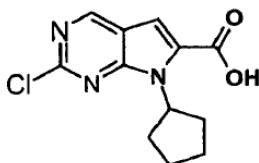
- 10 Una mezcla de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil amina (1 g, 3.6 mmol), propiolaldehidodietilacetel (550 mg, 4.3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (252 mg, 0.36 mmol), CuI (70 mg, 0.36 mmol), 20 mL de Et₃N y 5 mL de DMF se desgasifica y calienta a 100 °C. Después de 13 h, se elimina el solvente y se pasa a través de la columna utilizando 5% de acetato de etilo en heptano a 10% de acetato de etilo en heptano. El producto se concentra para proveer la [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-ciclopentil amina (500 mg, 43%). MS(ESI) m/z 324.5 (M+H)⁺



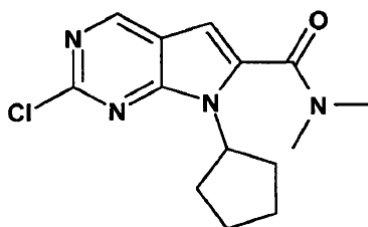
- 15 Una mezcla de [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-ciclopentil amina (5.21 g, 16 mmol) en THF se le adiciona tetra-n-butilamonio fluoruro 1M en THF (TBAF) (97 mL, 97 mmol) y se calienta a 65 °C, durante 2 horas. El solvente se elimina y se pasa a través de la columna utilizando heptano/acetato de etilo de 5% a 15% para proveer la 2-cloro-7-ciclopentil-6-dietoximetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4.26 g, 82%). MS(ESI) m/z 324.5 (M+H)⁺



Una mezcla de 2-cloro-7-ciclopentil-6-dietoximetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4.26 g, 13 mmol) en dioxano se le adiciona HCl concentrado. Después de que la reacción se completa en 10 min, se le adiciona agua y a continuación se extrae con acetato de etilo. El solvente se elimina para proveer un producto crudo de color marrón. Se pasa a través de la columna utilizando heptano/acetato de etilo (6:4) para proveer el 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (2.69 g, 82%). MS(ESI) m/z 350.4 (M+H)⁺



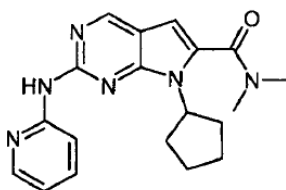
Una mezcla de 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (2.69 g, 11 mmol) en DMF se le adiciona oxone (7.2 g, 12 mmol) y se agita, durante 6 h. Después de que la reacción se completa, se le adiciona agua y un sólido de color amarillo se precipita para proveer el ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (2.69 g, 85%). MS(ESI) m/z 266.4 (M+H)⁺



Se disuelven ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (1.07 g, 4.03 mmol), HBTU (1.53 g, 4.03 mmol) y diisopropiletilamina (2 mL, 12.1 mmol) en dimetilformamida (20 mL). Se adiciona solución de dimetilamina 2 M en etanol (2.4 mL, 4.8 mmol) y la mezcla se agita, durante 30 minutos para lograr completar la conversión. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, luego salmuera. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y concentra. La purificación por cromatografía en silicagel (acetato de etilo:heptano) provee la dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (927 mg, 79% de rendimiento) MS(ESI) m/z 293.1 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 1

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

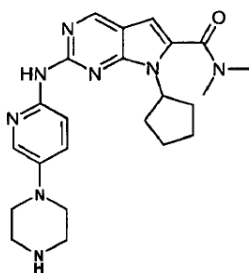


Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 0.34 mmol) y piridina-2-ilamina (64 mg, 0.68 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (350 mg, 84%).

MS(ESI) m/z 351.1 (M+H)⁺

Ejemplo 74

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



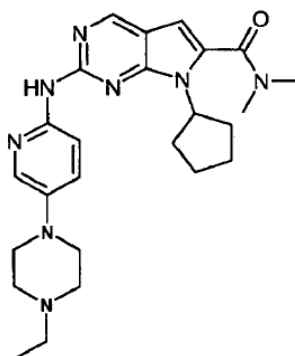
Siguiendo el Método Buchwald B, luego el Procedimiento General A, dimetilamida ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (300 mg, 1.02 mmol) y 5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina (314 mg, 1.13 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (142 mg, 36%). MS(ESI) m/z 435.3 (M+H)⁺

Análogos Alquilados

Procedimiento General D

Ejemplo de Referencia 78

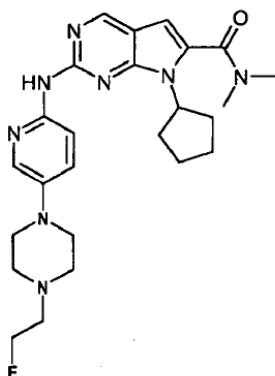
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3d]pirimidina-6- carboxílico



A una solución de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.229 mmol) en 20 mL de THF se le adiciona carbonato de potasio (100 mg, 0.689 mmol) luego bromoetano (75 mg, 0.687 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C, durante 18 h. Después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano] proporciona la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H pirrol[2,3d]pirimidina-6- carboxílico (67 mg, 63%). MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 86

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

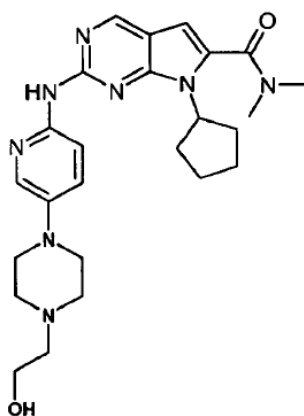


5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.229 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (88 mg, 0.687 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (51 mg, 80%).

MS(ESI) m/z 481.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 26

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

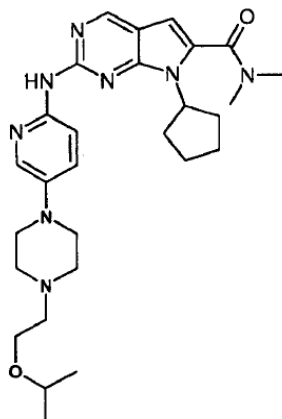


10

Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (34 mg, 0.072 mmol) y 2-bromo etanol (9 mg, 0.216 mmol) proporciona la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (12 mg, 32%). MS(ESI) m/z 479.3 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia 95

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-isopropoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

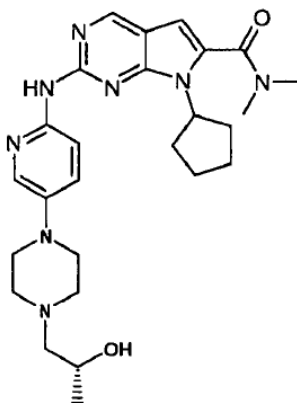


5 Siguiendo el Procedimiento General D, ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico dimetilamida (100 mg, 0.229 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (200 mg, 0.252 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-isopropoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (103 mg, 86%). MS(ESI) m/z 521.3 (M+H)⁺

Procedimiento General E

Ejemplo de Referencia 57

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((R)-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

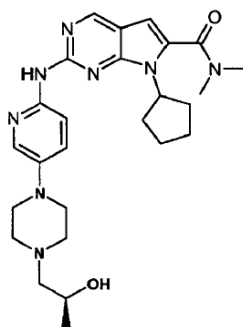


10 A una solución de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (55 mg, 0.123 mmol) y (R)-2-metil-oxirane (250 mg, 4.3 mmol) en 5 mL de etanol se calienta a 70 °C, durante 18 h. Después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 0-10% de (NH₃ 2M en MeOH)/diclorometano] se provee la dimetilamida del ácido 7 -ciclopentil-2-{5-[4-((R)-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-
15 pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (10 mg, 16%). MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.70 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.96 (1 H, s), 7.80 (1H, s), 7.28 (1H, d), 6.45 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.86-4.77 (1H, s), 3.85 (2H, t), 3.44 (2H, t), 3.18 (6H, s), 2.98 (3H, s), 2.62-2.59 (2H, m), 2.11-2.02 (3H,m); 1.74-1.63 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 56

20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((S)-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

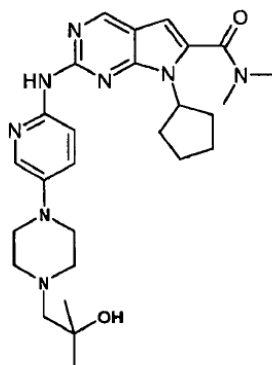


5 Siguiendo el Procedimiento General E, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (48 mg, 0.110 mmol) y (S)-2-metil oxirane (121 mg, 0.22 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((S)-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (10 mg, 16%).

MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 71

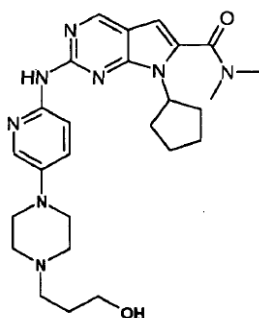
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



10 Siguiendo el Procedimiento General E, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (50 mg, 0.115 mmol) y 2,2-dimetiloxirane (72 mg, 0.805 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (17 mg, 29%). MS(ESI) m/z 507.3 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia 21

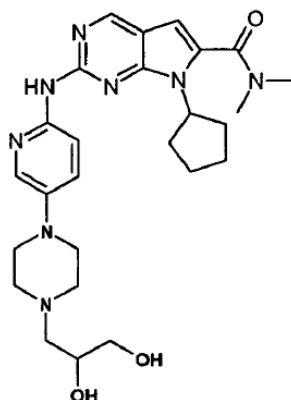
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.229 mmol) y 3-bromo propan-1-ol (80 mg, 0.574 mmol) proporciona la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (55 mg, 50%). MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 44

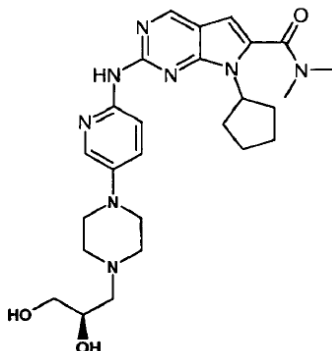
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 10 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.229 mmol) y 3-bromo propano-1,2-diol (106 mg, 0.687 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (29 mg, 24%). MS(ESI) m/z 509.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 46

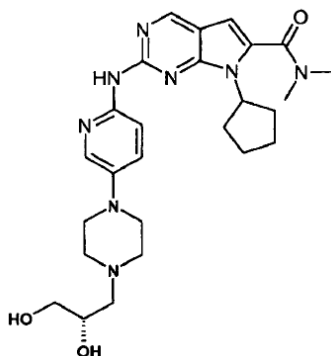
- 15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y R-(+) glicidol (51 mg, 0.691 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (56 mg, 47%). MS(ESI) m/z 509.3 (M+H)⁺

5 Ejemplo de Referencia 29

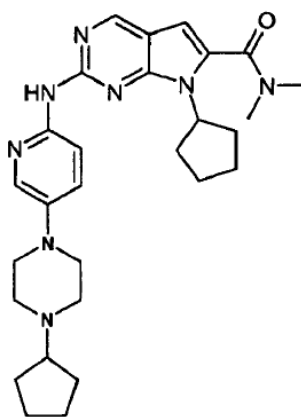
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



10 Siguiendo el Procedimiento General E, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y (S)-(+ glicidol (51 mg, 0.691 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (60 mg, 50%). MS(ESI) m/z 509.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 79

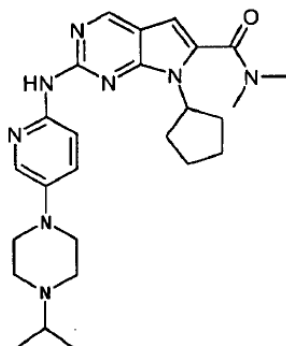
15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



20 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y bromo ciclopentano (103 mg, 0.691 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (85 mg, 71%). MS(ESI) m/z 503.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 63

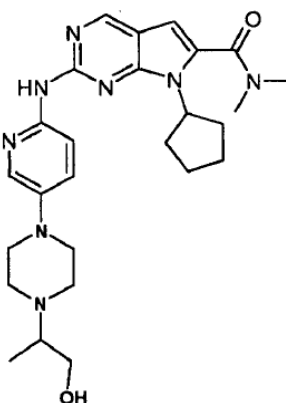
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



5 A una solución de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (30 mg, 0.069 mmol) en 10 mL de diclorometano se le adiciona 1 mL de acetona y NaB(OAc)₃H (30 mg, 0.138 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, durante 18 h. Después de la purificación por LCMS preparativa se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (20 mg, 61 %). MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 36

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-hidroxi-1-metil-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

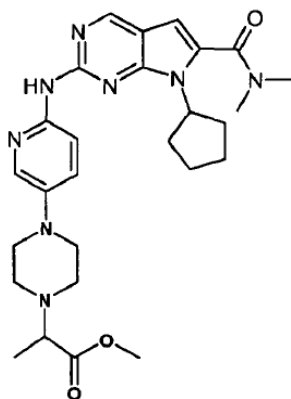


10

Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y 2-bromo propan-1-ol (96 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-hidroxi-1-metil-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (28 mg, 25%). MS(ESI) m/z 493.4 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia 101

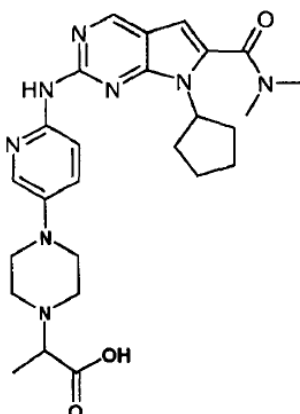
Metil éster del ácido 2-[4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-il]- propiónico



5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina- 6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y metil éster del ácido 2-bromo propiónico (31 mL, 0.28 mmol) proporciona el metil éster del ácido 2-{4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}- propiónico (46 mg, 39%). MS(ESI) m/z 521.4 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 103

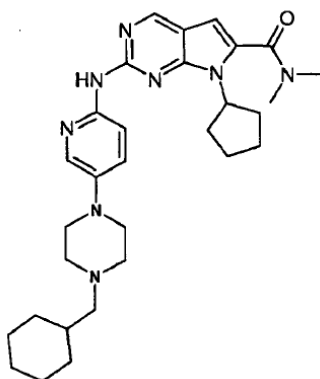
Ácido 2-{4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}- propiónico



10 A una solución de metil éster del ácido 2-{4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-
piridin-3-il]-piperazin-1-il}- propiónico (250 mg, 0.48 mmol) en 10 mL de THF se le adiciona una solución de LiOH (19
mg, 48 mmol) en 10 mL de H₂O. Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se
concentra y se diluye con H₂O y se ajusta a pH = 6 con HCl 1 N. Se lava con diclorometano a continuación los
sólidos se precipitan y recolectan para proveer el ácido 2-{4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrol[2,3-
15 d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}- propiónico (225 mg, 94%). MS(ESI) m/z 507.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 69

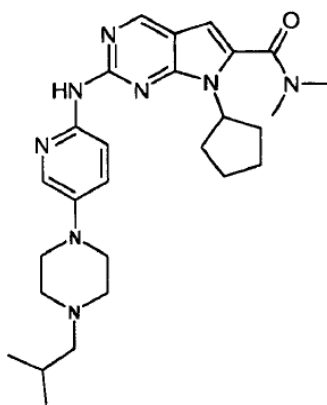
Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y bromometil ciclohexano (122 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (75 mg, 63%). MS(ESI) m/z 531.4 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 92

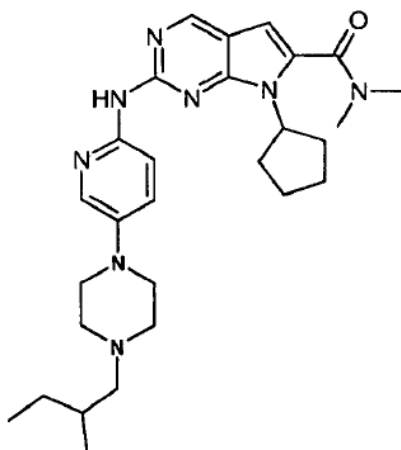
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 10 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y 1-bromo-2-metil propano (94 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (45 mg, 41%). MS(ESI) m/z 491.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 99

- 15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-metil-butil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

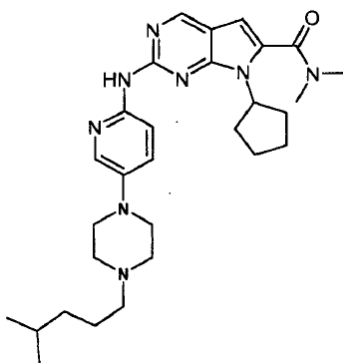


5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina- 6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y 1-bromo-2-metil butano (103 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(2-metil-butil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (50 mg, 42%).

