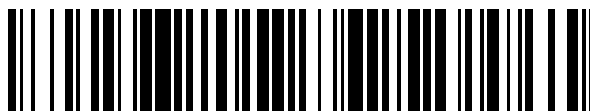


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 414**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2012 E 12761655 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2729466**

54 Título: **Novedosos derivados de pirrolo pirimidina**

30 Prioridad:

08.07.2011 US 201161505560 P

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

16.10.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HENG, RICHARD;
HOEGENAUER, ELIZABETH KATE;
KOCH, GUIDO;
PULZ, ROBERT ALEXANDER;
VULPETTI, ANNA y
WAECHLI, RUDOLF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 414 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

Novedosos derivados de pirrolo pirimidina

La presente invención describe nuevos derivados de pirrolo pirimidina que son buenos candidatos farmacéuticos.

5 Los compuestos de la presente invención pueden exhibir generalmente una inhibición selectiva de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

Antecedentes de la invención

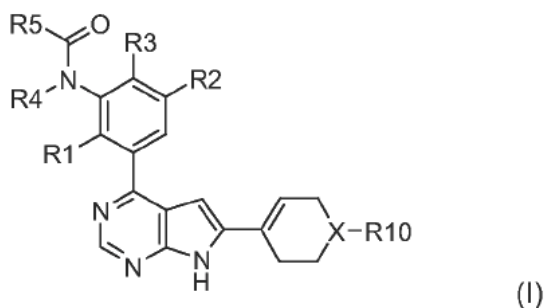
10 El papel esencial de la Btk en la enfermedad autoinmune es subrayado por las observaciones de que los ratones deficientes en Btk están protegidos en modelos preclínicos estándar para la artritis reumatoide (Jansson and Holmdahl, 1993), lupus eritematoso sistémico (Steinberg, B.J. et al., J. Clin. Invest. 70, 587-597. 1982), así como las enfermedades alérgicas y la anafilaxia (Hata, D. et al., J. Exp. Med. 187, 1235-1247. 1998). Además, muchos tipos de cáncer y linfomas expresan Btk y parecen ser dependientes de la función Btk (Davis, R.E. et al., Nature, 463, 88-92, 2010).

15 Fatih M. Uckun et al., En Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 20, No. 11, pp 1447/70 (2010) describen el Inhibidor de Tirosina Quinasa de Bruton (BTK) como un objetivo molecular en el tratamiento de leucemias y linfomas, así como trastornos inflamatorios y autoinmunidad. Uckun et al. divulgan además unos compuestos de moléculas pequeñas estructuralmente remotos, que tienen eficacia inhibidora de BTK

20 Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil en el tratamiento de trastornos inmunes tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades alérgicas, anafilaxia y condiciones inflamatorias. Por otra parte, la inhibición de Btk puede ser útil en el tratamiento de cánceres de origen hematopoyético incluyendo leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide, linfoma no Hodgkin y otros linfomas de células B.

25 Los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto ser potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio rango de trastornos, enfermedades o trastornos particularmente relacionados con la Btk, y pueden, por ejemplo ser útil en el tratamiento de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplantes, o por ejemplo, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos.

Más particularmente, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



en donde,

30 R1 es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R2 es hidrógeno o halógeno;

R3 es hidrógeno o halógeno;

R4 es hidrógeno,

35 R5 es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; SF₅; NR₆R₇; hidroxilo; C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alquenoilo; C₁-C₆ alquil carbonilo; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, o C₁-C₆ alcoxi; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; o

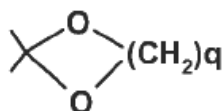
R5 es un sistema de anillo heterociclilo o heteroarilo mono- o bicíclico de 4 - 14 miembros N, S y O estando ese anillo opcionalmente sustituido por halógeno; hidroxil; C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxil o halógeno; o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o halógeno;

- 5 o R4 y R5 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo piperidona, que comprende opcionalmente un anillo de fenilo fusionado, estando cualquier tal anillo opcionalmente sustituido por C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, o C₃-C₆ cicloalquilo, cada uno de los cuales miembros de sustitución puede ser opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxil;

R6 y R7 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

- 10 o R6 y R7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azacicloalcano saturado de 4 - 8 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o C₁-C₆ alquilo;

X es O, S(O)_n en donde n es 0, 1 o 2, o



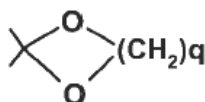
en donde q es 2 o 3, y R10 está ausente;

o X es CH o N; y R10 es hidrógeno, hidroxil, -NR6R7, -CO-R11, -S(O)_p-R12 en donde p es 1 o 2,

- 15 R 11 es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxil, ciano, halógeno, carboxil o C₁-C₆ alcoxi carboniloxil; o NR6R7; y

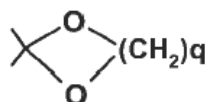
R12 es C₁-C₆ alquilo o NR6R7.

- 20 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 es hidrógeno, R5 es fenilo sustituido por halógeno; C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxil; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; X es O, S(O)_n en donde n es 0, 1 o 2, o



en donde q es 2 o 3, y R10 está ausente; y las variables restantes son como se definió anteriormente.

- 25 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxil; X es O, S(O)_n



- 30 en donde n es 0, 1 o 2, o en donde q es 2 o 3, y R10 está ausente; y las variables restantes son como se definió anteriormente.

- 35 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 es hidrógeno, R5 es fenilo sustituido por halógeno; C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxil; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; X representa O y R10 está ausente; o X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definió anteriormente.

- 5 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 es hidrógeno; R5 es fenilo sustituido por C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; X representa N, R10 es hidrógeno o -CO-R11, R11 representa NR6R7 en donde R6 y R7 son independientemente hidrógeno o metilo; y las variables restantes son como se definió anteriormente.
- 10 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 es hidrógeno, R5 es azetidina opcionalmente sustituida por C₁-C₆ alcoxi, X representa N, y R10 es hidrógeno o -COR11, y las variables restantes son como se definió anteriormente.
- 15 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definió anteriormente.
- 20 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo en la posición 6 de dicho anillo isoquinolina, X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definió anteriormente.
- 25 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, X representa O, y las variables restantes son como se definió anteriormente.
- 30 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo en la posición 6 de dicho anillo isoquinolina, X representa O, y las variables restantes son como se definió anteriormente.
- 35 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente uno de otro seleccionados de hidrógeno y halógeno, R4 es hidrógeno, R5 es fenilo sustituido una o más veces por halógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, X representa O o S, y R10 está ausente.
- 40 En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R1 es metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente uno de otro seleccionados de hidrógeno y halógeno, R4 es hidrógeno, R5 es fenilo sustituido una o más veces por halógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, X representa N, R10 es hidrógeno o -CO-R11, y R11 es NR6R7 en donde R6 y R7 son independientemente seleccionados de C₁-C₆-alquilo.
- 45 Con respecto a un compuesto de fórmula (I) los siguientes significados representan realizaciones adicionales de la invención independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o en cualquier subcombinación de los mismos:
1. R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
 2. R1 es metilo o hidroximetilo;
 3. R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro;
 - 50 4. R1 es metilo o hidroximetilo y R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro;
 5. R4 es hidrógeno;

6. R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxio;
7. R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxio en la posición 6 del anillo 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 8. R5 es fenilo opcionalmente sustituido por -NR6R7, halógeno; C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxio;
9. R5 es fenilo sustituido por -NR6R7, halógeno, C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxio;
- 10 10. R5 es fenilo sustituido por halógeno, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por fluoro o hidroxio;
11. R5 es un heterociclo monocíclico de 4-, 5-, 6-, o 7- miembros, o un heterociclo bicíclico de a 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, o 12- miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O estando ese anillo opcionalmente sustituido por halógeno; hidroxio; C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxio o halógeno; o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxio o halógeno;
- 15 12. R5 es un heterociclo monocíclico de 4-, 5-, 6-, o 7- miembros que comprende 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O estando ese anillo opcionalmente sustituido por halógeno; hidroxio; C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxio o halógeno; o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxio o halógeno;
13. R5 es azetidina sustituida por C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alquilo;
14. X es O y R10 está ausente o es N y R10 es H o CO-R11;
- 20 15. X es O y R10 está ausente o es N y R10 es CO-R11;
16. X es O y R10 está ausente;
17. X es N y R10 es CO-R11;
18. R11 es NR6R7 y R6 y R7 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;
19. R11 es NR6R7 y R6 y R7 son independientemente seleccionados de C₁-C₆ alquilo;
- 25 20. R11 es NR6R7 y R6 y R7 son independientemente seleccionados de C₁-C₃ alquilo;
21. R11 es NR6R7 y R6 y R7 son metilo.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.

- 30 En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por Btk.

- En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es seleccionado de dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-fluoro-ciclopropil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenil}-7H-pirrolol[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-isopropil-metil-amino]-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, {3-[6-(1-dimetilcarabmoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 3-Metil-1 H-indole-6-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(2-hidroxio-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-(4-piperidin-1-il-benzoilamino)-fenil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-(isopropenil-benzoilamino)-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-(4-isopropoxi-benzoilamino)-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-pentafluorotio-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(2-metoxio-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-metoxi-1-metiletil)-benzoilamino]-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, {3-[6-(1-dimetil-carbamoyl-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-amida del ácido 1-Metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Dimetilamino-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Acetil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{4-Fluoro-3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida, N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil]-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]-benzamida, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, 4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-2-metil-3-[6-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-benzamida, 2-(4-{4-[3-(4-ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil éster del ácido acético, 4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-3-[6-(1-(2-hidroxi-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)benzamida, N-(3-[6-(1-(2-Ciano-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil)-4-ciclopropil-benzamida, N-(5-Fluoro-2-metil-3-[6-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida, 2-[4-(4-{5-fluoro-2-metil-3-[4-(pentafluoro-sulfanil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil éster del ácido acético, N-(5-Fluoro-3-[6-(1-(2-hidroxi-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida, tert-butil éster del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butilbenzoilamino)-2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, 4-tert-Butil-N-(3-[6-(1-(2-fluoro-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoilamino]-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-dimetilsulfamoyl-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]-benzamida, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-tert-Butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-Ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{2-Hidroximetil-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida, N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil)-4-dimetilamino-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-dimetilamino-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida, dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[(3-isopropoxiazetidin-1-carbonil)-amino]-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, {3-[6-(1-dimetilcarbamoyl-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-Fluoro-1,3-dihidro-isindol-2-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-{4-(5-Fluoro-2-metil-3-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)-azetidin-1-carbonil]-amino)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, {3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-amida del ácido 3-tert-Butoxi-azetidin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)-benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)-

benzamida, 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2- metil-fenil}-benzamida, y 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-dimetilamino-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- il]-2-metil-fenil}-benzamida.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se provea otra cosa, alquilo se refiere a unidades estructurales hidrocarburo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "alquenilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificada o no ramificada insaturada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. Comprende de 2 a 20 átomos de carbono A menos que se provea otra cosa, alquenilo se refiere a unidades estructurales que tienen de 2 a 16 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propenilo, iso-propenilo, n-butenilo, sec-butenilo, iso-butenilo, tert-butenilo, n-pentenilo, isopentenilo, neopentenilo, n-hexenilo, 3-metilhexenilo, 2,2-dimetilpentenilo, 2,3-dimetilpentenilo, n-heptenilo, n-octenilo, n-nonenilo, n-decenilo y similares.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo se define aquí anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente de 1-7, más preferiblemente aproximadamente de 1-4 carbonos.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo saturados o insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono. A menos que se provea otra cosa, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2,1.1]hexilo, biciclo[2.2,1]heptilo, biciclo[2.2,1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1] heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo y similares. Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "azacicloalcano" se refiere a grupos hidrocarburo saturados o insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono tal como se definen para "cicloalquilo", en donde un átomo de carbono es reemplazado por un átomo de nitrógeno. A menos que se provea otra cosa, azacicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburos aza cíclicos que tienen entre 2 y 9 átomos de carbono en el anillo y un átomo de nitrógeno o entre 2 y 7 átomos de carbono en el anillo y un átomo de nitrógeno. Grupos hidrocarburo aza monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, dihidroazepinilo y similares.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

35 Tal como se utiliza aquí, el término "heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" puede referirse a un anillo o sistema de anillo saturado o insaturado no aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, donde el N y S, opcionalmente también pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterocíclico puede incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen azetidina, tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

40 Tal como se utiliza aquí, el término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen aquí.

45 Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 miembros monocíclico o bicíclico o tricíclico, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, 5- o pirazolilo, 2-, 4-, o 5- tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

50 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático.

Ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizínico, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazínico, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridínico, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenanthridínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínico, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínico, 1-, 3-, o 5-1 H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4Himidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino[2,3-d]piridazínico, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínico, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapínico, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrolol[1,2-b][2]benzazapínico. Grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Tal como se utiliza aquí, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o adición básica de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, metanosulfónico ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular sales adecuadas incluyen amonio, potasio, sodio, calcio y sales de magnesio.

Bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable, cuando sea posible, el uso de medios no acuosos similares a éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetónitrilo. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002)

Cualquier fórmula dada aquí también tiene la intención de representar formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras

representadas por las fórmulas dadas aquí excepto en que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármacos o de tejidos sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando un reactivo marcados isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^2H o D) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo incrementada o requerimientos reducidos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, esto es, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) por procedimientos conocidos formadores de cocrystal. Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, cosublimación, co-fusión, o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (I) con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislar cocristales formados de ese modo. Formadores de cocrystal adecuados incluyen los descritos en la WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglomerantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, acelerar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando es administrada a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por Btk, o (ii) asociada con la actividad de Btk, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de Btk; o (2) reducir o inhibir la actividad de Btk; o (3) reducir o inhibir la expresión de Btk. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando es administrada a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectivo para al menos parcialmente, reducir o inhibir la actividad de Btk; o reducir o inhibir la expresión de Btk parcial o completamente.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

- 5 Tal como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.

- 10 Tal como se utiliza aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, por razones médicas o en la calidad de vida de tal tratamiento.

- 20 Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el", "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto.

- 25 Todos los métodos descritos aquí pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquier y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") provisto aquí pretende solamente ilustrar mejor la invención y no coloca una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma.

- 30 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente de forma racémica o enantioméricamente enriquecidas, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presente en forma cis-(Z) - o trans(E) - formulario.

- 35 de acuerdo con lo anterior, tal como se usa aquí un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas o sustancialmente isómeros geométricos puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualesquier mezclas resultantes de isómeros pueden separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 40 Cualesquier racematos resultantes de productos finales o intermediarios pueden resolverse en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica por lo tanto puede ser empleada para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

- 50 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención puede de forma inherente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solventes son las utilizados comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

55

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden de forma inherente o por el diseño formar polimorfos.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser constituidas en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser bien sea recubiertas con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y saborizables. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de aglomeración, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación y recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la rata para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica en particular serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, aspersiones para el sol y similares. Son particularmente adecuados así para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Tal como se usa aquí una aplicación tópica también puede ser pertinente a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión de aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros que contienen bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica puede ser preparada y almacenada de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. de acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo viales), paquetes tipo blíster y paquetes de bandas.

La invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de salinidad, etc.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades de modulación de Btk, por ejemplo, como se indica por pruebas in vitro e in vivo como se provee en las siguientes secciones, y son por lo tanto indicados para terapia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplantes; enfermedades en las que la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la organogénesis linfóide son anormales o indeseables; incluyendo la artritis reumatoide, la aparición sistémica artritis idiopática juvenil (SOJIA), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria crónica autoinmune, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, rechazo al trasplante mediada por anticuerpos (AMR), enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazo al trasplante hiperagudo, agudo y crónico mediado por células B; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, apoplejía, trastornos isquémicos, embolia pulmonar; cánceres de origen hematopoyético incluyendo, pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad Waldenström.

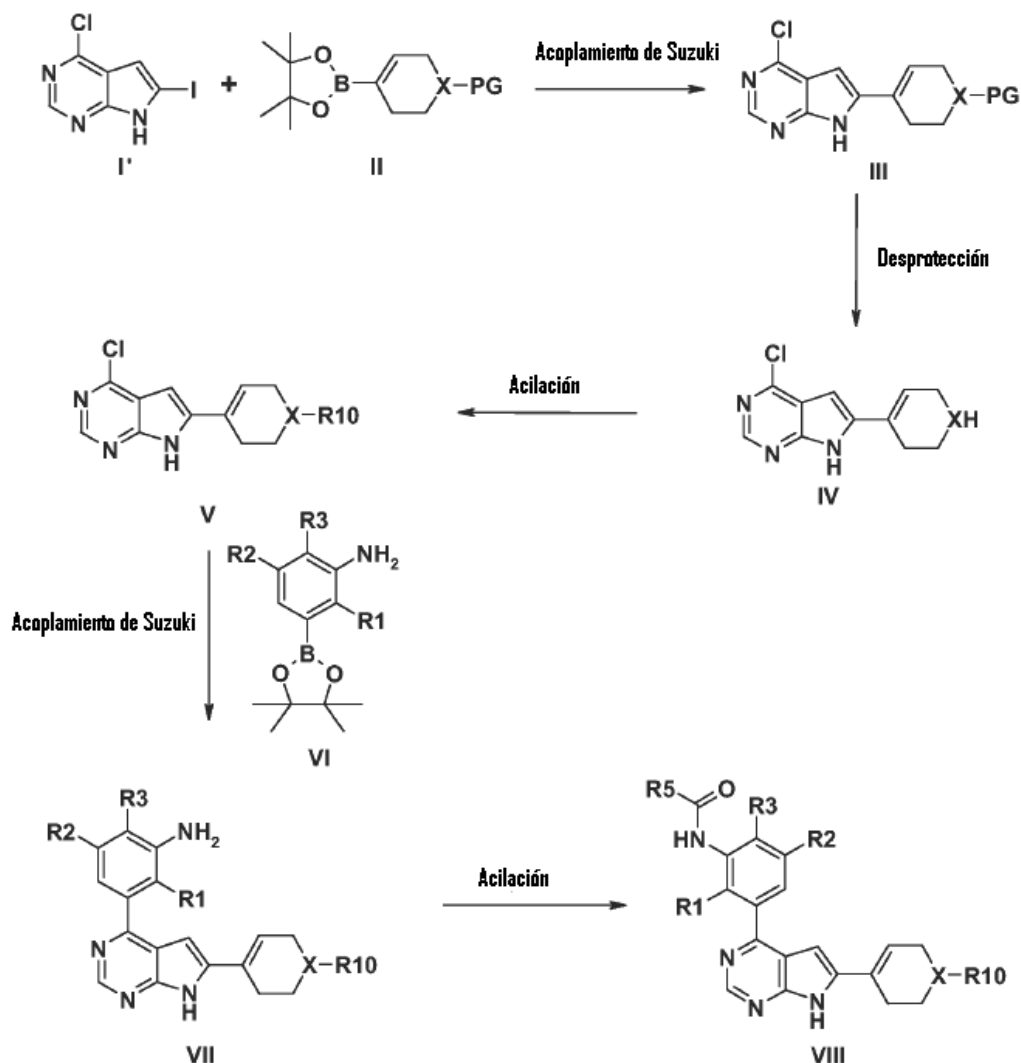
Así, como una realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en terapia. En una realización adicional, la terapia es seleccionada de una enfermedad que puede ser tratada mediante la inhibición de Btk. En otra realización, la enfermedad es seleccionada de la lista antes mencionada, de manera adecuada artritis reumatoide, aparición sistémica de artritis idiopática juvenil (SOJIA), pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, rechazo al trasplante mediado por anticuerpos (AMR), rechazo al trasplante hiperagudo, agudo y crónico mediado por células B; mieloma múltiple; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad Waldenström, de manera más adecuada artritis reumatoide, aparición sistémica artritis idiopática juvenil (SOJIA), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, urticaria

crónica autoinmune, dermatitis atópica, rinitis alérgica, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin.

Métodos de sintetizar pirrolo-pirimidinas

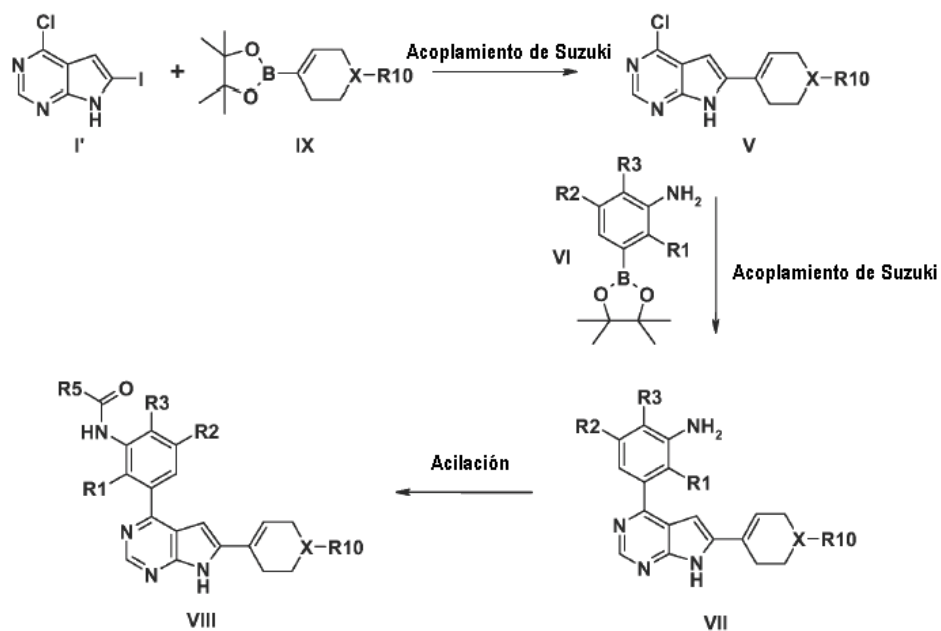
- 5 Agentes de la invención, esto es, compuestos de acuerdo con la definición de la fórmula (I), se pueden preparar mediante una secuencia de reacción (mostrada a continuación) que involucra el acoplamiento de Suzuki de un ésteres borónicos protegidas II con los correspondientes haluros de arilo I', que suministra convenientemente el intermediario III. La desprotección de III, por ejemplo, con ácido clorhídrico diluido en metanol o similar, y la acilación, por ejemplo, con un agente acetilante apropiado, por ejemplo anhídrido acético no sustituido o sustituido en la ausencia o presencia de un solvente, de IV es seguido por un acoplamiento de Suzuki adicional con éster borónico VI y acilación de VII (opcionalmente seguido de una etapa de desprotección), como se muestra en el
- 10 Esquema de Reacción 1 a continuación, en donde X denota N, y el grupo PG se refiere a un grupo protector tal como por ejemplo, tert-butiloxycarbonilo, por ejemplo, que puede ser eliminado fácilmente por ejemplo por ácido clorhídrico diluido en metanol o similares.