MS(ESI) m/z 505.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 68

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(4-metil-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

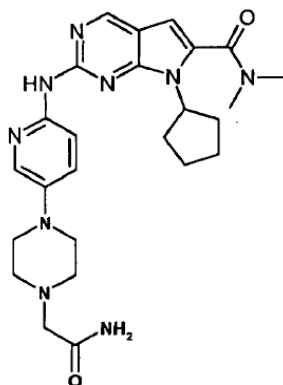


10

Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina- 6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y 1-bromo-4-metil pentano (103 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(4-metil-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (50 mg, 42%). MS(ESI) m/z 519.4 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia 10

Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

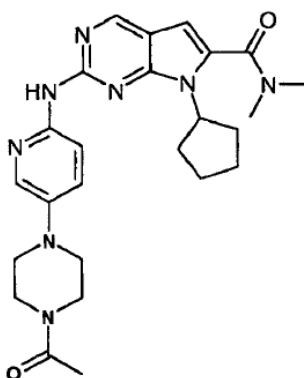


5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y 2-bromo acetamida (95 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-carbamoilmetil piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (50 mg, 45%).

MS(ESI) m/z 492.4 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 7

Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-acetil piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

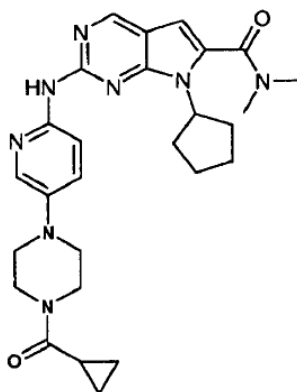


10 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (30 mg, 0.230 mmol) en 5 mL de diclorometano. Se adicionan 0.5 mL de anhídrido acético. Después de 10 min, la reacción se completa y la trituración con acetonitrilo se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (30 mg, 91 %). MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺

15 Procedimiento General G

Ejemplo de Referencia 27

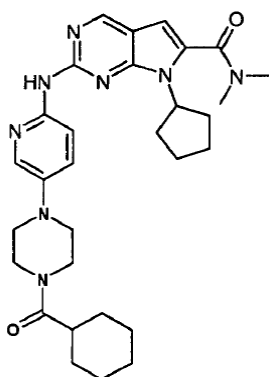
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



5 A una solución de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y ciclopropanocarbonil cloruro (22 mL, 0.690 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ se le adiciona una solución de Et₃N (64 mL, 0.459 mmol) y se agita a rt, durante 18 h. La mezcla resultante se concentra y se diluye con NaHCO₃ saturado y se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). Las orgánicas combinadas se secan sobre Na₂CO₃ y HPLC preparativa para proveer la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (81 mg, 68%). MS(ESI) m/z 503.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 23

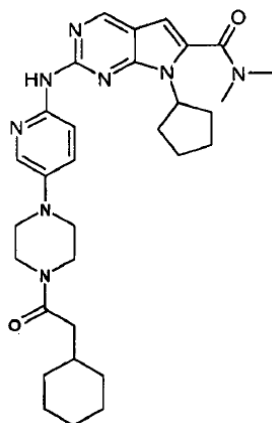
10 Dimetilamida del ácido 2-[5-(4-ciclohexanocarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



15 Siguiendo el Procedimiento General G, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y ciclohexano carbonil cloruro (37 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-ciclohexanocarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (63 mg, 49%). MS(ESI) m/z 545.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 90

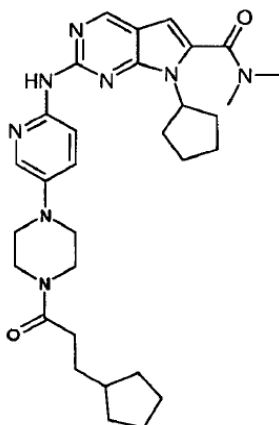
Dimetilamida del ácido 2-[5-[4-(2-ciclohexil-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Siguiendo el Procedimiento General G, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y ciclohexil acetil cloruro (39 mL, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 2-{5-[4-(2-ciclohexil acetil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (61 mg, 47%). MS(ESI) m/z 559.4 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 91

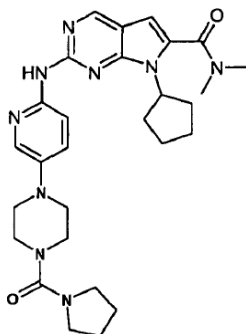
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(3-ciclopentil-propionil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 10 Siguiendo el Procedimiento General G, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y 3-ciclopentil propionil cloruro (39 mL, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-15-[4-(3-ciclopentil-propionil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (57 mg, 44%). MS(ESI) m/z 559.4 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 22

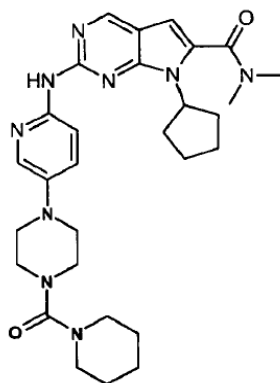
- 15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2- {5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Siguiendo el Procedimiento General G, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y pirrolidina-1-carbonil cloruro (25 mL, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (84 mg, 70%). MS(ESI) m/z 532.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 94

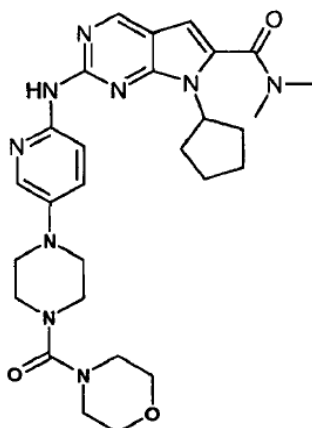
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(piperidina-1-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 10 Siguiendo el Procedimiento General G, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y piperidina-1-carbonil bromuro (32 mL, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(piperidina-1-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (83 mg, 64%). MS(ESI) m/z 546.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 38

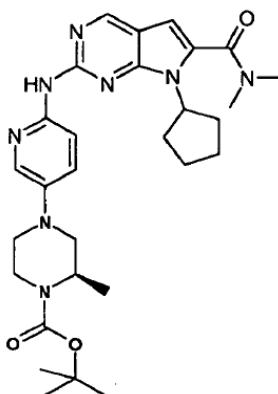
- 15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Siguiendo el Procedimiento General G, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.230 mmol) y morfolina-4-carbonil cloruro (38 mg, 0.690 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-{5-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (80 mg, 62%). MS(ESI) m/z 548.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 30

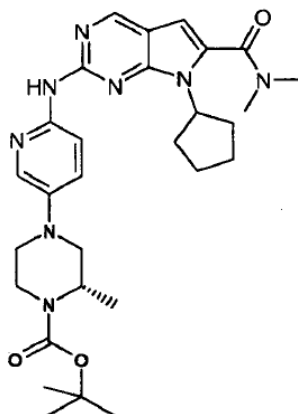
tert-butil éster del ácido (R)- 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico



- 10 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 0.200 mmol) y tert-butil éster del ácido (R)-2-metilpiperazina-1- carboxílico (200 mg, 0.682 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido (R)- 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (131 mg, 35%). MS(ESI) m/z 549.5 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 31

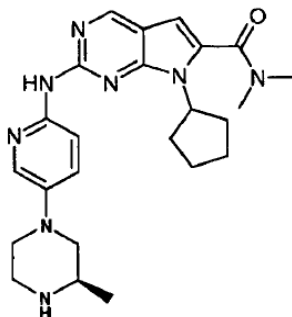
- 15 tert-butil éster del ácido (S)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico



5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 0.200 mmol) y tert-butil éster del ácido (S)-2-metil-piperazina-1-carboxílico (200 mg, 0.682 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido (S)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-metil-piperazina-1-carboxílico (157 mg, 42%). MS(ESI) m/z 549.5 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 16

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

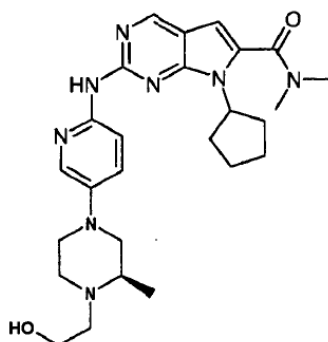


10 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido (R)-4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-metil-piperazina-1-carboxílico (131 mg, 0.200 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (55 mg, 50%). MS(ESI) m/z 449.3 (M+H)⁺

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.71 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.36 (1H, d), 6.46 (1H, s), 4.84-4.80 (1H, m), 3.46 (3H, d), 3.18 (6H, s), 3.14-3.05 (2H, m), 2.82-2.75 (1H, m), 2.60-2.55 (3H, m), 2.47-2.41 (1H, m), 2.10-2.04 (4H, m), 1.94-1.67 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 81

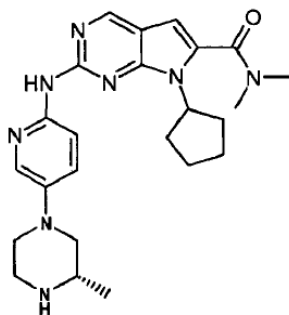
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((R)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (43 mg, 0.095 mmol) y 2-bromo etanol (13 mg, 0.105 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((R)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (32 mg, 68%). MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 17

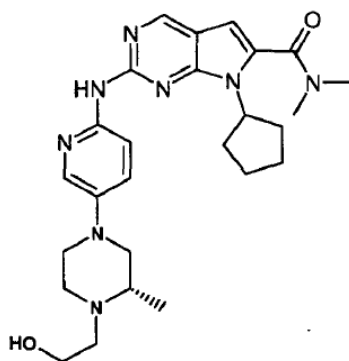
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 10 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido (S)- 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 2-metil- piperazina-1- carboxílico (145 mg, 0.200 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (86 mg, 72%). MS(ESI) m/z 449.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 82

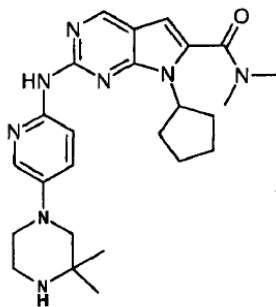
- 15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (74 mg, 0.17 mmol) y 2-bromo etanol (23 mg, 0.18 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[(S)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (34 mg, 42%). MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

5 Ejemplo de Referencia 72

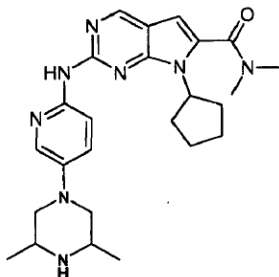
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



10 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (50 mg, 0.17 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,2-dimetil- piperazina-1- carboxílico (58 mg, 0.15 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (20 mg, 25%). MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 24

15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

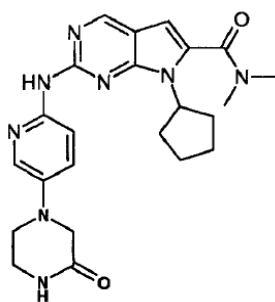


20 Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-dimetil- piperazina-1- carboxílico (150 mg, 0.27 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (70 mg, 58%). MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.33 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.43, (1H, d), 6.61 (1H, s), 4.76-4.72 (1H, m), 3.50-3.48 (2H, m), 3.08-3.05 (3H, m), 2.89-2.86 (2H, m), 2.50 (12H, s), 2.48-2.43 (2H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 4

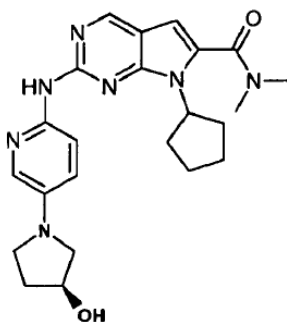
25 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 0.34 mmol) y 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-2-ona (111 mg, 0.578 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (35 mg, 35%). MS(ESI) m/z 449.2 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 39

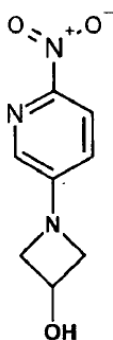
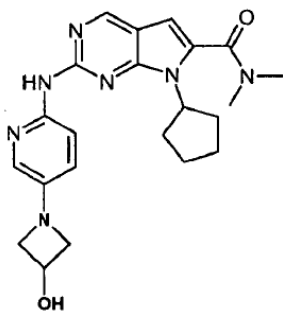
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



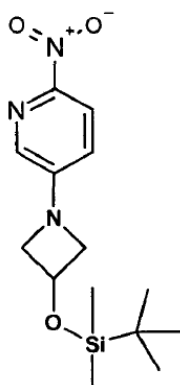
10 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (101 mg, 0.35 mmol) y N-((E)-2-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-vinil)-acrilamida (153 mg, 0.52 mmol), seguido por la desprotección con TBAF para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (98 mg, 65%). MS(ESI) m/z 436.3 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia 32

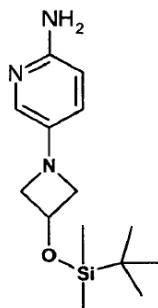
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



5 A una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (0.54 g, 2.66 mmol), azetidin-3-ol clorhidrato (0.46 g, 4.17 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.103 g, 0.278 mmol) en 6 mL de DMSO se le adiciona carbonato de potasio (1.06 g, 7.68 mmol). La mezcla resultante se calienta a 80 °C, durante 3 h. Se vierte en solución acetato de etilo/ NaHCO_3 . Se extrae con acetato de etilo (2x 250 mL). La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra para proveer 1-(6-nitro-piridin-3-il)-azetidin-3-ol (153 mg, 29%). MS(ESI) m/z 240.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



10 A una solución de 1-(6-nitro-piridin-3-il)-azetidin-3-ol (154 mg, 0.779 mmol) en 2 mL de DMF se le adiciona Et_3N (0.2 mL, 0.15 mmol), TBDMSCl (117 mg, 0.776 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, durante 2 h. se vierte en EtOAc/ NaHCO_3 . La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 . Se concentra para proveer la 5-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-azetidin-1-il]-2-nitro-piridina (175 mg, 73%).

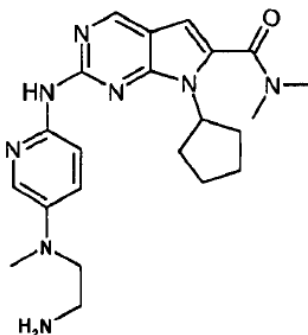


A una suspensión de 5-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-azetidin-1-il]-2-nitro-piridina (124 mg, 0.401 mmol) en 5 mL de etanol se le adiciona polvo de hierro (206 mg, 3.68 mmol) luego 2 mL de solución de NH_4Cl . La mezcla resultante se calienta a 80 °C, durante 3 h y se filtra a través de celite y se concentra. El sólido oscuro resultante se divide entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y concentran para proveer la 5-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-azetidin-1-il]-piridin-2-ilamina (105 mg, 94%).

Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (120 mg, 0.411 mmol) y N-[(E)-2-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-pirrolidin-1-il]-vinil]-acrilamidina (112 mg, 0.401 mmol), seguido por la desprotección con 2 mL de TBAF se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (18 mg, 46%). MS(ESI) m/z 422.5 $(\text{M}+\text{H})^+$

Ejemplo de Referencia 59

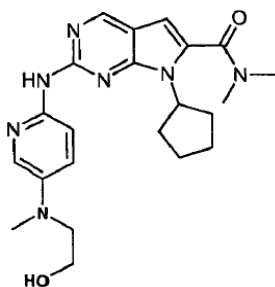
Dimetilamida del ácido 2-[5-[(2-Amino-etil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 0.68 mmol) y tert-butil éster del ácido {2-[(6-amino-piridin-3-il)-metil-amino]-etil}-carbámico (200 mg, 0.75 mmol), seguido por la desprotección utilizando el Procedimiento General A se provee la dimetilamida del ácido 2-[5-[(2-amino-etil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 34%). MS(ESI) m/z 423.4 $(\text{M}+\text{H})^+$

Ejemplo de Referencia 83

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

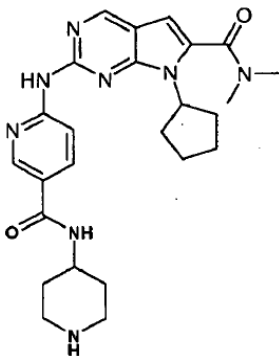


5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (25 mg, 0.85 mmol) y [2-(tert-butil dimetil silanilo)etil]-metil amina (27 mg, 0.094 mmol), seguido por la desprotección utilizando 0.6 mL de TBAF en 2 mL de THF para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (18 mg, 72%). MS(ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (1H, s), 8.59-8.41 (2H, m), 8.23 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 4.88-4.72 (1H, m), 4.55-4.42 (1H, m), 3.84-3.42 (4H, m), 3.17 (6H, s), 3.02 (2H, t), 2.68-2.53 (2H, m), 2.07 (4H, d), 1.73 (2H, d).

Ejemplo de Referencia 3

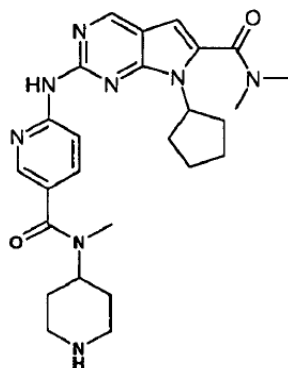
10 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(piperidin-4-ilcarbamoil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



15 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (25 mg, 0.85 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-[(6-amino-piridina-3-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (27 mg, 0.094 mmol), seguido por la desprotección utilizando 0.6 mL de TBAF in 2 mL de THF para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(piperidin-4-ilcarbamoil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (18 mg, 72%). MS(ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 53

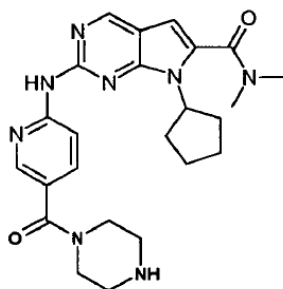
20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(metil-piperidin-4-il-carbamoil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (170 mg, 0.58 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-[(6-amino-piridina-3-carbonil)-metil-amino]-piperidina-1-carboxílico (292 mg, 0.87 mmol), seguido por la desprotección utilizando el Procedimiento General A para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(metilpiperidin-4-il-carbamoil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (46 mg, 16%). MS(ESI) m/z 491.3 ($M+H$)⁺

Ejemplo de Referencia 49

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

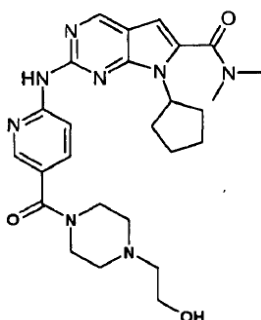


10 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (205 mg, 0.7 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (236 mg, 0.8 mmol), seguido por la desprotección utilizando el Procedimiento General A se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (13 mg, 41%).

MS(ESI) m/z 463.3 ($M+H$)⁺

Ejemplo de Referencia 96

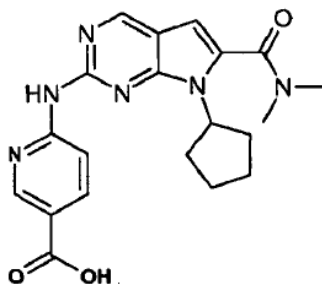
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (200 mL, 0.43 mmol) y 2-bromo etanol (37 mg, 0.52 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 48%). MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

5 Ejemplo D

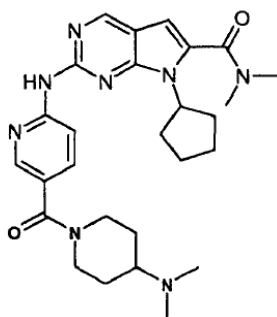
Ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico



10 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (2 g, 6.83 mmol) y 6-amino-nicotínico ácido metil éster (1.15 g, 7.51 mmol). Seguido por el tratamiento con LiOH (1g, 25 mmol) en 320 mL de THF/H₂O, se provee el ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) nicotínico (1.2 g, 55%). MS(ESI) m/z 395.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 50

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

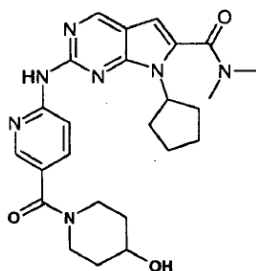


15 A una solución de ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (100 mg, 0.25 mmol) (Ejemplo D) en 3 mL de DMF se le adiciona dimetil-piperidin-4-il-amina (33 mg, 0.25 mmol), HBTU (140 mg, 0.38 mmol), y DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol). Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentra y se diluye con NaHCO₃ saturado y se extrae con acetato de etilo (3x 100 mL). Los
20 orgánicos combinados se secan sobre Na₂CO₃ y concentran para proveer un residuo de color pardo rojizo. La HPLC preparativa provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (60 mg, 46%). MS(ESI) m/z 505.5 (M+H)⁺

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.97 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.34 (1H, d), 7.83 (1H, d), 6.65 (1H, s), 4.80-4.72 (1H, m), 4.06-4.00 (1H, s), 3.06 (6H, s), 2.48-2.40 (2H, m), 2.39-2.30 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.05-1.95 (5H, m), 1.82-1.70 (2H, m), 1.69-1.60 (2H, m), 1.41-1.32 (2H, m), 1.19-1.16 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 87

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

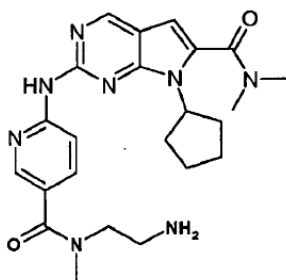


A una solución de metil éster del ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (200 mg, 0.49 mmol) y piperidin-4-ol (500 mg, 4.9 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ se le adiciona gota a gota una solución de iPrMgCl (2.45 mL, 4.9 mmol) a 0 °C y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 h, se adicionan otros 10 equivalentes de i-PrMgCl y se agita, durante otras 5 h. La mezcla de reacción se apaga con NH₄Cl saturado y se extrae con diclorometano (3x100 mL). Las orgánicas combinadas se lavan con NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ y concentran. Después de la cromatografía de SiO₂, eluyendo con 85/15% (CH₂Cl₂/MeOH) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (120 mg, 51%).

MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 41

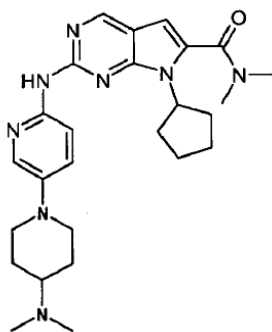
Dimetilamida del ácido 2-{5-[(2-Amino-etil)-metil-carbamoyl]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



Una solución de ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (100 mg, 0.25 mmol) en DMF se le adiciona tert-butil éster del ácido (2-metilamino etil)-carbámico (53 mg, 0.25 mmol), HBTU (140 mg, 0.38 mmol), y DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol). Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentra y se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo (3x 100 mL). Los orgánicos combinados se secan sobre Na₂CO₃ y concentran para proveer un residuo de color pardo rojizo. Después de la desprotección, utilizando el Procedimiento General A se provee la dimetilamida del ácido 2-{5-[(2-amino-etil)-metil-carbamoyl]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 77%). MS(ESI) m/z 451.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 6

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinyl-6'-ilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

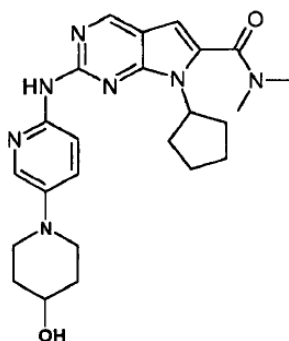


5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 0.34 mmol) y N-4,N-4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4,6'-diamina (113 mg, 0.51 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (80 mg, 50%). MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.20 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.43 (1H, d), 6.59 (1H, s), 4.80-4.68 (1H, m), 3.66 (2H, d), 3.10 (6H, s), 2.70-2.60 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.00-2.80 (4H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.65-1.45 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 20

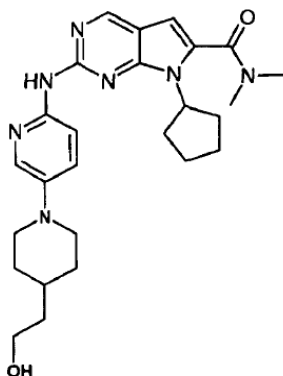
10 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



15 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (290 mg, 0.939 mmol) y 4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamina (336 mg, 1.09 mmol). Después de la desprotección, utilizando 7 mL de TBAF en 28 mL de THF se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (110 mg, 61%). MS(ESI) m/z 450.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 35

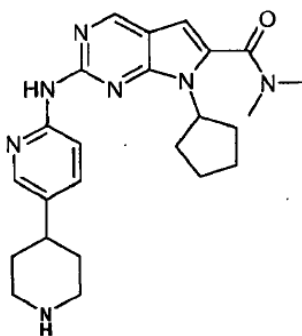
20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 0.34 mmol) y 2-(6'-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-etanol (90 mg, 0.38 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (80 mg, 93%). MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 52

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



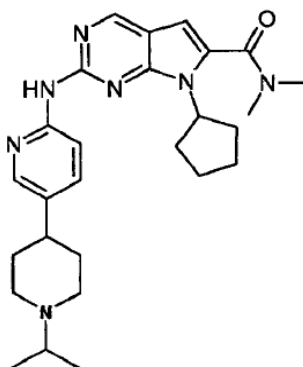
- 10 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (300 mg, 1.03 mmol) y tert-butil éster del ácido 6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (313 mg, 1.13 mmol), después de la desprotección, utilizando Procedimiento General A se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (212 mg, 48%).

- 15 MS(ESI) m/z 434.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.54 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.63 (1H, s), 4.83 (1H, m), 3.38-3.30 (3H, m), 3.06 (6H, s), 3.05-2.95 (1H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.48-2.40 (4H, m), 2.04-1.95 (4H, m), 1.83-1.70 (2H, m), 1.70-1.64 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 80

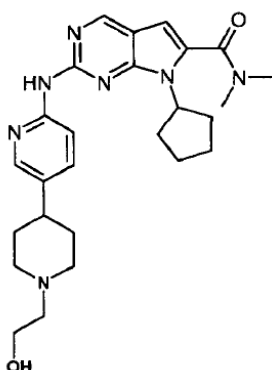
- 20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1'-isopropil- 1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 5 A una suspensión de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.23 mmol) en diclorometano/acetona se le adiciona NaBH(OAc)₃ (488 mg, 2.3 mmol) seguido por 3 gotas de ácido acético glacial. Después de que la reacción se completa y concentra. Se diluye con 100 mL de H₂O y se basifica a pH12 con solución de NaOH al 50% gota a gota (2mL). Se extrae con diclorometano (3x 100 mL) y concentra para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1'-isopropil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (65 mg, 60%). MS(ESI) m/z 476.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 100

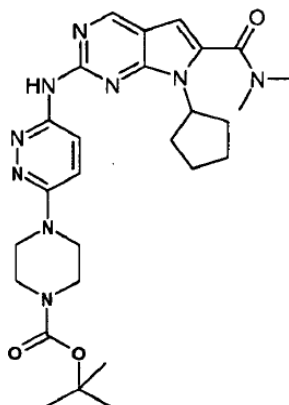
- 10 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[1'-(2-hidroxi-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



- 15 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (63 mg, 0.15 mmol) y 2-bromo etanol (90 mg, 0.72 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[1'-(2-hidroxi-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (37 mg, 53%). MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 45

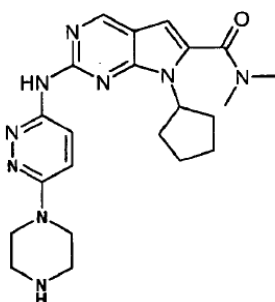
Tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-pyridazin-3-il]-piperazina-1- carboxílico



5 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 0.68 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridazin-3-il)- piperazina-1- carboxílico (210 mg, 0.75 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-il]- piperazina-1- carboxílico (150 mg, 46%). MS(ESI) m/z 536.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 67

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(6-piperazin-1-il-piridazin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

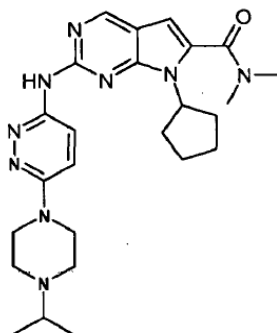


10 Siguiendo el Procedimiento General A, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (150 mg, 0.28 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(6-piperazin-1-il-piridazin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (2 mg, 2%). MS(ESI) m/z 436.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.77 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.39 (1H, d), 6.60 (1H, s), 5.75 (1H, s), 4.76-4.67 (1H, m), 3.52 (4H, s), 3.05 (6H, s), 2.94 (4H, s), 2.42-2.26 (2H, m), 1.97-1.88 (4H, m), 1.62-1.56 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 70

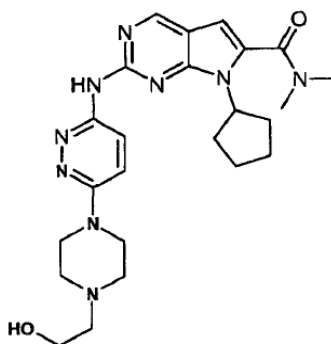
15 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 5 A una suspensión de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.23 mmol) en diclorometano/acetona se le adiciona $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (488 mg, 2.3 mmol) seguido por 3 gotas de ácido acético glacial. Después de que la reacción se completa y concentra. Se diluye con 100 mL de H_2O y se basifica a pH12 con solución de NaOH al 50% gota a gota (2mL). Se extrae con diclorometano (3x 100 mL), y concentra para proveer la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (77 mg, 70%). MS(ESI) m/z 478.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo de Referencia 37

- 10 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico

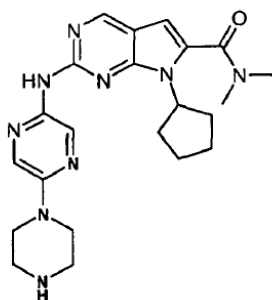


- 15 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(6-piperazin-1-il-piridazin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (100 mg, 0.229 mmol) y 2-bromo etanol (143 mg, 1.14 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (14 mg, 13%).