Esquema de reacción 1



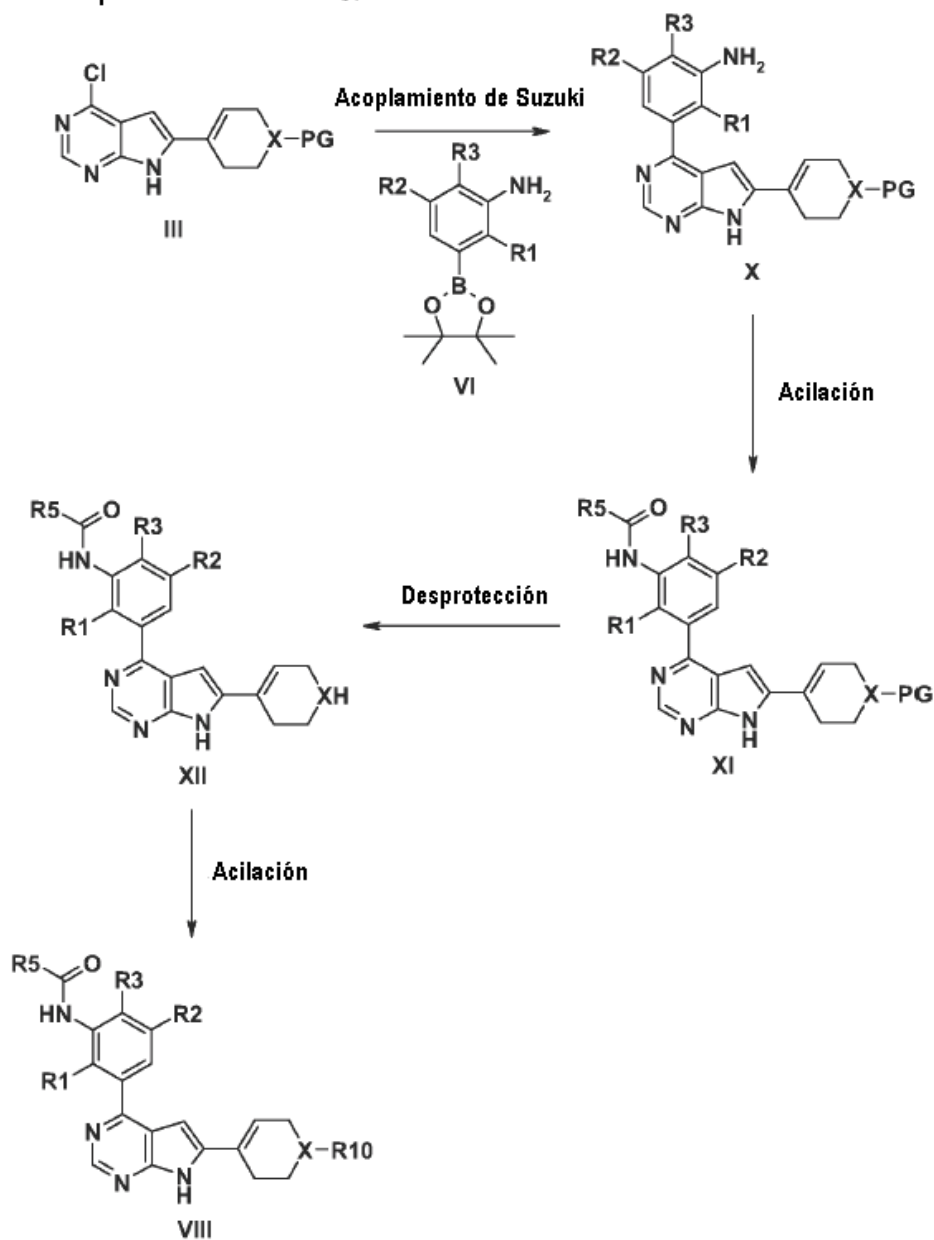
Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar por una secuencia de reacción que involucra el acoplamiento de Suzuki de ésteres borónicos IX con los correspondientes haluros de arilo I', seguido de un acoplamiento de Suzuki adicional de V con ésteres borónicos VI y una acilación de VII (seguido opcionalmente por una etapa de desprotección), como se muestra en el Esquema de Reacción 2 a continuación:

Esquema de reacción 2:



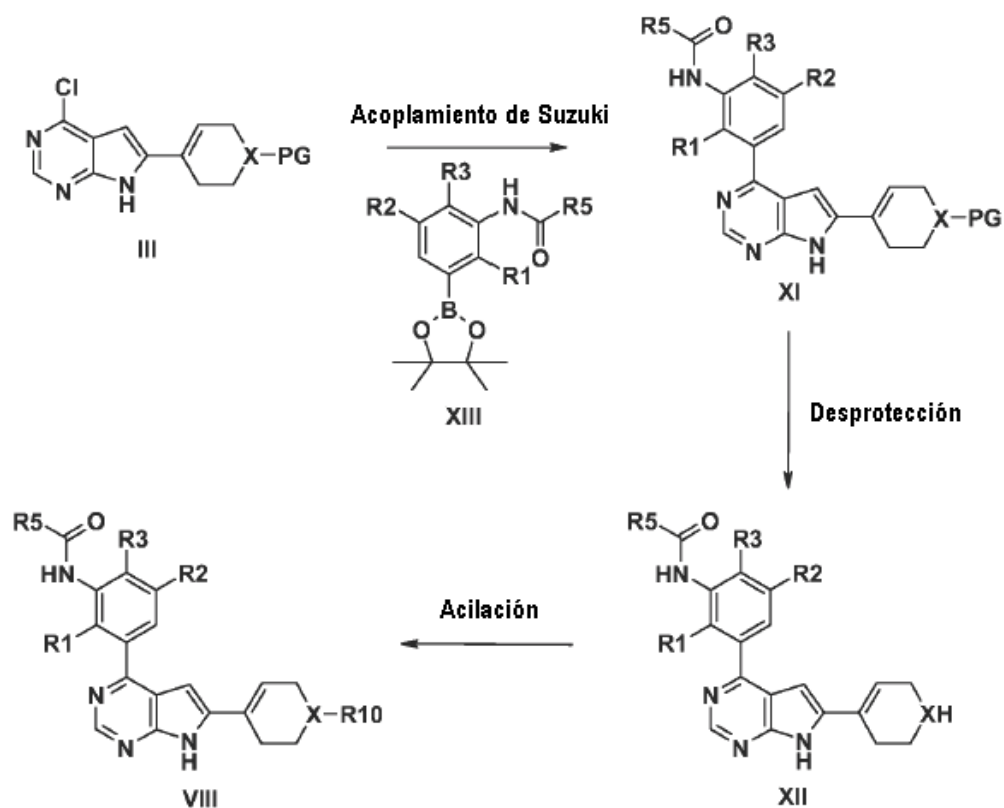
Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar por una secuencia de reacción que involucra el acoplamiento de Suzuki de ésteres borónicos VI con los haluros de arilo correspondientes III, la acilación del intermediario X, seguido por la desprotección de XI y acilación de XII (opcionalmente seguido de una etapa de desprotección), como se muestra en el Esquema de Reacción 3 a continuación, en donde X denota N, y el grupo PG se refiere a un grupo protector que se puede eliminar fácilmente, como por ejemplo, tert-butiloxycarbonilo.

Esquema de reacción 3:



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar por una secuencia de reacción que involucra el acoplamiento de Suzuki de ésteres borónicos XIII con los haluros de arilo correspondientes III, seguido por la desprotección del XI y acilación de XII (opcionalmente seguido de una etapa de desprotección), como se muestra en el Esquema de Reacción 4 a continuación, en donde X denota N, y el grupo PG se refiere a un grupo protector que puede eliminarse fácilmente, tal como por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo.

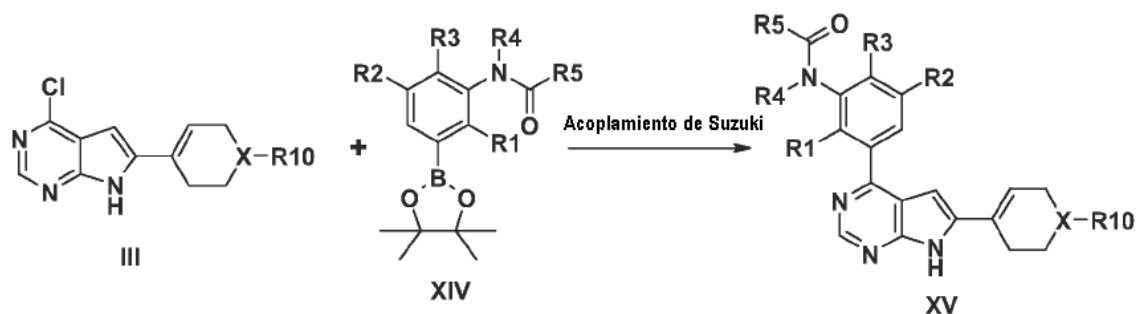
Esquema de reacción 4:



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar por un acoplamiento Suzuki de ésteres borónicos XIV con los haluros de arilo correspondientes III (opcionalmente seguido de una etapa de desprotección), como se muestra en el Esquema de Reacción 5 a continuación:

5

Esquema de reacción 5:



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar por reacción de formación de urea de anilinas VII (opcionalmente seguido de una etapa de desprotección), como se muestra en el Esquema de Reacción 6 a continuación:

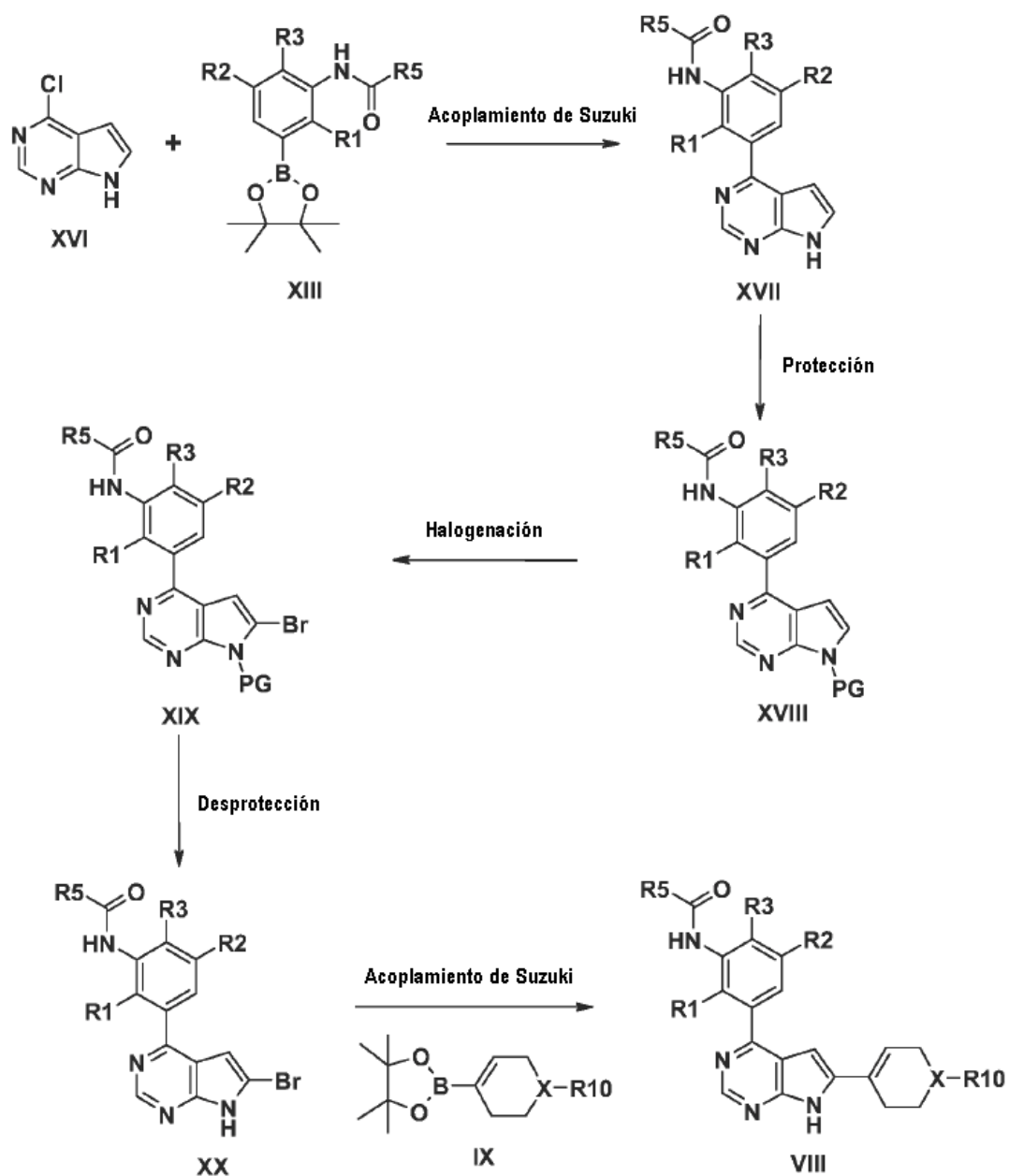
Esquema de reacción 6:



5

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por una secuencia de reacción que involucra el acoplamiento de Suzuki de ésteres borónicos XIII con los correspondientes haluros de arilo XVI. La protección de XVII es seguido por halogenación de XVII, la desprotección de XIX, y acoplamiento de Suzuki del haluro XX con el éster borónico IX (seguido opcionalmente de una etapa de desprotección), como se muestra en el Esquema de Reacción 7 más abajo, en donde el grupo PG se refiere a un grupo protector que puede ser eliminado fácilmente, tal como, por ejemplo, bencenosulfonilo.

Esquema de reacción 7:



Síntesis de los compuestos de la invención

Sección experimental

Abreviaturas:

AcOH Ácido acético

BOC tert-Butiloxycarbonilo

COMU: (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato

Cs₂CO₃ Carbonato de cesio

DCM: Diclorometano

DIPEA:	Etil-diisopropil-amina, base de Hünig, DIEA
DMA:	N,N-Dimetilacetamida
DMAP:	Dimetil-piridin-4-il-amina
DMF:	N,N-Dimetil formamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
EtOAc:	Etil éster del ácido acético
EtOH:	Etanol
HATU:	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofodfato
hrs:	Horas
LDA:	Diisopropilamida de litio
MeCN:	Acetonitrilo
MeOH:	Metanol
NaBH ₄ :	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NH ₄ OH:	Solución de hidrógeno en amoníaco al 25 %
Pd/C:	Paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃ :	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
TEA:	Trietilamina
TFA:	Ácido Trifluoro-acético
THF:	Tetrahidrofurano
rt:	Tiempo de retención
t.a	Temperatura ambiente
Xantphos:	4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno

5 Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker 600 MHz, un Bruker 500 MHz, o un Bruker MHz 400. Los picos significativos son tabulados en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio) y el número de protones. Los espectros de masas por ionización por electroaspersión (ESI) se registraron en un espectrómetro de masas Agilent Serie 1100. Los resultados de la espectrometría de masas son reportados como la relación de masa sobre carga.

Métodos de cromatografía de HPLC analítica detallada denominados en las preparaciones y ejemplos a continuación son delineados como sigue:

Método 1 de LC/MS preparativa:

10 El instrumento de cromatografía preparativa Waters equipado con un detector ZQ MS micromass y Waters X bridge C18-ODB (5 µm) columna 30x150mm. La detección de picos es informada a 210 nm de longitud de onda.

Solvente A: agua que contiene hidrógeno carbonato de amonio 1 mM

Solvente B: acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.04%.

Rata de flujo a 50 ml/minuto

Gradiente:	Tiempo	[minutos]	Solvente A [%]	Solvente B [%]
0	85	15		
1	85	15		
10	10	80		
11	0	100		
13.5	0	100		

Método 1 de LC/MS:

5 Instrumento Waters Acquity UPLC equipado con detector de arreglo de diodos, espectrómetro de masas Waters SQD Single Stage Quadrupole y columna 2,1x50 mm Waters Acquity HSS T3 (1.8 µm). La detección de picos es informada a longitud de onda de 210-315 nm en análisis completo.

Temperatura de la columna 50 C.

Solvente A: agua que contiene acetato de amonio al 0.05% y ácido fórmico al 0.05%.

Solvente B: acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.04%.

Rata de flujo a 1.2 ml/minuto

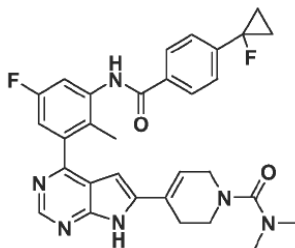
Gradiente:	Time	[minutos]	Solvente A	[%]	Solvente B	[%]
0	98	2				
1.40	2	98				
2,15	2	98				
2,19	98	2				
2.20	98	2				

10 Rango de masa: ESI +/-: 120 - 1200 m/z

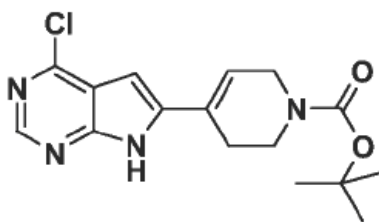
Todos los reactivos, materiales de partida e intermediarios utilizados en estos ejemplos están disponibles a partir de fuentes comerciales o se preparan fácilmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 1

15 Dimetil amida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-fluoro-ciclopropil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirroló[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-carboxílico



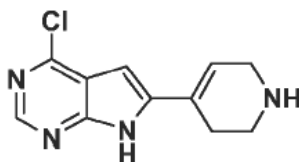
(1) tert-butil éster del ácido 4-(4-Cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 1



A una mezcla de 4-cloro-6-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2.6 g, 9.30 mmol) y diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (0.52 g, 0.74 mmol) en 1-propanol (120 ml) y solución de carbonato de sodio acuoso (2 M, 10.23 ml, 20.46 mmol), se agregó tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil [1,2,3] dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (3.02 g, 9.77 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de color marrón se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x) y se secó sobre sulfato de sodio, que se filtra y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (ciclohexano/EtOAc 1:1) para producir el compuesto intermediario 1 como un sólido beis. MS (ESI): 335 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.64 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

(2) 4-Cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Intermediario 2

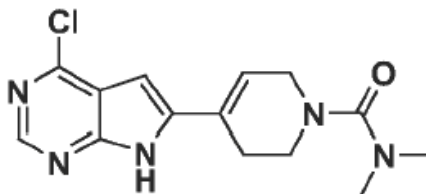


A una solución del compuesto intermediario 1 (2.60 g, 7.77 mmol) en 10 ml de DCM, se agregaron 30 ml de TFA/agua 95:5. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se basificó por adición de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (ciclohexano/EtOAc 1:1 a EtOAc) para dar el compuesto intermediario 2 como un sólido beis.

MS (ESI): 235 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.70 (br s, 2H), 8.56 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.55 (br s, 1 H), 3.80 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (m, 2H).

(3) 4-(4-Cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Intermediario 3

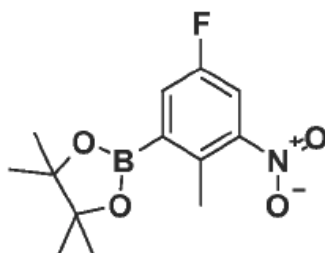


A una suspensión del Intermediario 2 amina (0.75 g, 3.20 mmol) en DCM (30 ml) y DIPEA (1.09 ml, 6.39 mmol), se agregó dimetilcarbamoilcloruro (0.52 g, 4.79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc a EtOAc/metanol/amoniaco 95:5:0.5) para producir el compuesto intermediario 3 como un sólido beis.

MS (ESI): 306 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.57 (m, 2H).

(4) 2-(Fluoro-2-metil-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolona

Intermediario 4

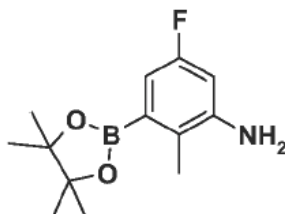


A una mezcla de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (5.0 g, 21.37 mmol) y bis(difenilfosfina) ferrocenodichloropaldio (II) (0.78 g, 1.06 mmol) en 200 ml de dioxano, se agregaron bis-(pinacolato)-diboro (8.14 g, 32.0 mmol) y acetato de potasio (7.34 g, 74.8 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de color marrón se diluyó con agua 200 ml y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (1x) y salmuera (2x) y se secó sobre sulfato de sodio, después se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (ciclohexano/EtOAc 9:1) para producir el compuesto intermediario 4 como un aceite amarillo.

MS (ESI): 281 [M]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

(5) 5-Fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina,

Intermediario 5

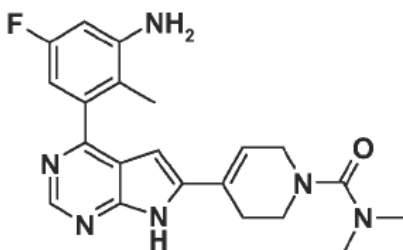


El nitro compuesto Intermediario 4 (12.4 g, 44.1 mmol) se disolvió en 300 ml de EtOAc y se agregó Pd/C al 10% (Pd) (4.0 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante 18 horas. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomáceas (Supelco) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc) para producir el compuesto intermediario 5 como un sólido beis.

MS (ESI): 252 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 6.52 (m, 2H), 5.11 (br s, 2NH), 2.19 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

(6) Dimetil amida del ácido 4-[4-(3-Amino-5-fluoro-2-metil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,

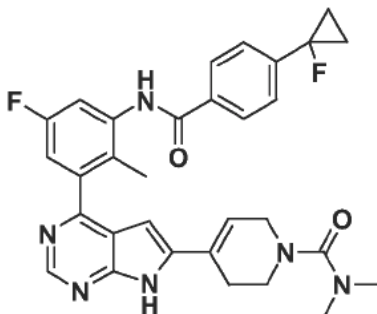
Intermediario 6



A una mezcla del cloro compuesto Intermediario 3 (3.94 g, 15.70 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paldio (II) (0.73 g, 1.04 mmol) en 1-propanol (150 ml) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 6.54 ml, 13.08 mmol), se agregó el compuesto de éster borónico Intermediario 5 (4.0 g, 13.08 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de color marrón se diluyó con agua 200 ml y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x) y se secó sobre sulfato de sodio, que se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc/metanol/amoniaco 98:2:0.2 a EtOAc/MeOH/NH₄OH 9:1:0.1) para dar el compuesto intermediario 6 como un sólido beis.

MS (ESI): 395 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.80 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 6.70 (m, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 6.48 (br s, 1 H), 6.38 (br s, 1 H), 4.05 (br s, 2H), 3.90 (br s, 2NH), 3.55 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

(7) dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-fluoro-ciclopropil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrólo[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



5

El anilino compuesto intermediario 6 (80 mg, 0.203 mmol), ácido 4-(1-fluoro-ciclopropilo)benzoico (para la preparación véase el documento WO 07/090752) (40 mg, 0.223 mmol) y COMU (130 mg, 0.304 mmol) se disolvieron en DIPEA (0.071 ml, 0.406 mmol) y DMA (1.0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La reacción se diluyó con 10 ml de EtOAc y se extrajo con agua mediante un extractor Hamilton. La capa de agua se extrajo con EtOAc (5x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purificó por un método 1 de LC/MS preparativa 1 para producir el compuesto del Ejemplo 1 como un sólido beis.

10

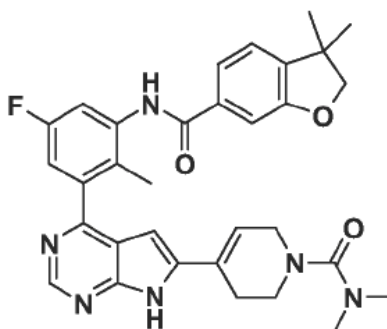
MS (ESI): 557 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 8.03 (d, 2H), 7.49 (m, 1 H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (m, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 6.33 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).

15

Los siguientes Ejemplos 2 - 14 se prepararon como se delinearon en el Esquema de Reacción 1 y se describió para el Ejemplo 1 utilizando el intermediario Intermediario 6 y el ácido benzoico apropiado como materiales de partida.