MS(ESI) m/z 480.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo de Referencia 48

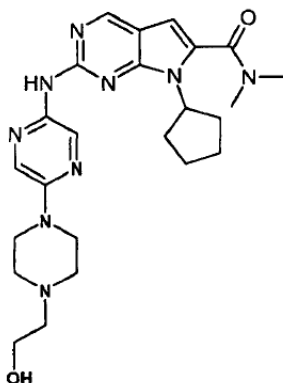
- 20 Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



5 Siguiendo el Método Buchwald B, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 0.342 mmol) y tert-butil éster del ácido 5'-amino-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (114 mg, 0.408 mmol), seguido por la desprotección utilizando el Procedimiento General A se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (82 mg, 45%). MS(ESI) m/z 436.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 15

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

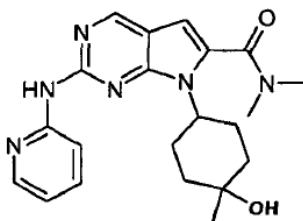


10 Siguiendo el Procedimiento General D, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (50 mg, 0.114 mmol) y 2-bromo etanol (25 mg, 0.20 mmol) se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (30 mg, 54%). MS(ESI) m/z 480.6 (M+H)⁺

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.19 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.19 (1H, s), 6.36 (1H, s), 4.80-4.68 (1H, m), 3.66-3.57 (2H, s), 3.54 (6H, s), 2.65 (3H, s), 2.59 (2H, s), 2.56-2.40 (2H, m), 2.03-1.93 (3H, m), 1.68-1.56 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 40

Dimetilamida del ácido 7-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-2-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

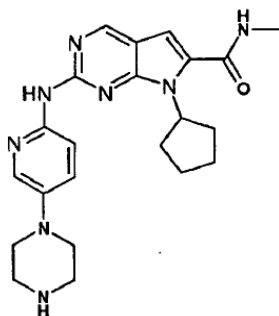


20

- 5 A una solución de dimetilamida del ácido 7-(4-oxo-ciclohexil)-2-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (25 mg, 0.066 mmol) en THF se le adiciona 20 gotas de MeMgI. Después de que la reacción se completa, se adicionan 25 mL de agua, luego 30 mL de bicarbonato de sodio acuoso. La extracción con diclorometano (3x50 mL) y la concentración provee una mezcla de diastereómeros. La HPLC preparativa provee la dimetilamida del ácido 7-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-2-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (2 mg, 4%). MS(ESI) m/z 395.3 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 58

Metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

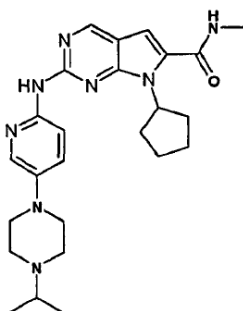


- 10 Siguiendo el Método Buchwald B, metilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (500 mg, 1.80 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (550 mg, 1.98 mmol) se provee la metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (580 mg, 77%). MS(ESI) m/z 421.2 (M+H)⁺

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.72 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, dd), 6.67 (1H, s), 6.16-6.10 (1H, m), 5.50-5.48 (1H, m), 3.15 (3H, d), 3.03 (2H, d), 2.68-2.58 (2H, m), 2.14-2.05 (4H, m), 1.80-1.61 (8H, m).

Ejemplo de Referencia 51

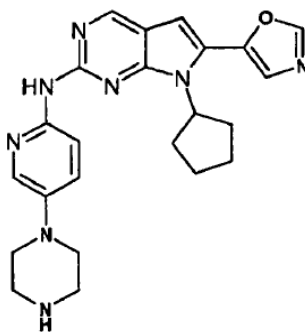
Metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 20 A una suspensión de metilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (500 mg, 1.20 mmol) en acetona se le adiciona NaBH(OAc)₃ (2.5 g, 12 mmol) seguido por 15 gotas de ácido acético glacial. Después la reacción se completa y concentra. Se diluye con 250 mL de H₂O y se basifica a pH12 con solución de NaOH al 50% gota a gota. Se extrae con diclorometano (3x 250 mL) y concentra para proveer la metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (277 mg, 50%). MS(ESI) m/z 463.4 (M+H)⁺
- 25

Ejemplo de Referencia 11

(7-ciclopentil-6-oxazol-5-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina

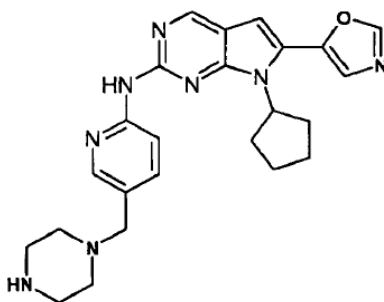


5 Siguiendo el Método Buchwald B, 2-cloro-7-ciclopentil-6-oxazol-5-y-1-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (70 mg, 0.24 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1- carboxílico (74 mg, 0.27 mmol), seguido por la desprotección utilizando el Procedimiento General A se provee la (7-ciclopentil-6-oxazol-5-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina (25 mg, 24%). MS(ESI) m/z 431.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.33 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.98 (1 H, d), 7.61 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 4.70-4.77 (1H, m), 3.04-3.01 (4H, m), 2.86-2.84 (4H, m), 2.03-2.01 (6H, m), 1.68-1.67 (2H).

Ejemplo de Referencia 18

(7-ciclopentil-6-oxazol-5-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amina

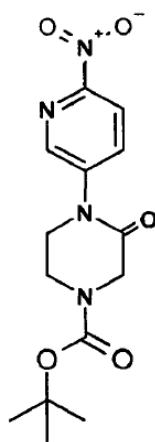
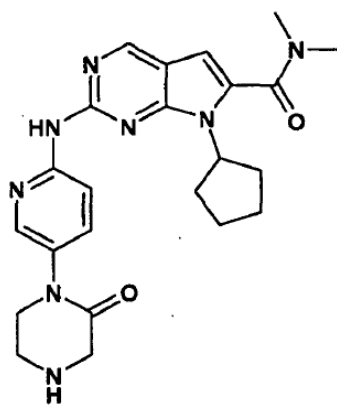


10

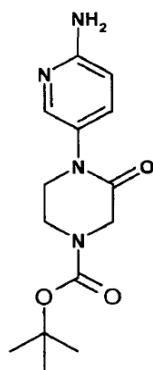
Siguiendo el Método Buchwald B, 2-cloro-7-ciclopentil-6-oxazol-5-y-1-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0.346 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)- piperazina-1- carboxílico (106 mg, 0.363 mmol), después de la desprotección, utilizando el Procedimiento General A se provee la (7-ciclopentil-6-oxazol-5-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amina (23 mg, 15%). MS(ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia 109

Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



5 Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (200 mg, 1 mmol), 1-Boc-3-oxopiperazina (240 mg, 1.2 mmol), Xantphos (43 mg, 0.075 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1 mmol), acetato de paladio(II) (11 mg, 0.049 mmol) en dioxano (5.5 mL) se calienta a 120 °C en un equipo de microondas Personal Chemistry durante 0.5 h. El análisis por TLC y LCMS indica la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se evapora in vacuo, y el residuo se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora in vacuo. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica (acetato de etilo) provee el tert-butil éster del ácido 4-(6-nitropiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1- carboxílico como un sólido de color marrón pálido (248 mg, 77%). MS (ESI) m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 Repitiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo B, tert-butil éster del ácido 4-(6-nitropiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1- carboxílico (240 mg, 0.74 mmol) se provee el tert-butil éster del ácido 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1- carboxílico (225 mg). MS (ESI) m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

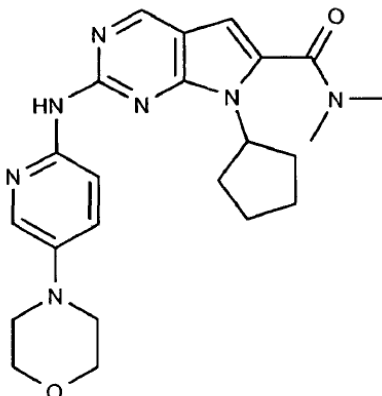
15 Una mezcla de dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (225 mg, 0.77 mmol), tert-butil éster del ácido 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1- carboxílico (204 mg, 0.69 mmol), BINAP

(24 mg, 0.038 mmol), acetato de paladio(II) (6 mg, 0.027 mmol) y carbonato de cesio (340 mg, 1.05 mmol) en dioxina (4 mL) se purga con nitrógeno y calienta a 100 °C durante la noche. Se adicionan acetato de paladio(II) (6 mg, 0.027 mmol) y BINAP (24 mg, 0.038) y el calentamiento se continúa a 110 °C, durante 2 h. momento en el cual el análisis LCMS y TLC indica la finalización de la reacción. El solvente se elimina in vacuo y el residuo se agita en agua con sonicación en un baño de ultrasonido. La suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con heptano. El secado con vacío provee el tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3-oxo- piperazina-1- carboxílico como un sólido de color marrón claro (350 mg, 83%) MS (ESI) m/z = 549 [M+H]⁺.

Siguiendo el Procedimiento General A, tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3-oxo- piperazina-1- carboxílico se provee la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (10 mg, 3.5%) MS (ESI) m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 110

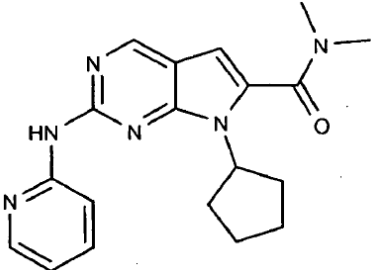
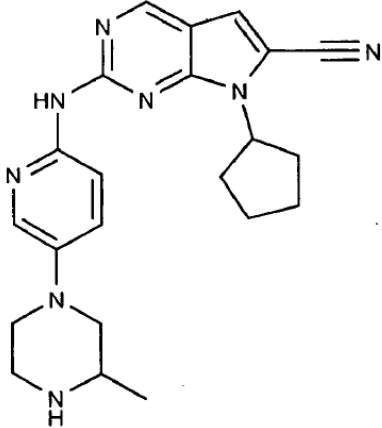
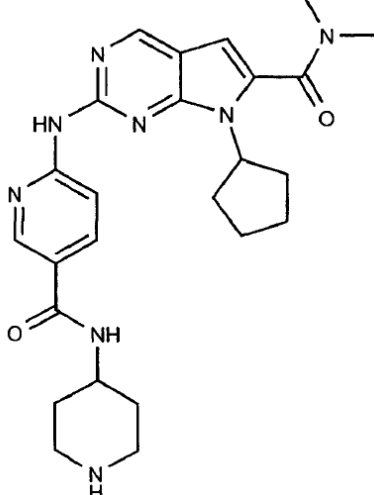
Dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



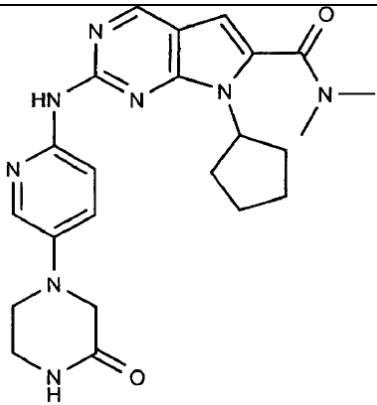
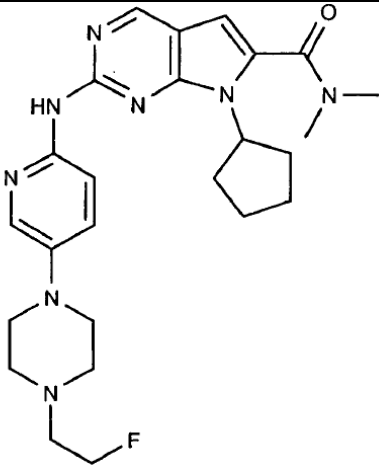
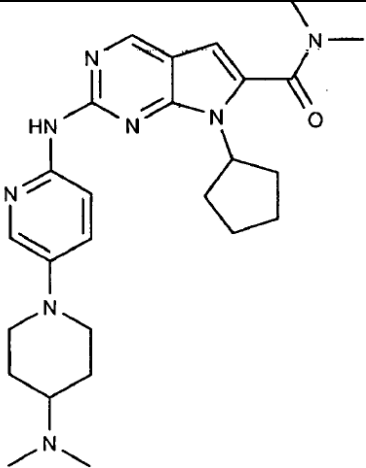
Una mezcla de 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina (0.61 g, 3.4 mmol; se prepara utilizando métodos similares a los descritos en el Ejemplo A y Ejemplo B), dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (1.00 g, 3.4 mmol), BINAP (106 mg, 0.17 mmol), acetato de paladio(II) (38 mg, 0.17 mmol) y carbonato de cesio (1.6 g, 4.9 mmol) en dioxano (20 mL) se calienta a 110°C, durante 6 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le adiciona heptano (30 mL) y la mezcla se agita, durante 1 h. La suspensión resultante se filtra y la torta de filtrado se suspende en agua con agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró de nuevo y la torta de filtrado se lava con agua, después éter dietílico antes de secarse in vacuo para proporcionar la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico como un sólido de color marrón claro (1.30 g, 88%) MS (ESI) m/z = 436.1 [M+H]⁺.

Las siguientes tablas 1 y 2 de los compuestos son ejemplos de los compuestos que se pueden hacer utilizando las rutas sintéticas ilustradas como ejemplos en la sección experimental. Mientras que la síntesis de todos los compuestos no se muestra, un experto en la técnica puede ser capaz de hacer cada compuesto utilizando las rutas sintéticas indicadas.

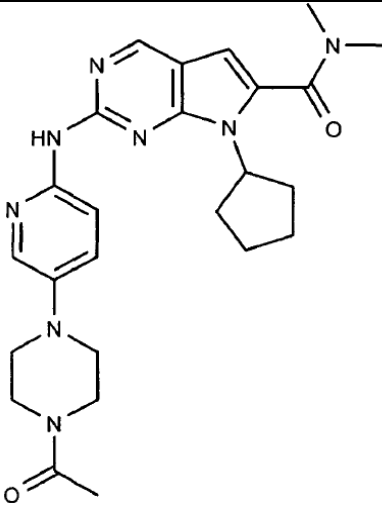
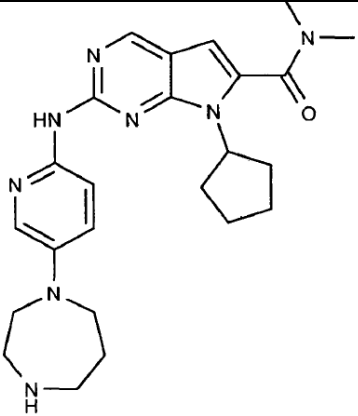
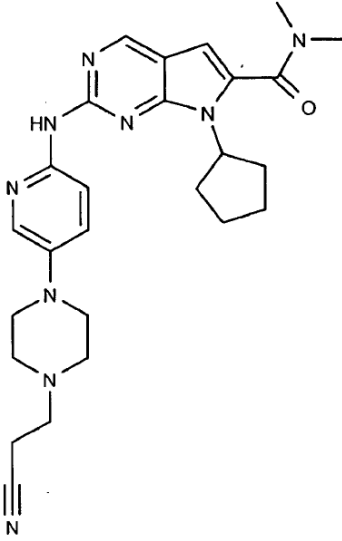
TABLA 1

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 1
	Ejemplo de referencia 2
	Ejemplo de referencia 3

(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 4
	Ejemplo de referencia 5
	Ejemplo de referencia 6

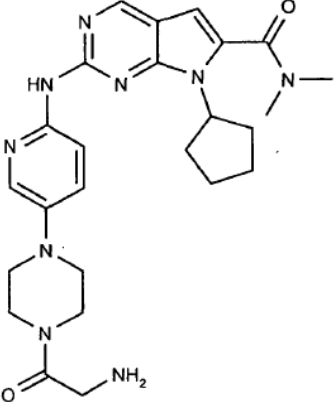
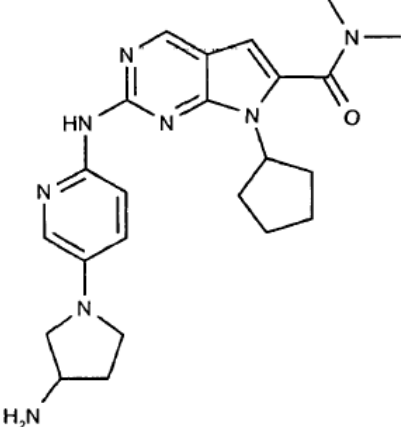
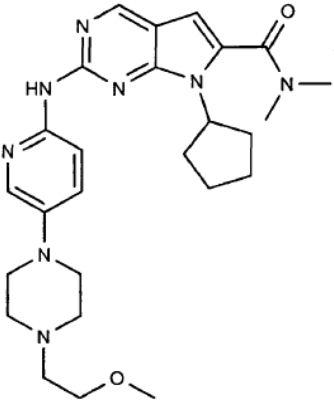
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 7
	Ejemplo de referencia 8
	Ejemplo de referencia 9