Ejemplo 2

Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metilfenil}-7H-pirrólo[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

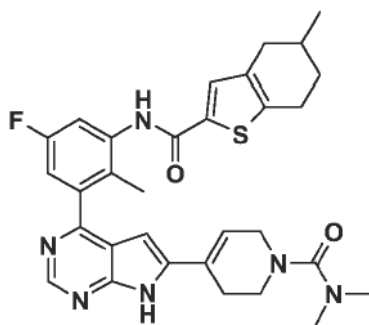


20

LC/MS (Método 1): rt: 1.01 minutos, MS (ESI): 569 [M+H]⁺

Ejemplo 3

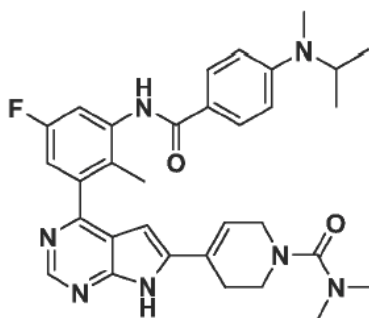
Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenil}-7H-pirrólo[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.14 minutos, MS (ESI): 573 [M+H]⁺

Ejemplo 4

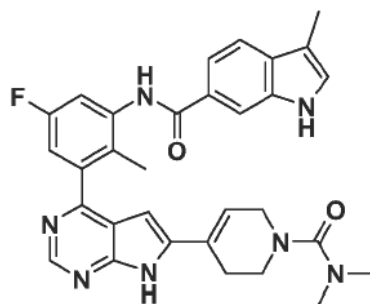
5 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-isopropil-metil-amino]-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.05 minutos, MS (ESI): 570 [M+H]⁺

Ejemplo 5

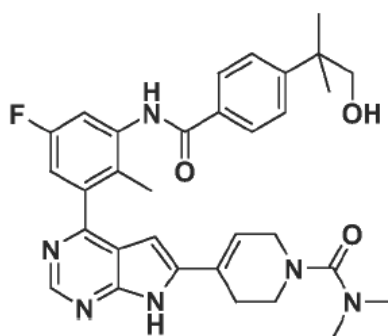
10 {3-[6-(1-dimetilcarbamoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 3-Metil-1H-indole-6-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 0.95 minutos, MS (ESI): 552 [M+H]⁺

Ejemplo 6

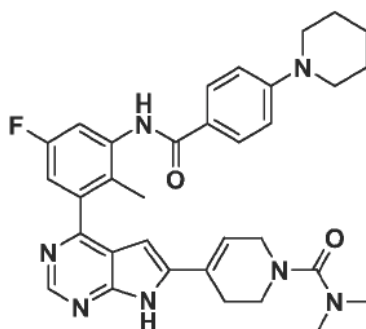
15 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 0.88 minutos, MS (ESI): 571 [M+H]⁺

Ejemplo 7

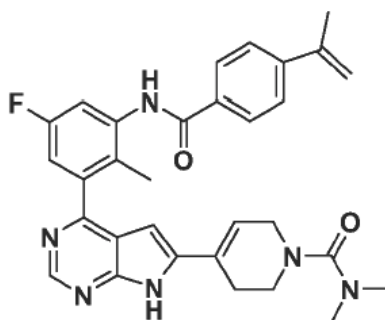
5 Dimetilamida del ácido 4-{4-[5-Fluoro-2-metil-3-(4-piperidin-1-il-benzoilamino)-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.07 minutos, MS (ESI): 582 [M+H]⁺

Ejemplo 8

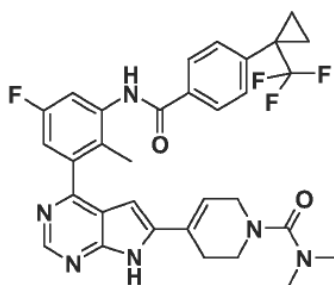
10 Dimetilamida del ácido 4-{4-[5-Fluoro-3-(isopropenil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.04 minutos, MS (ESI): 539 [M+H]⁺

Ejemplo 9

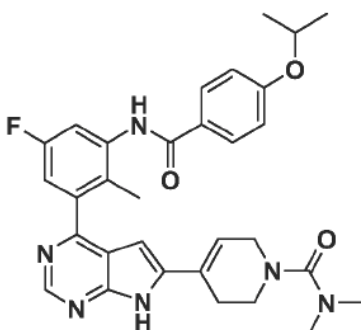
15 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.08 minutos, MS (ESI): 607 [M+H]⁺

Ejemplo 10

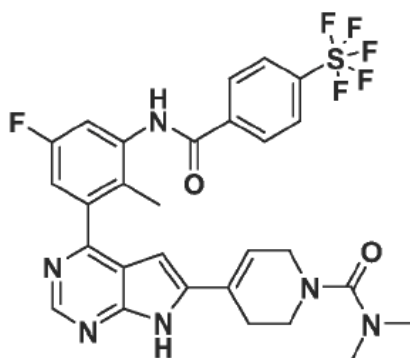
5 Dimetilamida del ácido 4-{4-[5-Fluoro-3-(4-isopropoxi-benzoylamino)-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.04 minutos, MS (ESI): 557 [M+H]⁺

Ejemplo 11

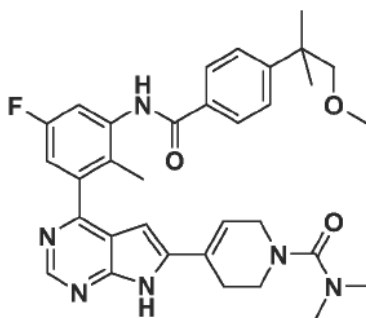
10 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-pentafluorotio-benzoylamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.07 minutos, MS (ESI): 625 [M+H]⁺

Ejemplo 12

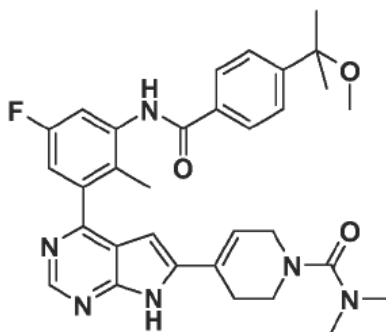
15 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-benzoylamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 1.04 minutos, MS (ESI): 585 [M+H]⁺

Ejemplo 13

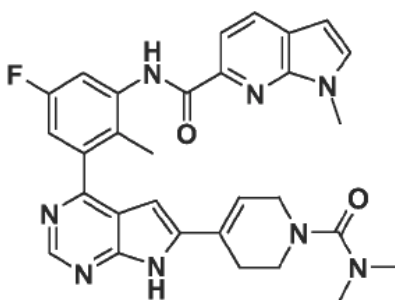
5 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6- dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 0.98 minutos, MS (ESI): 571 [M+H]⁺

Ejemplo 14

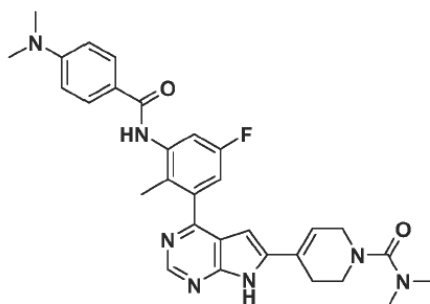
10 {3-[6-(1-dimetil-carbamoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7-Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 1-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico



LC/MS (Método 1): rt: 0.85 minutos, MS (ESI): 553 [M+H]⁺

Ejemplo 15

15 Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Dimetilamino-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin- 1-carboxílico

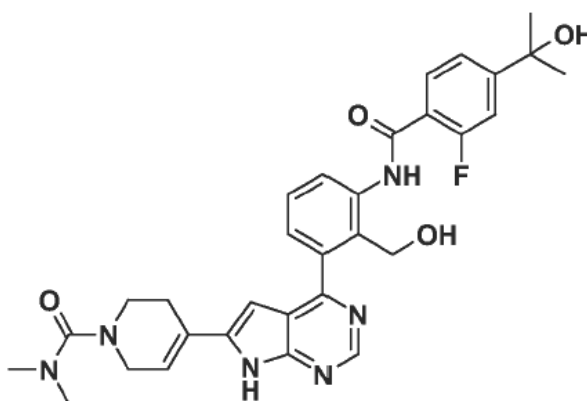


A una solución del Intermediario 6 anilina (84 mg, 0.213 mmol) en DCM/piridina (2: 1, 30 ml) se agregaron DIPEA (0.372 ml, 2.13 mmol), cloruro de 4-dimetilaminobenzoílo (43 mg, 0.234 mmol), y DMAP (2.6 mg, 0.021 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 horas. Los solventes se retiraron in vacuo y la mezcla resultante se purificó por HPLC en fase reversa (MeCN/H₂O) para dar el Ejemplo 15.

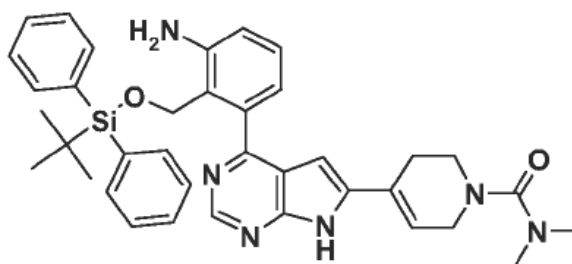
MS (ESI): 542 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.41 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.58 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.76 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 16

- 10 Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-hidroximetil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



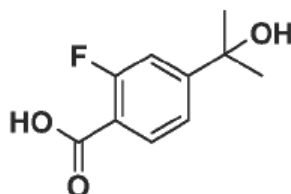
(1) Dimetilamida del ácido 4-[4-[3-Amino-2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 7



El Intermediario 7 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el éster borónico intermediario 5 con el éster borónico Intermediario 27.

MS (ESI): 631 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.24 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 4H), 7.16-7.15 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (br s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.88 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.44 (m, 2H), 0.81 (s, 9H).

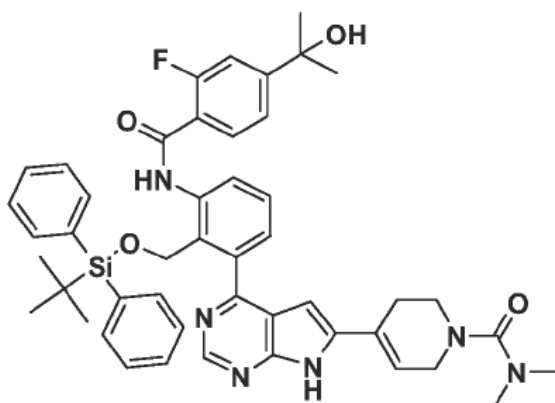
(2) Ácido 2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoico, Intermediario 8



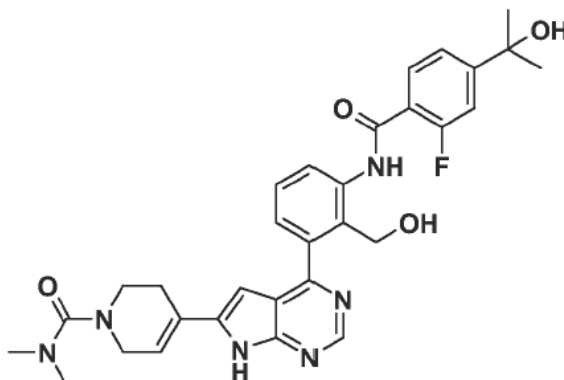
El Intermediario 8 se preparó análogo al Intermediario 35 reemplazando el Intermediario 34 con ácido 4-metil éster de 2-fluoro-tereftálico (J. Med. Chem., 52(19), 5950-5966; 2009).

- 5 MS (ESI): 197 [M-H]⁻, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.80 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.27 (br s, 1 H), 1.42 (s, 6H).

(3) Dimetilamida del ácido 4-(4-{2-(tert-Butil-difenil-silaniloximetil)-3-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoilamino]-fenil}-7-Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 9



- 10 A una mezcla del Intermediario 7 (58 mg, 0.091 mmol), Intermediario 8 (27 mg, 0.137 mmol) y DIPEA (0.059 ml, 0.337 mmol) en DMF (10 ml) se agregó HATU (38 mg, 0.100 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los solventes se eliminaron in vacuo, y el producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa (H₂O/MeCN) para producir el intermediario 9
- 15 (4) Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-hidroximetilfenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

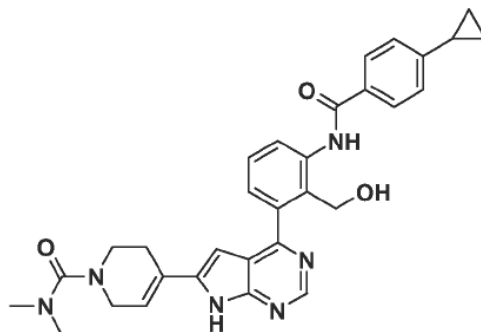


El Ejemplo 16 se preparó análogo al Ejemplo 37 etapa 8 reemplazando el Intermediario 31 con el Intermediario 9.

LC/MS (Método 1): rt: 1.94 minutos, MS (ESI): 573 [M+H]⁺

Ejemplo 17

Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

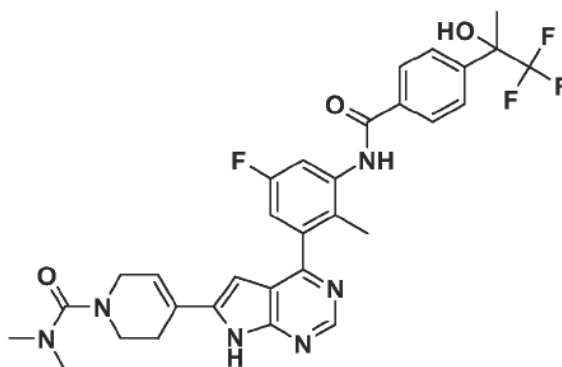


- 5 El Ejemplo 17 se preparó análogo al Ejemplo 16 reemplazando el Intermediario 8 en la etapa 3 con ácido 4-ciclopropilbenzoico.

LC/MS (Método 1): rt: 2,32 minutos, MS (ESI): 537 [M+H]⁺

Ejemplo 18

- 10 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

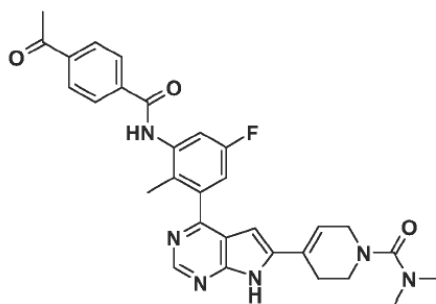


El Ejemplo 18 se preparó análogo al Intermediario 9 reemplazando el Intermediario 7 con el Intermediario 6 y el Intermediario 8 con el ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoico (WO2007/145834).

- 15 MS (ESI): 611 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 8.03 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.49 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

Ejemplo 19

Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Acetil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

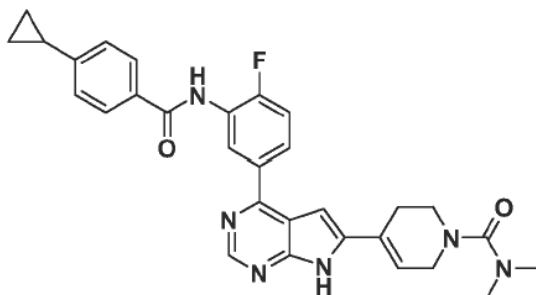


El Ejemplo 19 se preparó análogo al Ejemplo 18 reemplazando el ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico con ácido 4-acetil-benzoico.

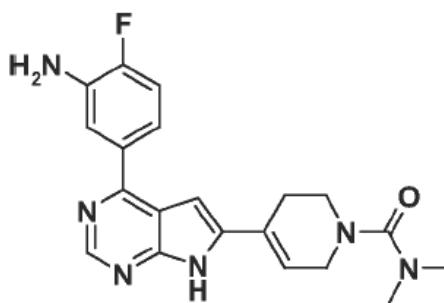
5 MS (ESI): 541 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 8.11 (m, 4H), 7.48 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 3.89 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

Ejemplo 20

Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



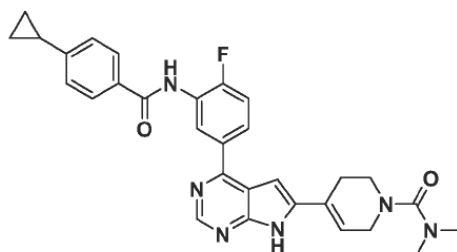
10 (1) Dimetilamida del ácido 4-[4-(3-Amino-4-fluoro-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 10



15 El Intermediario 10 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 5 con ácido 3-amino-4-fluoroborónico.

MS (ESI): 381 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.32 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.36 (br s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62 (m, 2H).

20 (2) Dimetilamida del ácido 4-[4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

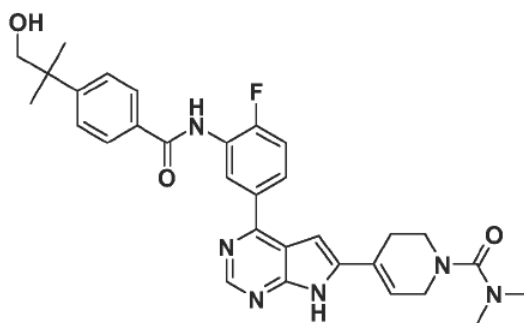


Una mezcla del Intermediario 10 (80 mg, 0,210 mmol), cloruro de 4-ciclopropil-de benzoilo (J. Med Chem, 52 (14), desde 4329- 4337; 2009) (76 mg, 0,421 mmol) y DMAP (2,6 mg, 0,021 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, luego se agregó NaHCO₃ saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/MeOH/NH₃) para obtener el Ejemplo 20.

MS (ESI): 525 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.09 (m, 1 H), 7.92 (d, 2H), 7.49 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 21

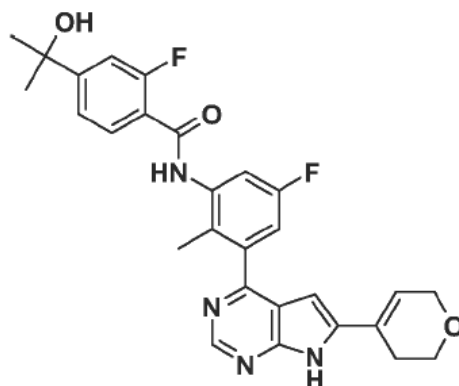
Dimetilamida del ácido 4-(4-{4-Fluoro-3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-carboxílico



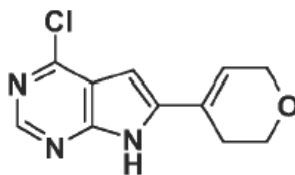
El Ejemplo 21 se preparó análogo al Intermediario 9 reemplazando el Intermediario 7 con el Intermediario 10 y el Intermediario 8 con ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoico. MS (ESI): 557 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.41 (br s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 3.91 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62 (m, 2H). 1.27 (s, 6H).

Ejemplo 22

N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metilfenil}-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida



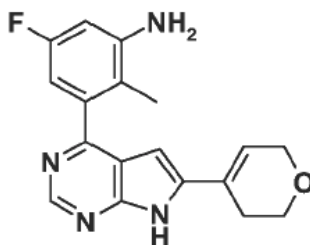
(1) 4-Cloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, Intermediario **11**



El Intermediario 11 se preparó análogo al Intermediario 1 reemplazando el tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,2,3]dioxaborolan- 2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con pinacoléster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico.

MS (ESI): 236 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.69 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.67 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.29 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.50 (m, 2H).

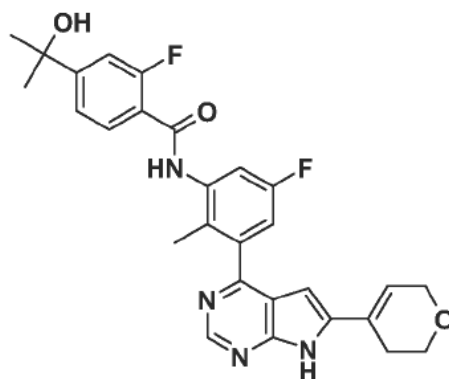
(2) 3-6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenilamina, Intermediario **12**



El Intermediario 12 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 3 con el Intermediario 11.

MS (ESI): 325 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,34 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.62 (m, 1 H), 6.56 (m, 1 H), 6.37 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.37 (br s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.89 (s, 3H).

(3) N-{3-6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-2-fluoro-4-(1-hidroxi- 1-metil-etil)-benzamida

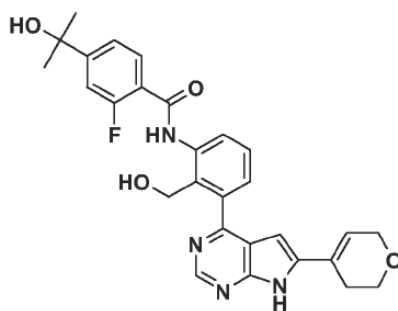


El Ejemplo 22 se preparó análogo al Intermediario 9 reemplazando el Intermediario 7 con el Intermediario **12**.

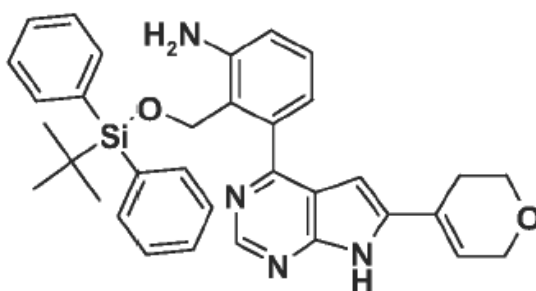
MS (ESI): 505 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 4.43 (m, 2H), 7.19 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.34 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

Ejemplo 23

N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1- metil-etil)-benzamida



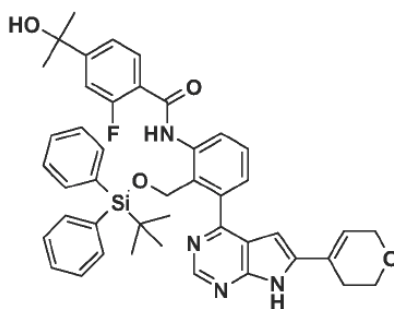
(1) 2-(tert-Butil-difenil-silaniloximetil)-3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenilamina, Intermediario 13



5 El Intermediario 13 se preparó análogo al Intermediario 7 reemplazando el Intermediario 6 con el Intermediario 11.

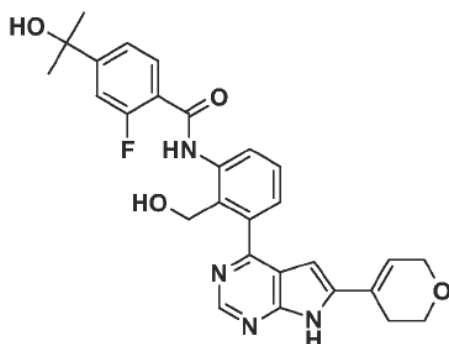
MS (ESI): 561 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.25 (br s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 0.82 (s, 9H).

10 (2) N-{2-(tert-Butil-difenil-silaniloximetil)-3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}- 2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida, Intermediario 14



El Intermediario 14 se preparó análogo al Intermediario 9 reemplazando el Intermediario 7 con el Intermediario 13.