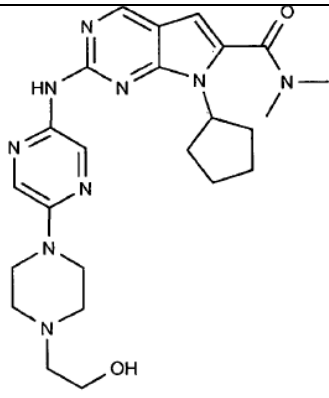
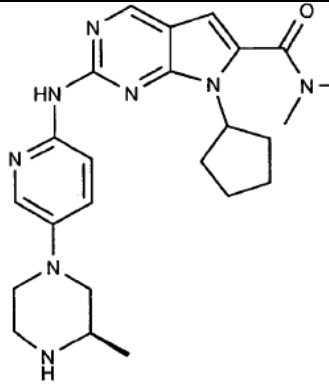
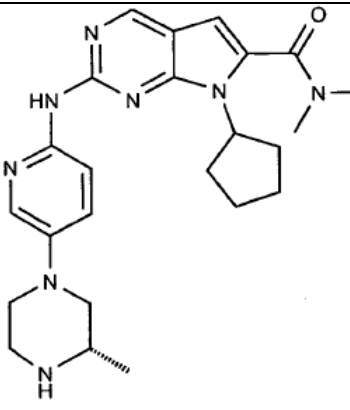
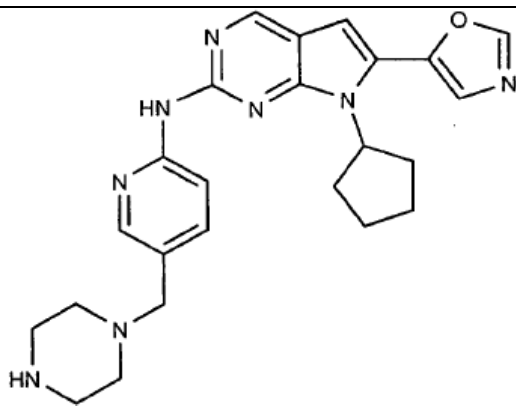
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2nc3c(ncn3C4CCCC4)c5nc(Nc6ccc(N7CCN(CCC7=O)N)cc6)nn2</chem>	Ejemplo de referencia 10
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2nc3c(ncn3C4CCCC4)c5nc(Nc6ccc(N7CCN(C7)CO)cc6)nn2</chem>	Ejemplo de referencia 10A
 <chem>C1=CN=C(C=C1)c2c3c(ncn3C4CCCC4)c5nc(Nc6ccc(N7CCNCC7)cc6)nn2</chem>	Ejemplo de referencia 11

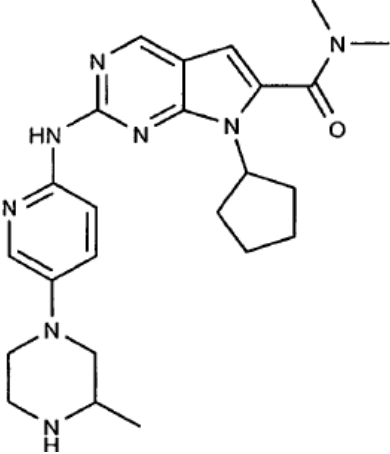
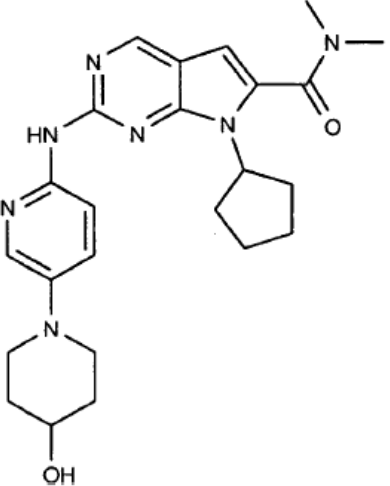
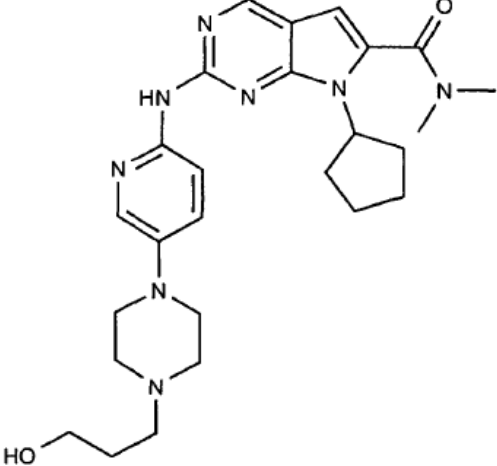
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 12
	Ejemplo de referencia 13
	Ejemplo de referencia 14

(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 15
	Ejemplo de referencia 16
	Ejemplo de referencia 17
	Ejemplo de referencia 18

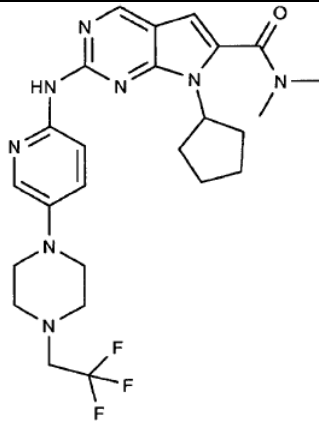
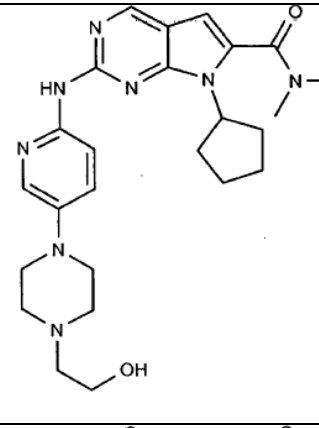
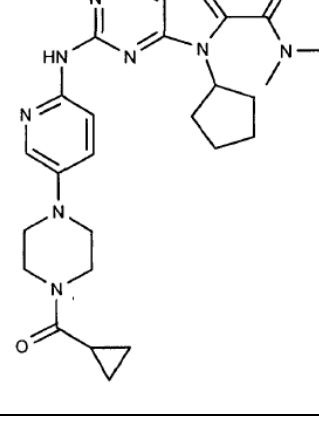
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 19
	Ejemplo de referencia 20
	Ejemplo de referencia 21

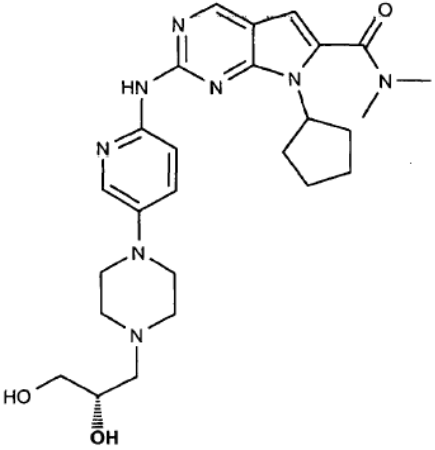
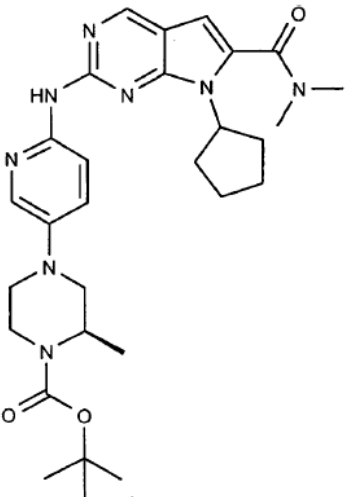
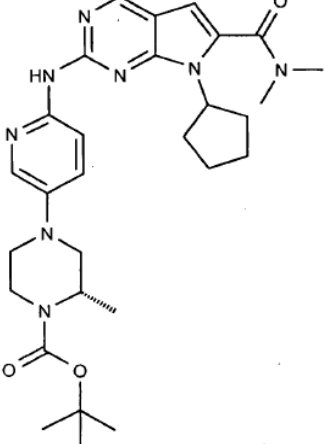
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 22
	Ejemplo de referencia 23
	Ejemplo de referencia 24

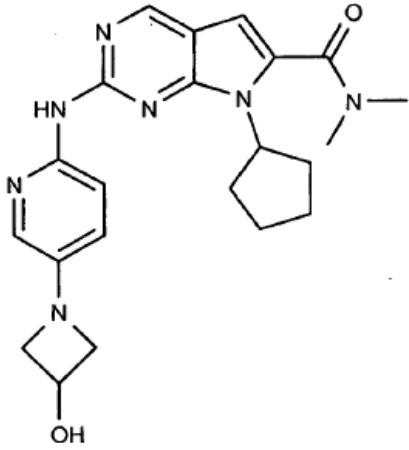
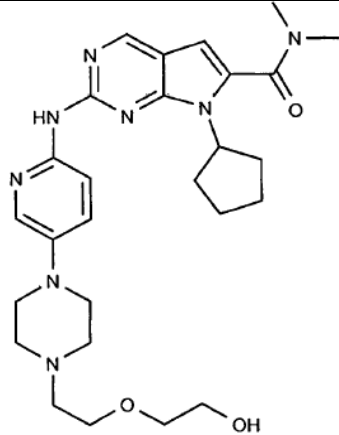
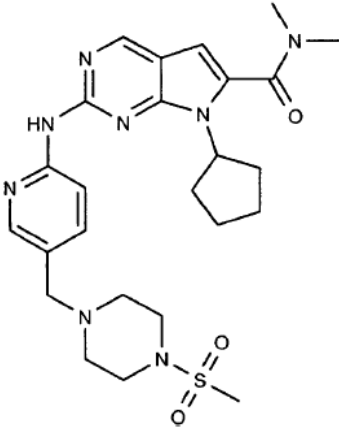
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 25
	Ejemplo de referencia 26
	Ejemplo de referencia 27

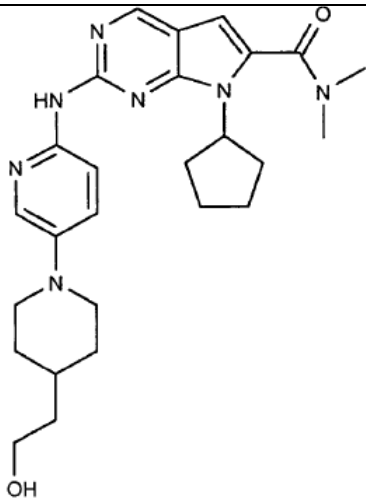
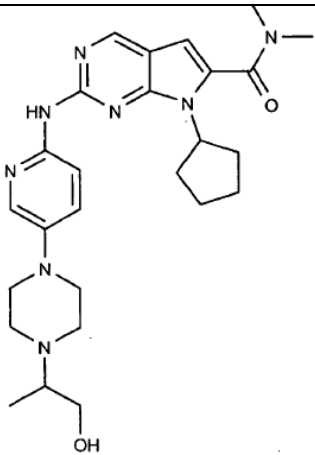
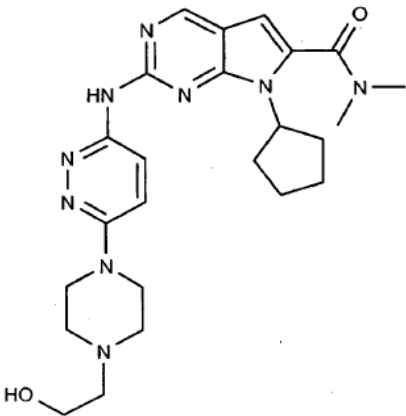
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 29
	Ejemplo de referencia 30
	Ejemplo de referencia 31

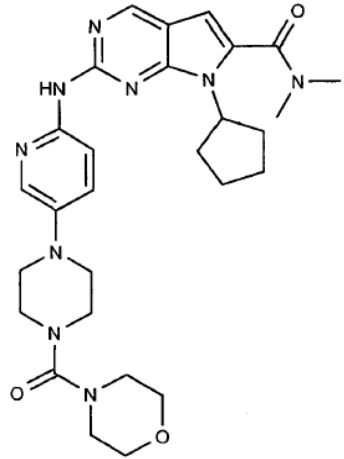
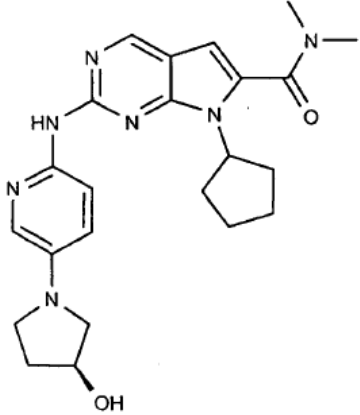
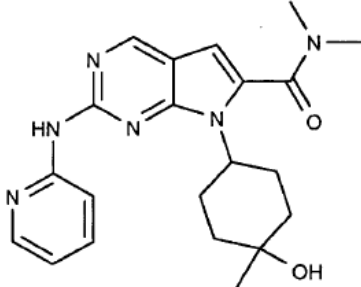
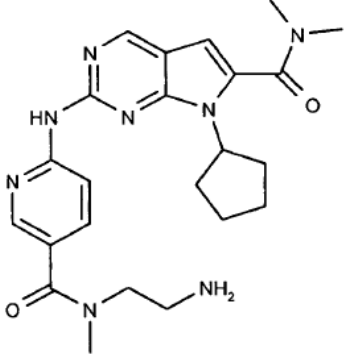
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 32
	Ejemplo de referencia 33
	Ejemplo de referencia 34

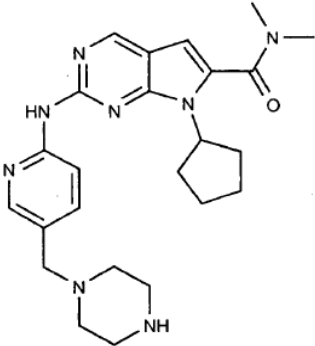
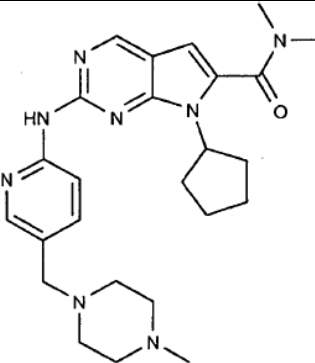
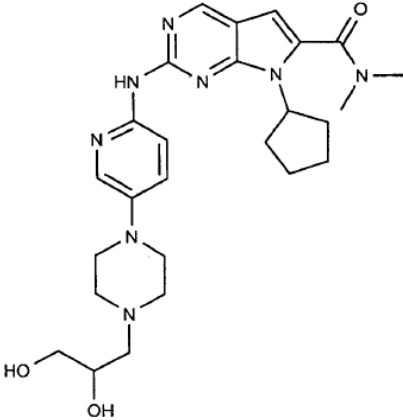
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 35
	Ejemplo de referencia 36
	Ejemplo de referencia 37

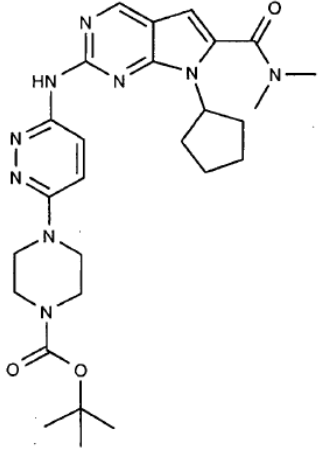
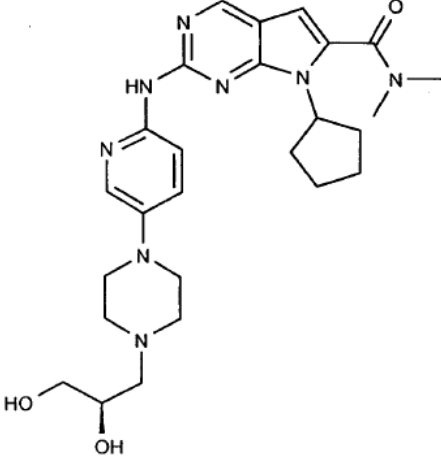
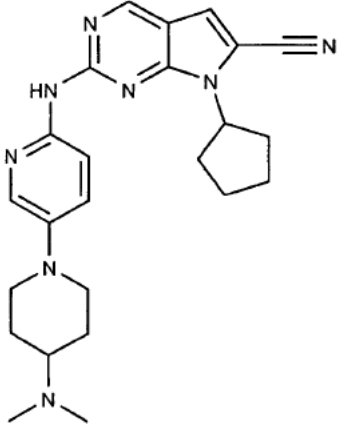
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 38
	Ejemplo de referencia 39
	Ejemplo de referencia 40
	Ejemplo de referencia 41