(3) N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-2-fluoro-4-(1-hidroxi- 1-metil-etil)-benzamida

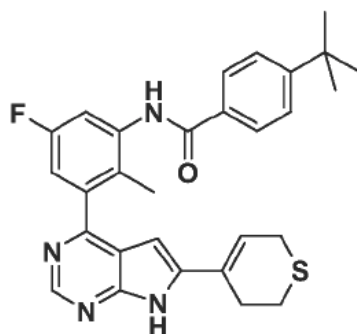


El Ejemplo 23 se preparó análogo a la etapa 4 del Ejemplo 16 reemplazando el Intermediario 9 con el Intermediario 14.

5 MS (ESI): 503 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 10.39 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.52-7.30 (m, 4H), 6.62 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

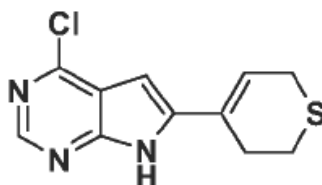
Ejemplo 24

4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}benzamida



10

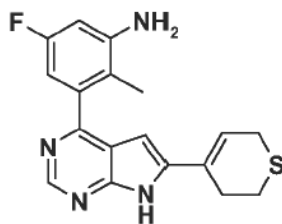
(1) 4-Cloro-6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, Intermediario 15



15

El Intermediario 15 se preparó análogo al Intermediario 1 reemplazando el tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,2,3]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano. MS (ESI): 252 [M+H]⁺

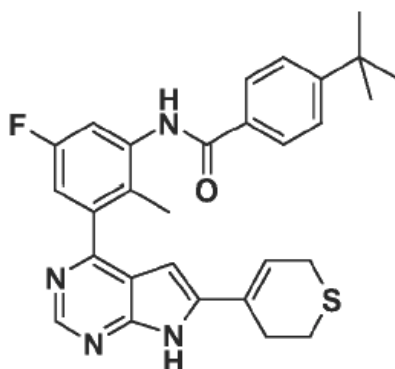
(2) 3-[6-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenilamina, Intermediario 16



El Intermediario 16 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 3 con el Intermediario 15.

MS (ESI): 341 [M+H]⁺

(3) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluor-2-metil-fenil}-benzamida

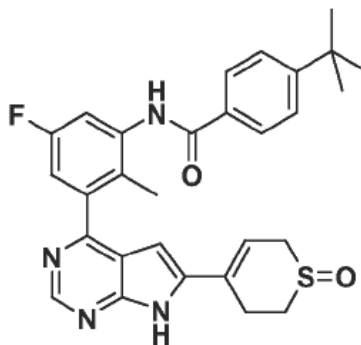


5

El Ejemplo 24 se preparó análogo al Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6 con el Intermediario 16 y el cloruro de 4-dimetiaminobenzoilo con cloruro de tert-butilbenzoilo. MS (ESI): 501 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,39 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.119 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

10 Ejemplo 25

4-tert-Butil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida

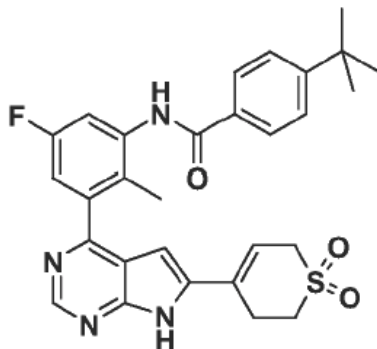


15 El Ejemplo 24 (160 mg, 0.32 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml) y se agregó peróxido de hidrógeno (0.033 ml, 0.32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con solución de sulfito de hidrógeno de sodio (10%, 10 ml) durante 10 minutos, se diluyó con agua, se basificó con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc/MeOH/NH₄OH 9:1:0.1 a EtOAc/Me- OH/NH₄OH 85: 15: 1,5) para producir el compuesto del Ejemplo 25 como un sólido beis.

MS (ESI): 517 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.49 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.85 (s, 1 H), 7.96 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.49 (br s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

Ejemplo 26

- 5 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tioplan-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida

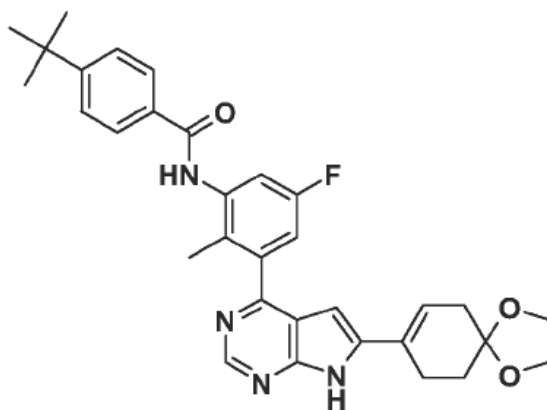


- 10 El Ejemplo 24 (160 mg, 0.32 mmol) se disolvió en DCM (15 ml), luego se agregaron ácido trifluoro acético (5 ml) y peróxido de hidrógeno (0.065 ml, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con solución de sulfito de hidrógeno de sodio (10%, 10 ml) durante 10 minutos, se diluyó con agua, se basificó con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc/MeOH/NH₄OH 98:2:0.2 a EtOAc/MeOH/NH₄OH 95: 5: 0.5) para producir el compuesto del Ejemplo 26 como un sólido beis.

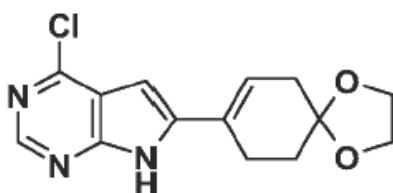
- 15 MS (ESI): 533 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 27

4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}benzamida



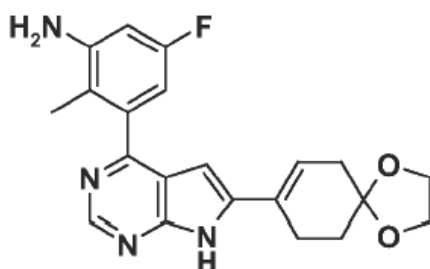
- 20 (1) 4-Cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, Intermediario 17



El Intermediario 17 se preparó análogo al Intermediario 1 reemplazando el tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,2,3]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con pinacol éster del ácido 1,4-dioxaspiro[5,5]dec-7-en-8-borónico.

5 MS (ESI): 292 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.59 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.54 (s, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 3.93 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

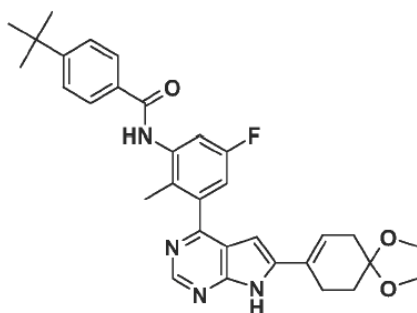
(2) 3-[6-(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenilamina, Intermediario 18



10 El Intermediario 18 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 3 con el Intermediario 17.

MS (ESI): 381 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.24 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.55 (m, 1 H), 6.46 (br s, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 NH), 3.91 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.78 (m, 2H).

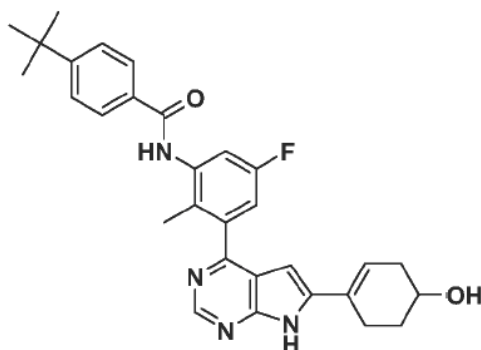
(3) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida



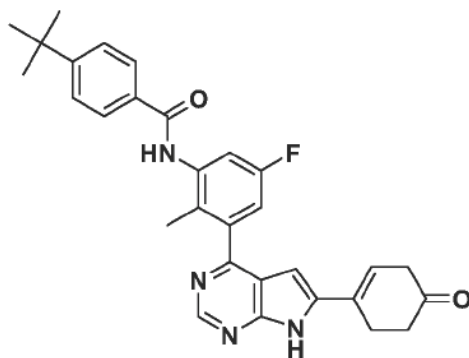
15 El Ejemplo 27 se preparó análogo al Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6 con el Intermediario 18 y cloruro de 4-dimetiaminobenzoilo con cloruro de 4-tert-butilbenzoilo. MS (ESI): 541 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,36 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 7.96 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.93 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

20 Ejemplo 28

4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}benzamida



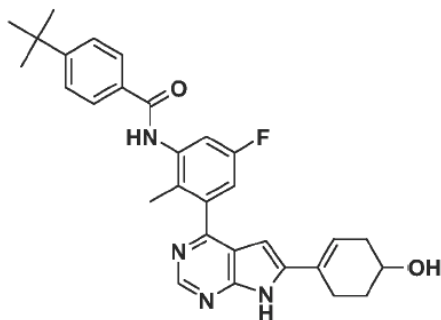
(1) 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida, Intermediario 19



- 5 Una mezcla del Ejemplo 27 (450 mg, 0.832 mmol) y TFA (6 ml) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los solventes se retiraron in vacuo y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/Me- OH/NH₄OH) para producir el intermediario 19

MS (ESI): 497 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.65 (br s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 3.11 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

(2) 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida

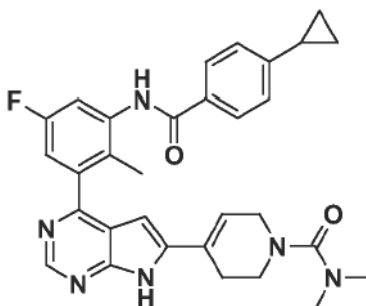


- 15 A una solución del Intermediario 19 (100 mg, 0.201 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó NaBH₄ (9.1 mg, 0.242 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego el solvente se eliminó in vacuo, y la mezcla cruda se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/MeOH/NH₄OH) para producir el Ejemplo 28.

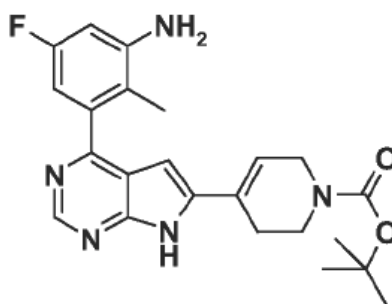
MS (ESI): 499 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.31 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 4.73 (br s, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 29

Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



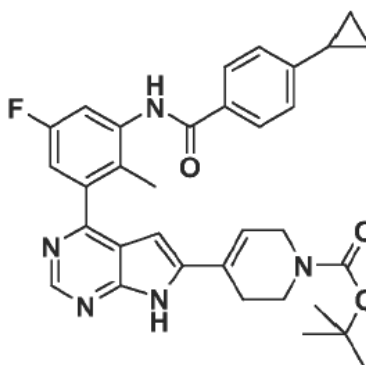
5 (1) Tert-butil éster del ácido 4-[4-(3-Amino-5-fluoro-2-metil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 20



Para el acoplamiento de Suzuki del cloro compuesto Intermediario 1 (0.63 g, 1.88 mmol) y derivado éster borónico Intermediario 5 (0.52 g, 2.07 mmol) se utilizó el mismo procedimiento como se describe en la etapa 6 del Ejemplo 1, para producir el compuesto intermediario 20 como un sólido de color beis.

10 MS (ESI): 424 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.40 (d, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.36 (s, 2NH), 4.05 (br s, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

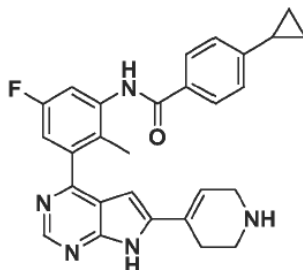
(2) tert-butil éster del ácido 4-{4-[3-(Ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 21



15 A una solución del ácido 4-ciclopropil benzoico (0.58 g, 3.57 mmol) en tolueno (2 ml), se agregó cloruro de tionilo (1.29 ml, 17.87 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió junto con el Intermediario 20 (1.0 g, 2.36 mmol) en piridina (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La piridina se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera (2x). El residuo se purificó por
20 cromatografía instantánea sobre sílica (ciclohexano a EtOAc) para producir el compuesto intermediario 21 como un sólido beis.