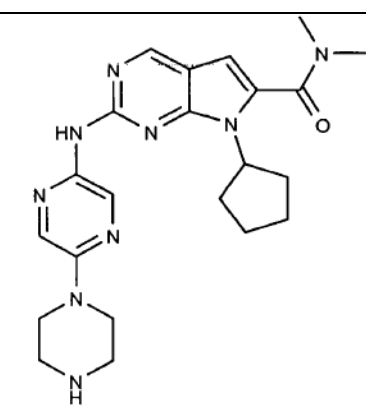
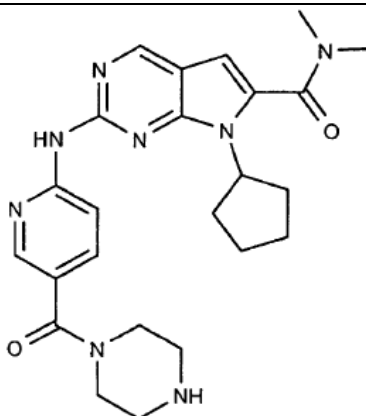
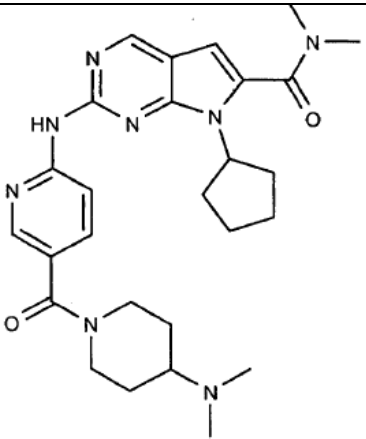
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 42
	Ejemplo de referencia 43
	Ejemplo de referencia 44

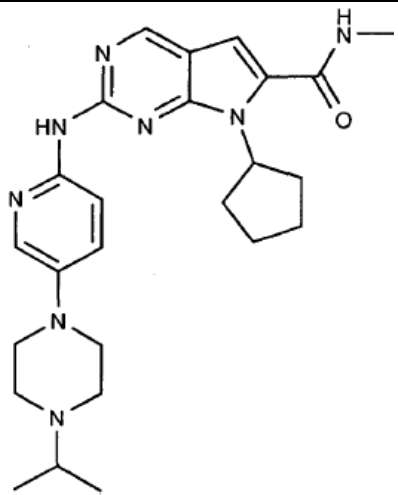
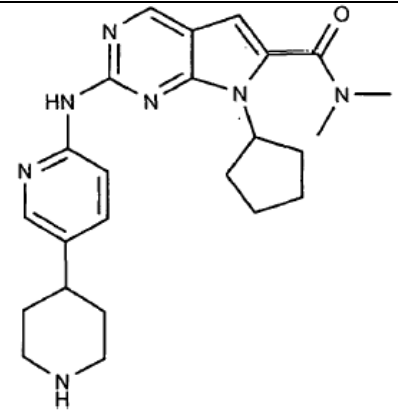
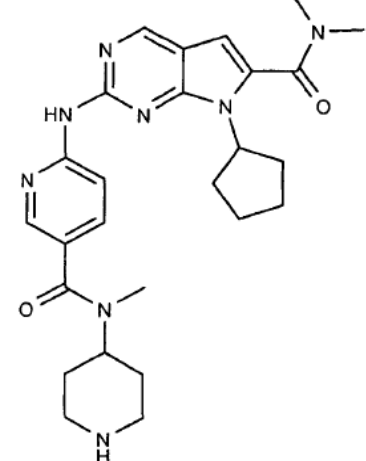
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 45
	Ejemplo de referencia 46
	Ejemplo de referencia 47

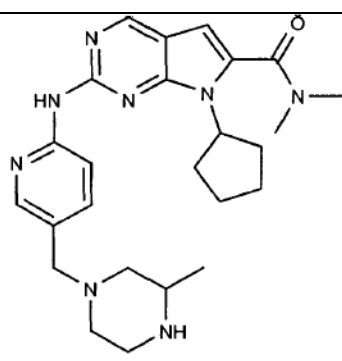
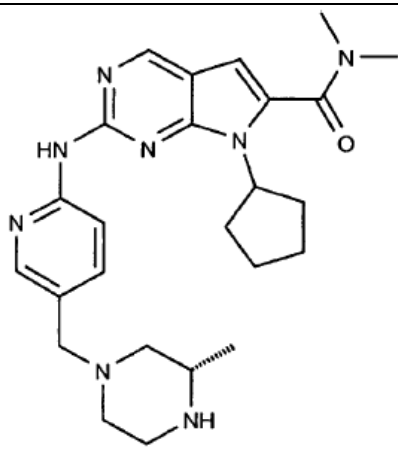
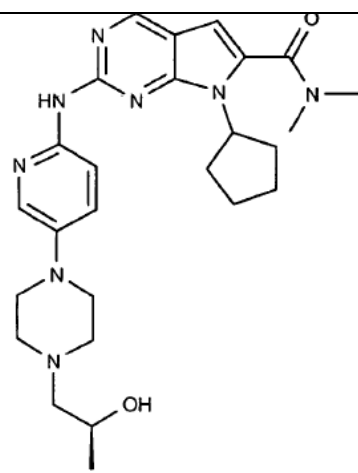
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 48
	Ejemplo de referencia 49
	Ejemplo de referencia 50

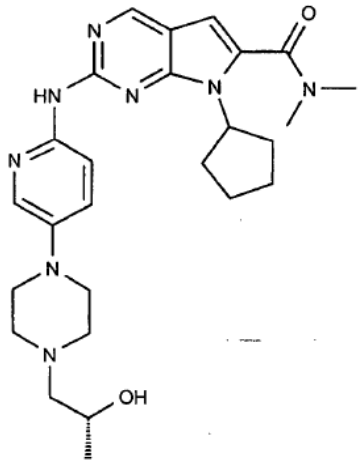
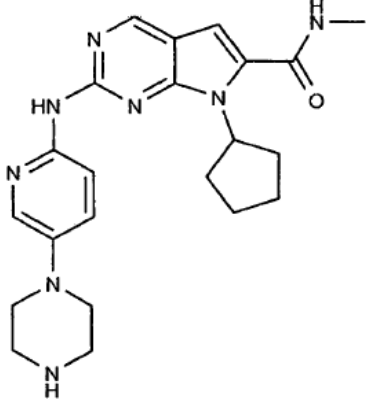
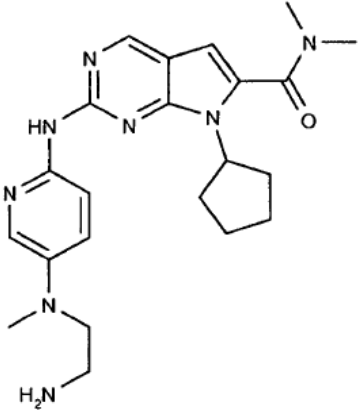
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 51
	Ejemplo de referencia 52
	Ejemplo de referencia 53

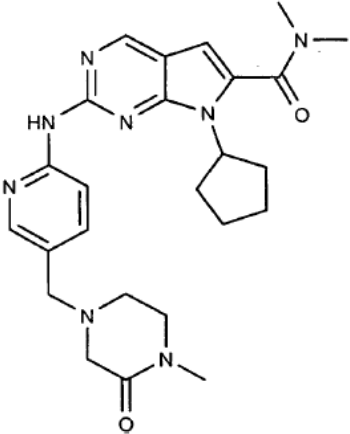
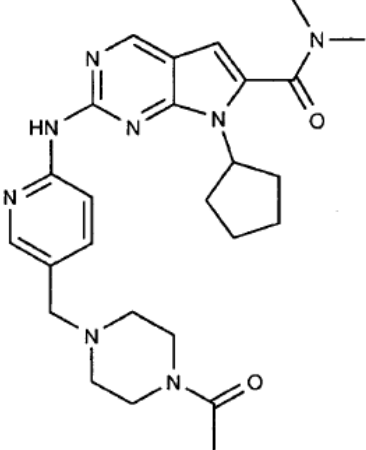
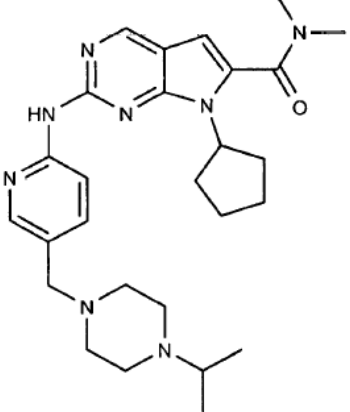
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 54
	Ejemplo de referencia 55
	Ejemplo de referencia 56

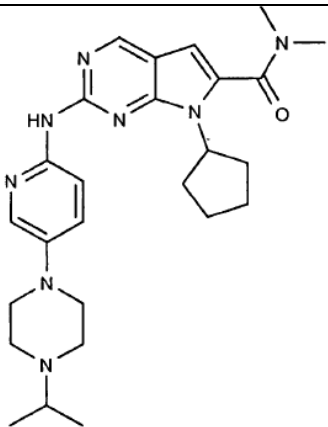
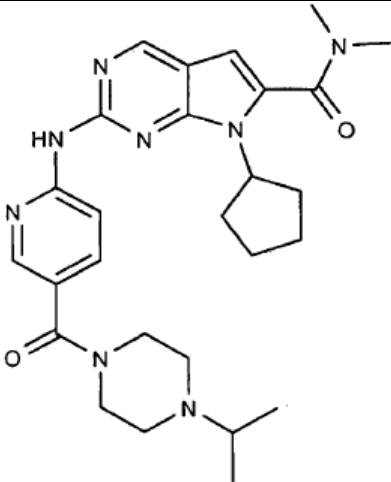
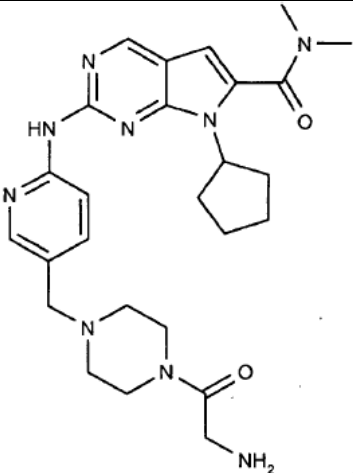
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 57
	Ejemplo de referencia 58
	Ejemplo de referencia 59

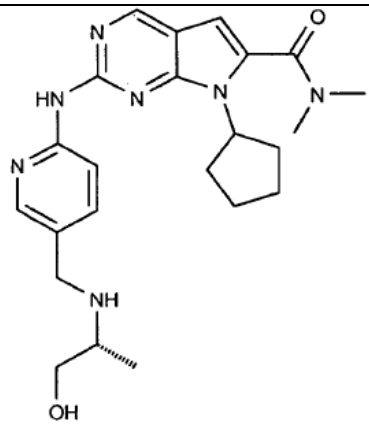
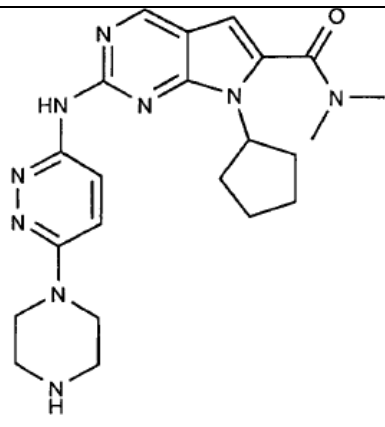
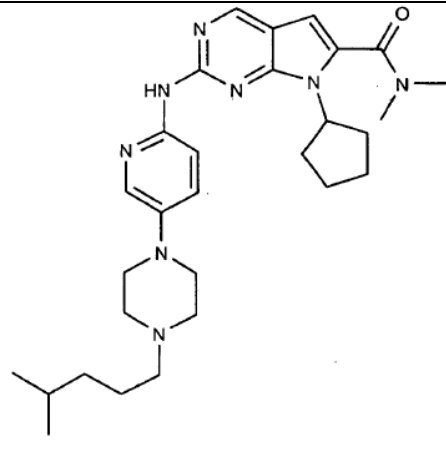
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 60
	Ejemplo de referencia 61
	Ejemplo de referencia 62

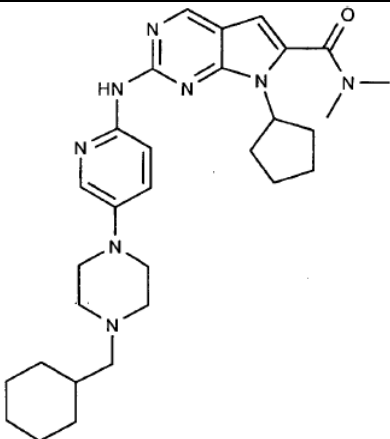
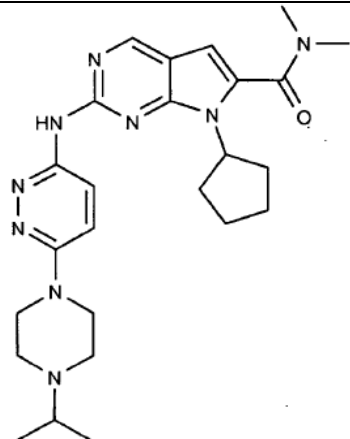
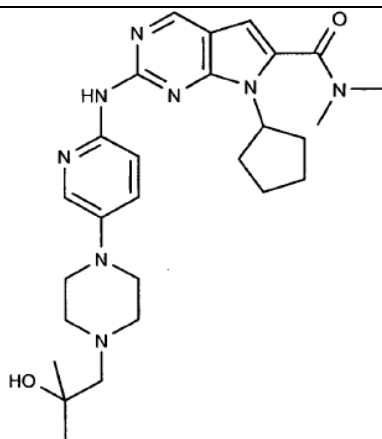
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 63
	Ejemplo de referencia 64
	Ejemplo de referencia 65

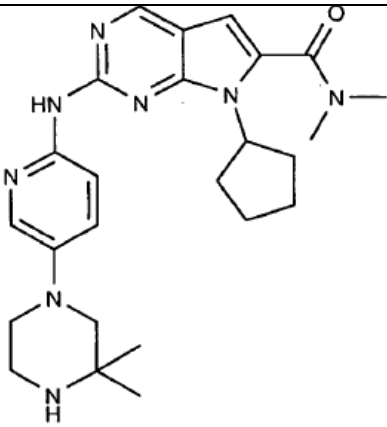
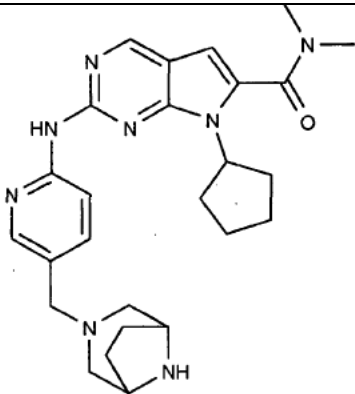
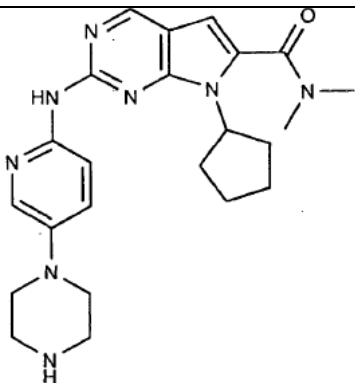
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 66
	Ejemplo de referencia 67
	Ejemplo de referencia 68

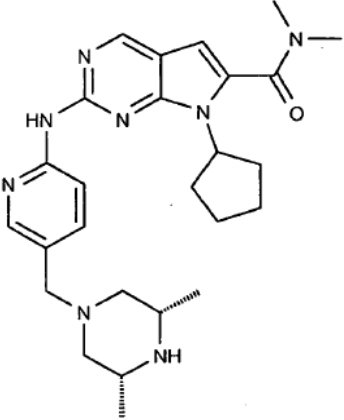
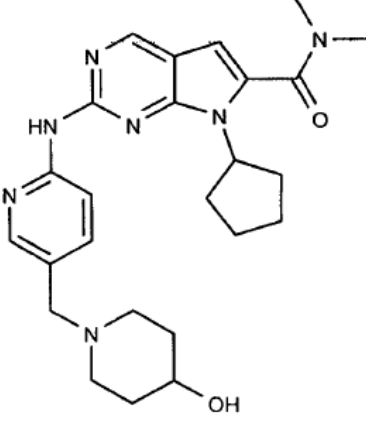
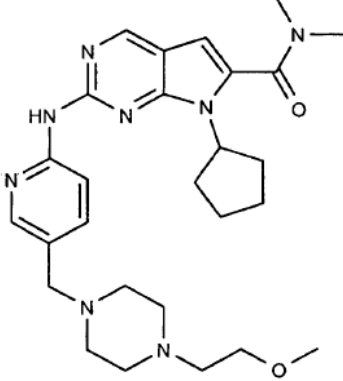
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 69
	Ejemplo de referencia 70
	Ejemplo de referencia 71

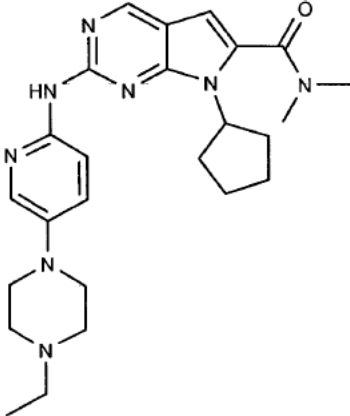
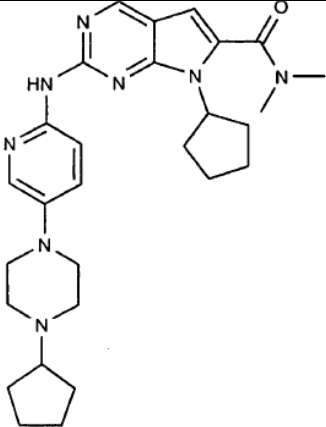
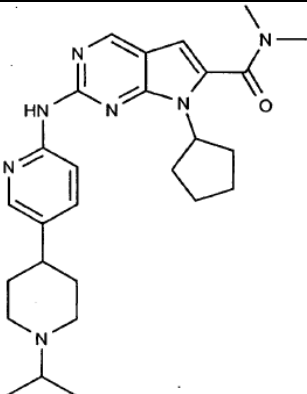
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 72
	Ejemplo de referencia 73
	Referencia 74

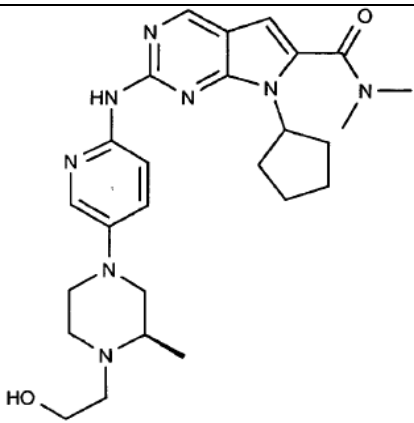
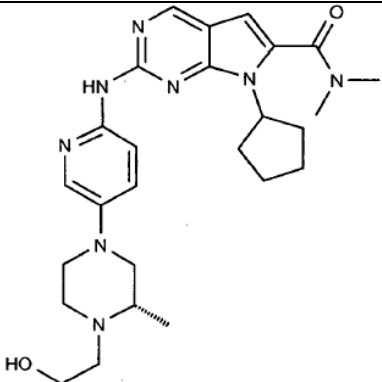
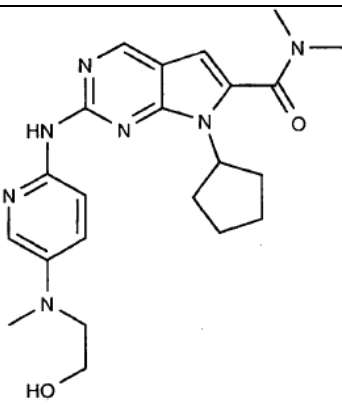
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 75
	Ejemplo de referencia 76
	Ejemplo de referencia 77

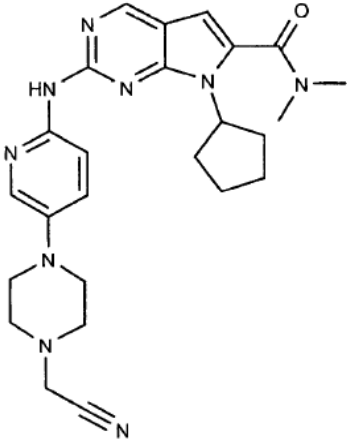
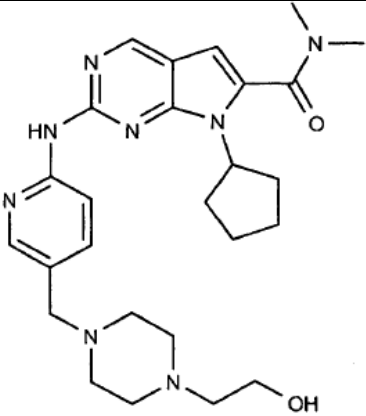
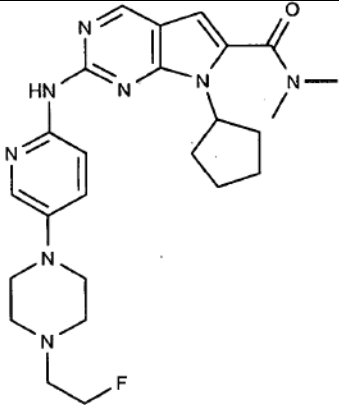
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 78
	Ejemplo de referencia 79
	Ejemplo de referencia 80

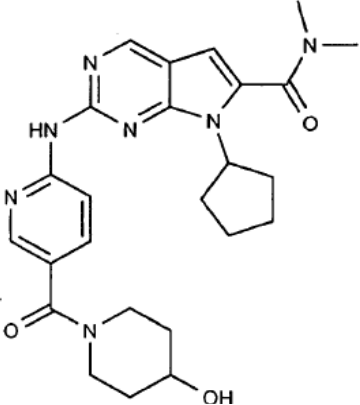
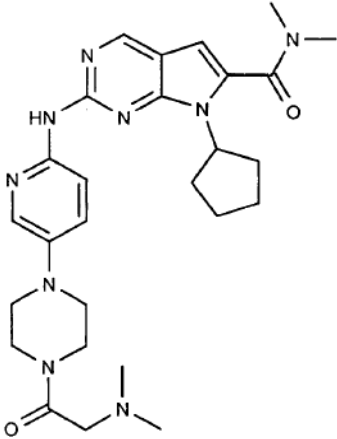
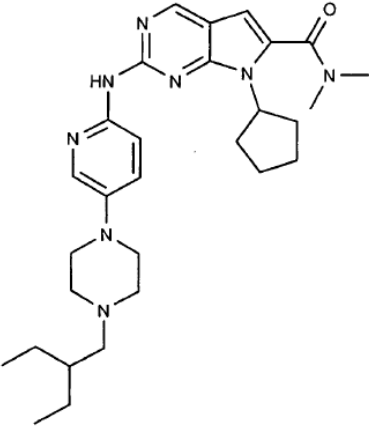
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 81
	Ejemplo de referencia 82
	Ejemplo de referencia 83

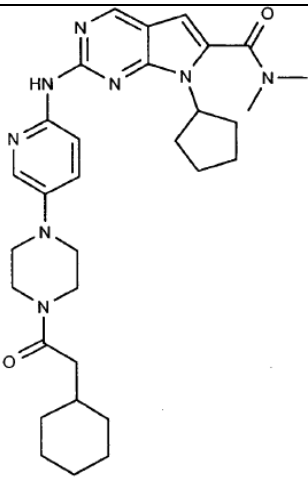
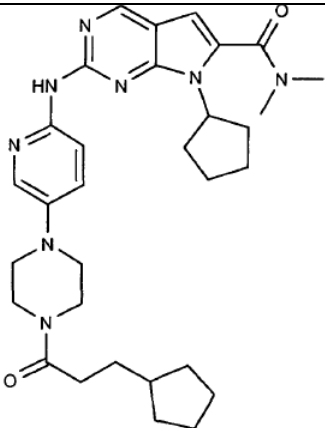
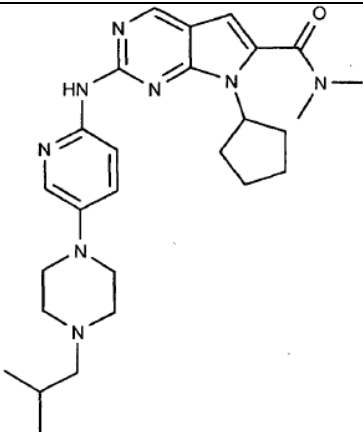
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 84
	Ejemplo de referencia 85
	Ejemplo de referencia 86

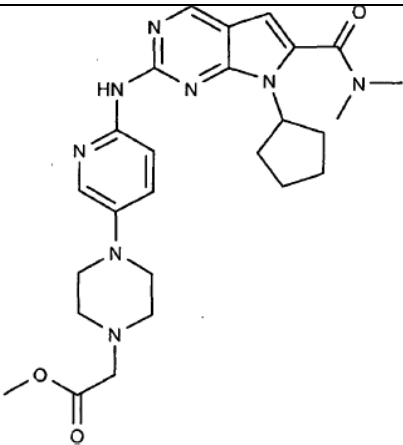
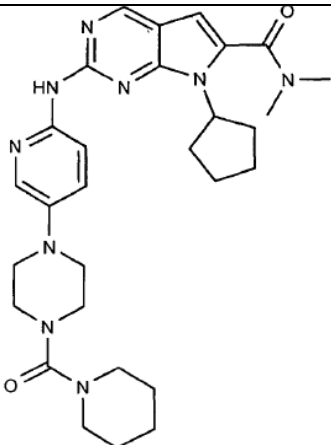
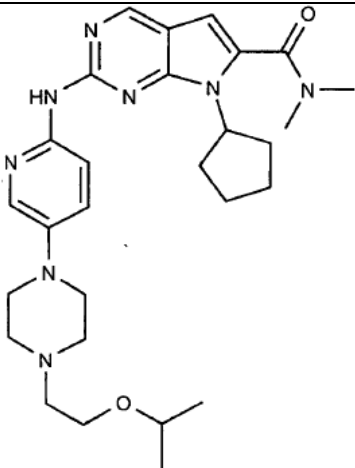
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 87
	Ejemplo de referencia 88
	Ejemplo de referencia 89

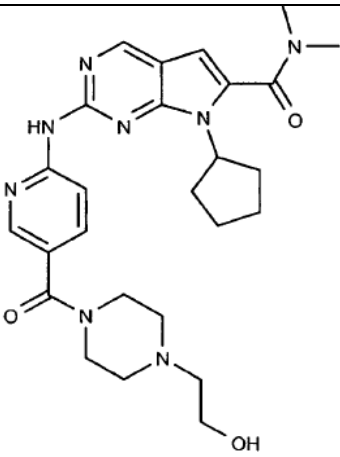
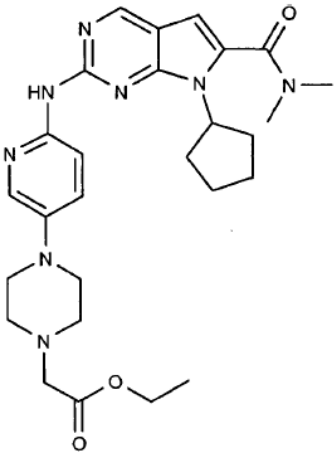
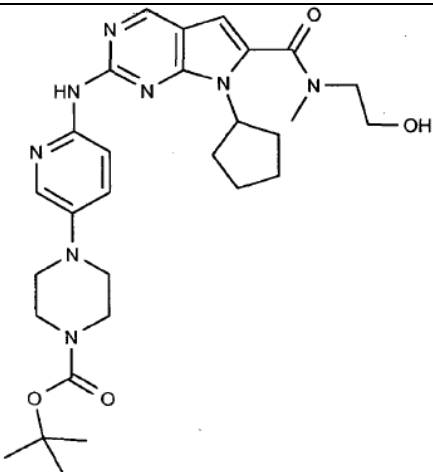
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 90
	Ejemplo de referencia 91
	Ejemplo de referencia 92

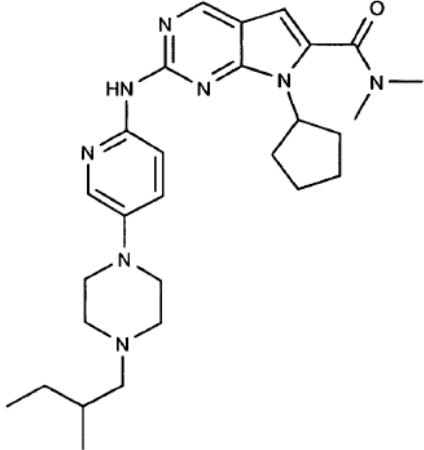
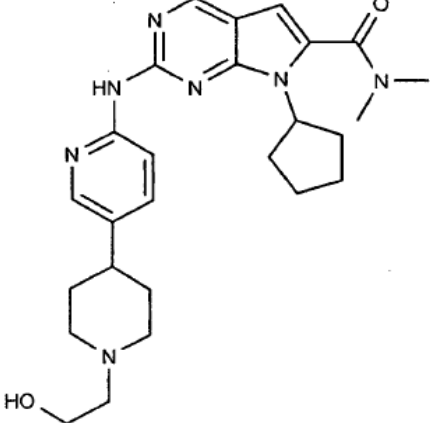
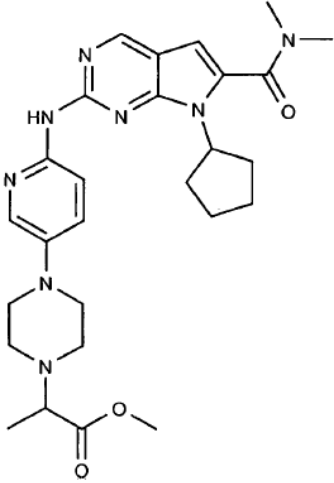
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 93
	Ejemplo de referencia 94
	Ejemplo de referencia 95

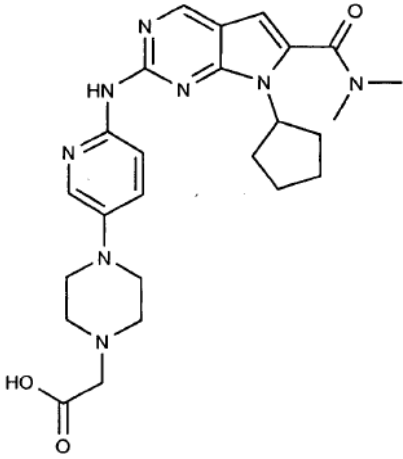
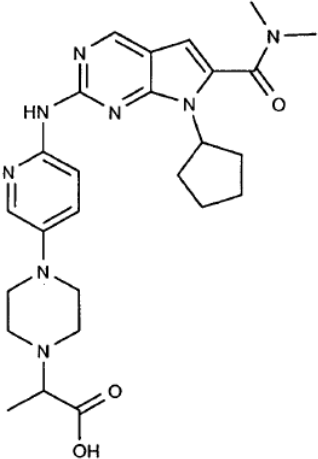
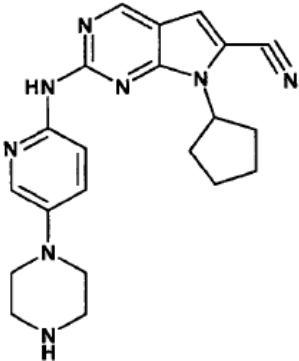
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 96
	Ejemplo de referencia 97
	Ejemplo de referencia 98

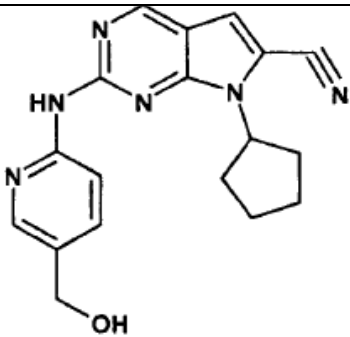
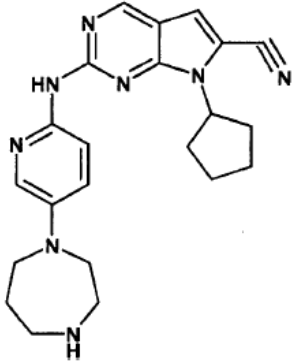
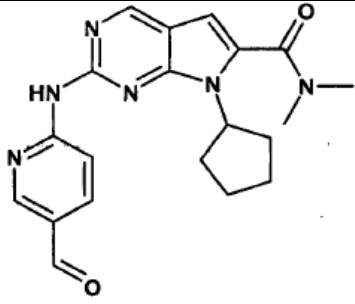
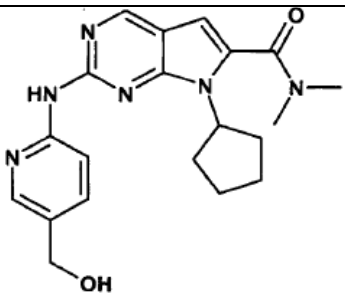
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 99
	Ejemplo de referencia 100
	Ejemplo de referencia 101

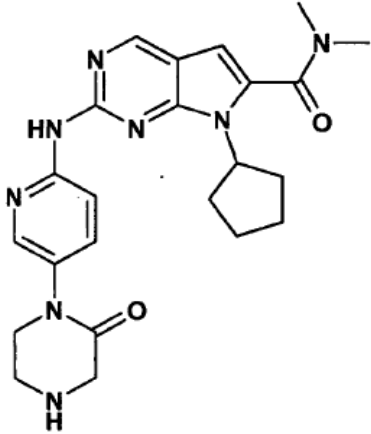
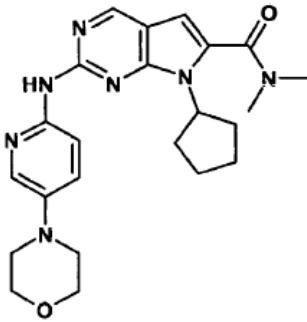
(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 102
	Ejemplo de referencia 103
	Ejemplo de referencia 104

(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 105
	Ejemplo de referencia 106
	Ejemplo de referencia 107
	Ejemplo de referencia 108

(continuación)

Compuesto	Número del Ejemplo
	Ejemplo de referencia 109
	Ejemplo de referencia 110

Actividad biológica

5 Ensayo de Actividad Enzimática CDK4/ciclina D1

Un ensayo de punto final de microtitulación de 384 pozos Lance TR-FRET (transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo) se utilizó para las mediciones de la actividad quinasa CDK4/ciclina D1. El mismo ensayo se utilizó para la determinación de IC₅₀ de los inhibidores de moléculas pequeñas. En general, las reacciones de quinasa se llevaron a cabo en volúmenes de 30 µl en la solución de reacción que contiene lo siguiente: 2 µl del compuesto (en DMSO al 20%), 18 µL de CDK4/ciclina D1 en Solución reguladora de Ensayo (HEPES 50 mM, pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, 0,05% de BSA, 0,02% de Tween-20), 10 µL de la mezcla de pRb152 y ATP. La mezcla de reacción final contiene el compuesto (inhibidor) con la concentración que varía de 0.005 - 10 µM, 2% de DMSO, CDK4/ciclina D1 0.3 nM, pRb152 175 nM, y ATP 3 µM (Amersham Pharmacia, Cat No. 27-2056- 01). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas OptiPlates blancas de fondo plano de 384 pozos (Perkin Elmer, Cat. No. 6007290) durante 60 min y después se inactivaron mediante la adición de 10 µl de EDTA 120 mM. Las señales fueron capturadas por la adición de 40 µl de la solución de detección que contiene lo siguiente: solución reguladora de detección (HEPES 50 mM, pH 7.5, EDTA 30 mM, 0,1% de Triton X-100, 0,05% de BSA), 70 ng/ml de anti-fosfo-pRb (S780) (Tecnología de Señalización Celular, Cat. No. 9307S), Lance anti-IgG Eu-W1024-conejo 1 nM (Perkin Elmer, Cat. No. AD0082), y SureLight™ alofococianina-estreptavidina 20 nM (Perkin Elmer, Cat. No. CR130-100). Las soluciones resultantes se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas antes de leer en el Evison Multilabel Reader (Perkin Elmer, Envision 2102-0010). Nota: IC₅₀ <0.005 nM o IC₅₀ > 10 µM indica que la verdadera IC₅₀ está fuera del rango de detección.

La proteína recombinante D1 CDK4/ciclina utilizada en el ensayo de actividad enzimática fue preparado por la coexpresión de pDEST10-CDK4 (His₆ N-terminal) y los virus pFastBacDual-GST-hCyclinD1 en las células Sf21. La proteína sobreexpresada se purificó por afinidad Ni-NTA disminuida a > 80% de pureza por dimensionamiento de HPLC.

Ensayo de actividad enzimática CDK1 / ciclina B

Un ensayo de punto final de microtitulación de 384 pozos IMAP-FP™ (Molecular Devices Trade Mark Technology) se utilizó para medir la actividad de CDK1/ciclina B quinasa.

El mismo ensayo se utilizó para la determinación de IC₅₀ de los inhibidores de moléculas pequeñas. En general, las reacciones de quinasa se llevaron a cabo en volúmenes de 20 µl en la solución de reacción, que se compone de 2 µl del compuesto (en 20% de DMSO), 8 µl de CDK1/ciclina B en la 1x Solución Reguladora de Reacción (Molecular Devices, Cat. No. R8139), 10 µl de mezcla de sustrato de péptido Tamra histona-H1 (Molecular Devices, Cat. No. R7384) y ATP (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01) en la 1x Solución Reguladora de Reacción con DTT 1 mM adicionado recientemente. La mezcla de reacción final contiene el compuesto (inhibidor) con la concentración que varía desde 0.005 - 10 µM, 2% de DMSO, CDK1/ciclina B 0.25 nM, péptido Tamra histona-H1 100 nM y ATP 20 mM.

Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas Costar de fondo plano negras de 384 pozos (Corning, Cat. No. 3710) durante 120 min después se inactivó mediante la adición de 60 µl de 1x Solución Reguladora de Enlace Progresiva A diluida 400 veces (Molecular Devices, Cat. No. R8139). Las señales de polarización fluorescentes se leyeron en el Evision Multilabel Reader (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente. Nota: IC₅₀ < 0.005 nM o IC₅₀ > 10 µM indica el IC₅₀ verdadero está fuera del rango de detección.

Ensayo de actividad enzimática CDK2/ciclina A

El ensayo se realizó bajo condiciones idénticas a las de CDK1/ciclina B, excepto que se reemplazó CDK1/ciclina B 0.25 nM con CDK2/ciclina A 0.3 nM. Los resultados de los ensayos se resumen en la tabla 2.

TABLA 2

Ejemplo No.	CDK4 (µM)	CDK1 (µM)	CDK2 (µM)	MS (MH+)
Ejemplo de referencia 1	*	>15	>15	351.1
74	***	>15	>15	435.3
Ejemplo de referencia 78	***	>15	>15	463.3
Ejemplo de referencia 86	**	>15	>15	481.3
Ejemplo de referencia 26	**	>15	>15	479.3
Ejemplo de referencia 14	**	>15	>15	493.3
Ejemplo de referencia 95	**	>15	>15	521.3
Ejemplo de referencia 33	**	>15	>15	523.4
Ejemplo de referencia 57	**	>15	>15	493.3
Ejemplo de referencia 56	**	>15	>15	493.3
Ejemplo de referencia 71	**	>15	>15	507.3
Ejemplo de referencia 21	***	>15	>15	493.3
Ejemplo de referencia 44	**	>15	>15	509.3
Ejemplo de referencia 46	**	>15	>15	509.3
Ejemplo de referencia 29	**	15	>15	509.3

(continuación)

Ejemplo No.	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
Ejemplo de referencia 79	**	>15	>15	503.3
Ejemplo de referencia 63	***	>15	>15	477.3
Ejemplo de referencia 36	**	>15	>15	493.4
Ejemplo de referencia 101	*	>15	>15	521.4
Ejemplo de referencia 103	**	>15	>15	507.3
Ejemplo de referencia 69	**	>15	>15	531.4
Ejemplo de referencia 92	***	>15	>15	491.3
Ejemplo de referencia 99	**	>15	>15	505.3
Ejemplo de referencia 90	**	>15	>15	519.4
Ejemplo de referencia 68	***	>15	>15	519.4
Ejemplo de referencia 25	**	>15	>15	517.3
Ejemplo de referencia 10	**	>15	>15	492.4
Ejemplo de referencia 84	**	>15	>15	474.3
Ejemplo de referencia 9	**	>15	>15	488.3
Ejemplo de referencia 7	**	>15	>15	477.3
Ejemplo de referencia 27	**	>15	>15	503.3
Ejemplo de referencia 23	**	>15	>15	545.3
Ejemplo de referencia 90	**	>15	>15	559.4
Ejemplo de referencia 91	**	>15	>15	559.4
Ejemplo de referencia 12	**	>15	>15	492.3
Ejemplo de referencia 88	***	>15	>15	520.5
Ejemplo de referencia 22	**	>15	>15	532.3
Ejemplo de referencia 94	**	>15	>15	546.3
Ejemplo de referencia 38	**	>15	>15	548.3
Ejemplo de referencia 30	*	>15	>15	549.3
Ejemplo de referencia 31	*	>15	>15	549.3
Ejemplo de referencia 19	***	>15	>15	448.3

(continuación)

Ejemplo No.	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
Ejemplo de referencia 16	***	>15	>15	449.3
Ejemplo de referencia 81	**	>15	>15	493.3
Ejemplo de referencia 17	**	>15	>15	449.3
Ejemplo de referencia 82	**	>15	>15	493.3
Ejemplo de referencia 72	**	>15	>15	463.3
Ejemplo de referencia 24	**	>15	>15	463.3
Ejemplo de referencia 4	**	>15	>15	449.2
Ejemplo de referencia 8	**	14	8	449.3
Ejemplo de referencia 13	**	>15	>15	435.3
Ejemplo de referencia 39	**	>15	>15	436.3
Ejemplo de referencia 32	**	>15	>15	422.5
Ejemplo de referencia 59	**	>15	>15	423.4
Ejemplo de referencia 83	*	>15	>15	424.2
Ejemplo de referencia 10A	**	12	14	436.3
Ejemplo de referencia 34	*	>15	>15	527.4
Ejemplo de referencia 42	**	>15	>15	449.3
Ejemplo de referencia 43	**	>15	>15	463.6
Ejemplo de referencia 54	**	>15	>15	463.3
Ejemplo de referencia 55	**	>15	>15	463.4
Ejemplo de referencia 60	*	>15	>15	477.4
Ejemplo de referencia 61	*	>15	>15	491.5
Ejemplo de referencia 62	**	>15	>15	491.4
Ejemplo de referencia 65	**	>15	>15	506.4
Ejemplo de referencia 73	**	>15	>15	475.6
Ejemplo de referencia 75	**	>15	>15	477.2
Ejemplo de referencia 76	**	>15	>15	464.4
Ejemplo de referencia 77	**	>15	>15	507.5

(continuación)

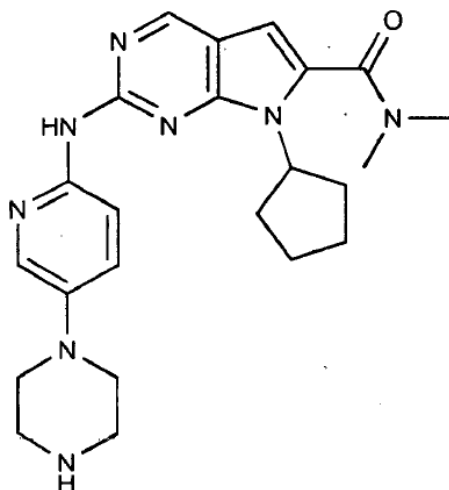
Ejemplo No.	CDK4 (μ M)	CDK1 (μ M)	CDK2 (μ M)	MS (MH+)
Ejemplo de referencia 85	**	>15	>15	493.4
Ejemplo de referencia 66	**	>15	>15	438.3
Ejemplo de referencia 3	**	>15	>15	477.3
Ejemplo de referencia 53	**	>15	>15	491.3
Ejemplo de referencia 49	**	>15	>15	463.3
Ejemplo de referencia 96	**	>15	>15	507.3
Ejemplo de referencia 50	**	>15	>15	505.5
Ejemplo de referencia 87	**	13	>15	478.3
Ejemplo de referencia 41	***	14.8	4.7	451.3
Ejemplo de referencia 6	***	>15	>15	477.3
Ejemplo de referencia 20	**	>15	>15	450.3
Ejemplo de referencia 35	**	4.7	2.9	478.3
Ejemplo de referencia 52	**	>15	>15	434.3
Ejemplo de referencia 80	**	>15	>15	476.3
Ejemplo de referencia 100	**	>15	>15	478.3
Ejemplo de referencia 45	*	>15	20	536.3
Ejemplo de referencia 67	**	>15	>15	436.3
Ejemplo de referencia 70	**	>15	>15	478.3
Ejemplo de referencia 37	**	>15	>15	480.3
Ejemplo de referencia 48	*	>15	>15	436.3
Ejemplo de referencia 15	*	>15	>15	480.6
Ejemplo de referencia 40	*	>15	>15	395.3
Ejemplo de referencia 47	***	2.6	8.3	431.3
Ejemplo de referencia 58	**	>15	>15	421.2
Ejemplo de referencia 51	**	>15	>15	463.4
Ejemplo de referencia 11	***	1.3	3.5	431.2
Ejemplo de referencia 18	***	1.1	2.8	445.2

(continuación)

Ejemplo No.	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
Ejemplo de referencia 109	*	>15	>15	448.5
Ejemplo de referencia 110	*	>15	>15	436.1
Clave Mayor del 0.1, y menor que o igual a 1.0 = * Mayor del 0.01, y menor que o igual a 0.1 = ** Mayor del 0.001, y menor que o igual a 0.01 = ***				

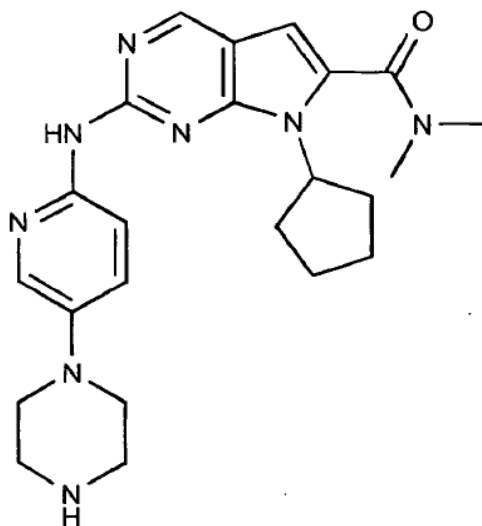
REIVINDICACIONES

1. El compuesto que es la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico que tiene la siguiente fórmula



5 o una sal de esta farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico que tiene la siguiente fórmula



10 3. Un compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizar como un medicamento.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Una combinación que comprende un compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, junto con otro agente.

15 6. Un compuesto o una sal de esta farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento del cáncer.

7. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, y melanoma.
8. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es sarcoma, leucemia, glioma, melanoma familiar o melanoma.
- 5 9. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es un carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata, o piel; un tumor hematopoyético de linaje linfoide; un tumor hematopoyético de linaje mielóide; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.
- 10 10. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el tumor hematopoyético de linaje linfoide es la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de célula B, linfoma de célula T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett.
- 15 11. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de células escamosas y carcinoma pulmonar de célula no-pequeña.
12. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el tumor del sistema nervioso central o periférico es astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma.
- 20 13. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es carcinoma pulmonar de célula pequeña, carcinoma pulmonar de célula no-pequeña, cáncer de páncreas, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células del manto y de célula T-ALL.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, para utilizar como un medicamento.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 16. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, junto con otro agente.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, para utilizar en el tratamiento del cáncer.