MS (ESI): 568 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 9.93 (s, 1NH) 8.82 (s, 1 H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (m, 1 H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1 H), 6.57 (br s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.06 (br s, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1 H), 1.42 (s, 9H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H).

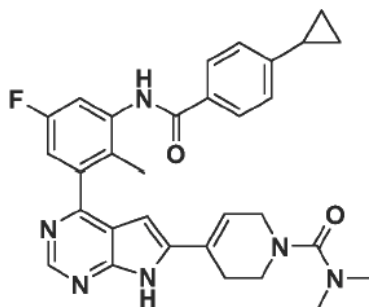
- 5 (3) 4-Ciclopropil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida, Intermediario 22



El grupo protector BOC del compuesto intermediario 21 (1.0 g, 1,76 mmol) se eliminó como se describe en la etapa 2 del Ejemplo 1 para producir el compuesto intermediario 22 como un sólido beis.

- 10 MS (ESI): 468 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,33 (br s, 1H), 9.94 (s, 1NH) 8.80 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.41 (br s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

(4) Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2'3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2Hpiridin- 1-carboxílico

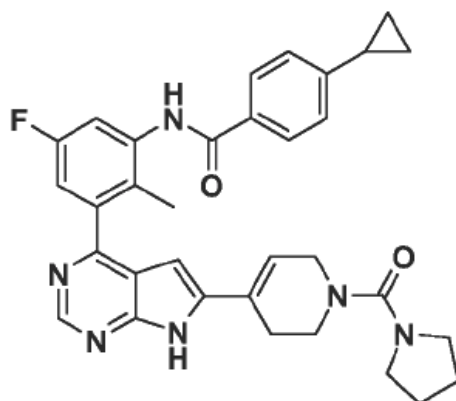


- 15 El amino compuesto intermediario 22 (0.2 g, 0.51 mmol) se aciló como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 para producir el compuesto del Ejemplo 29 como un sólido beis.

MS (ESI): 539 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 9.93 (s, 1NH) 8.82 (s, 1 H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (m, 1 H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 3.90 (br s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.53 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2.02 (m, 1 H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

20 Ejemplo 30

4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-2-metil-3-[6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il]-fenil)-benzamida



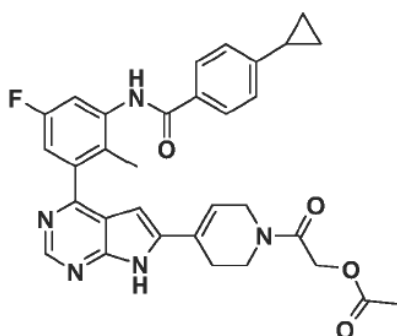
El amino compuesto intermediario 22 (0.2 g, 0.51 mmol) se aciló utilizando cloruro de pirrolidin-1-carbonilo tal como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 para producir el compuesto del Ejemplo 30 como un sólido beis.

5 MS (ESI): 565 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.41 (br s, 1H), 9.93 (s, 1NH) 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.76 (m, 2H).

Ejemplo 31

2-(4-{4-[3-(4-ciclopropil-benzoylamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil éster del ácido acético

10

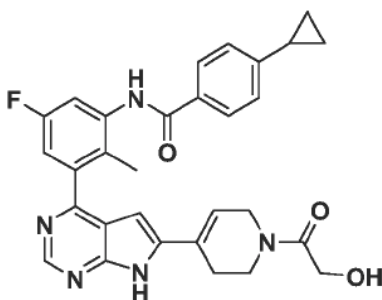


El amino compuesto intermediario 22 (0.15 g, 0.32 mmol) se aciló utilizando clorocarbonilmetil éster del ácido acético como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 para producir el compuesto del Ejemplo 31 como un sólido beis.

15 MS (ESI): 568 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.94 (s, 1NH) 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

Ejemplo 32

4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-3-{6-[1-(2-hidroxi-actil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)benzamida



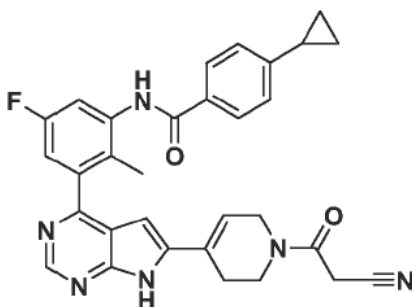
5 El compuesto acetilo del Ejemplo 31 (100 mg, 0.17 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y EtOH (1 ml) y se agregó solución de hidróxido de sodio 2 N (0.31 ml, 0.62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc a EtOAc/MeOH/NH₄OH 98: 2: 0.2) para producir el compuesto del Ejemplo 32 como un sólido beis.

MS (ESI): 526 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 9.95 (s, 1NH) 8.82 (s, 1 H), 7.89 (d, 2H), 7.47 (m, 1 H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 6.33 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.04 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1 H), 1.04 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

10 Ejemplo 33

N-(3-{6-[1-(2-Ciano-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-4-ciclopropil-benzamida

4-

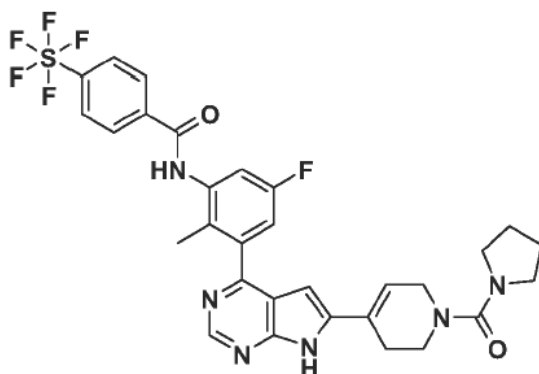


15 El Amino compuesto intermediario 22 (30 mg, 0.064 mmol), ácido cianoacético (11 mg, 0.128 mmol) y HATU (61 mg, 0.16 mmol) se disolvieron en DIPEA (0.056 ml, 0.321 mmol) y DMF (1.0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera (2x). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (ciclohexano a EtOAc) para producir el compuesto del Ejemplo 33 como un sólido beis.

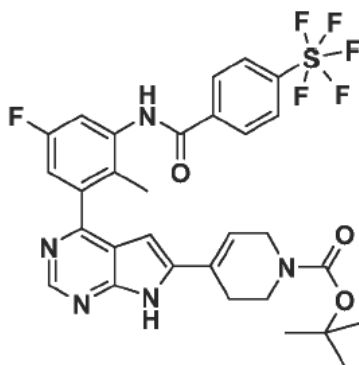
20 MS (ESI): 536 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.56 (br s, 1NH) 8.76 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.43 (m, 1 H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (m, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 6.29 (m, 1 H), 4.16 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1 H), 1.01 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).

Ejemplo 34

25 N-(5-Fluoro-2-metil-3-{6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida

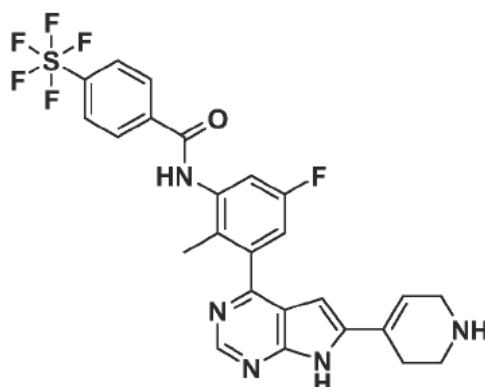


(1) Tert-butil éster del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[4-(pentafluoro-sulfanil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 23



5 El Intermediario 23 se preparó análogo al Intermediario 9 reemplazando el Intermediario 7 con el Intermediario 20 y el Intermediario 8 con ácido 4-(pentafluoro-sulfanil)-benzoico. MS (ESI): 654 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

10 (2) N-{5-Fluoro-2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida, Intermediario 24

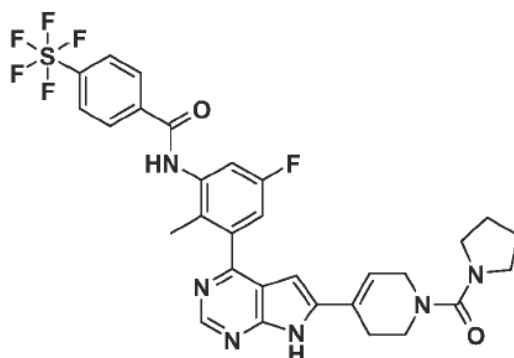


El Intermediario 24 se preparó análogo al Intermediario 22 reemplazando el Intermediario 21 con el Intermediario 23.

MS (ESI): 554 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

15

(3) N-(5-Fluoro-2-metil-3-{6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida

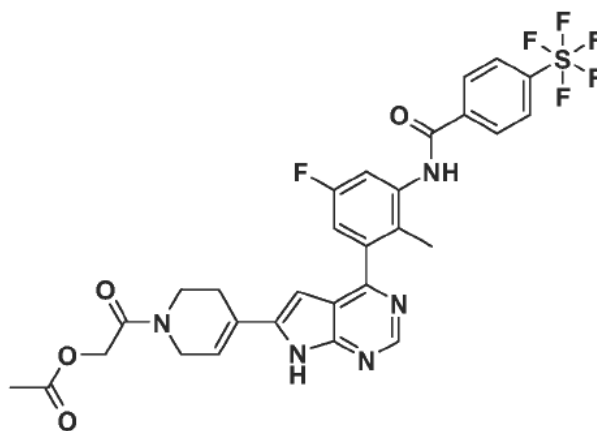


El Ejemplo 34 se preparó análogo al Ejemplo 30 reemplazando el Intermediario 22 con el Intermediario 24.

- 5 MS (ESI): 651 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.75 (m, 4H).

Ejemplo 35

- 10 2-[4-(4-{5-fluoro-2-metil-3-[4-(pentafluoro-sulfanil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil éster del ácido acético

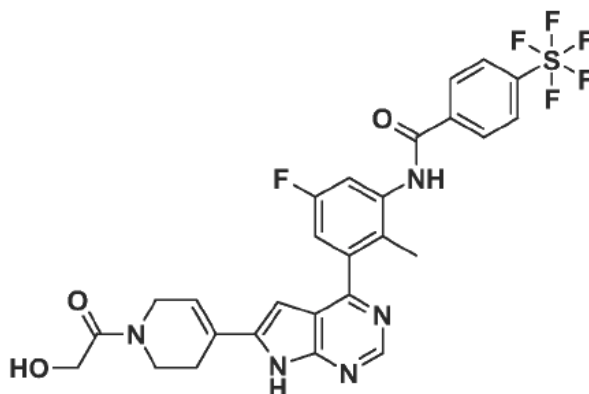


El Ejemplo 35 se preparó análogo al Ejemplo 31 reemplazando el Intermediario 22 con el Intermediario 24.

- 15 MS (ESI): 654 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Ejemplo 36

N-(5-Fluoro-3-{6-[1-(2-hidroxi-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida

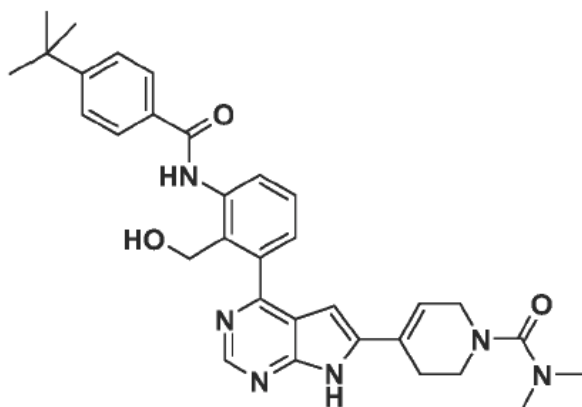


El Ejemplo 36 se preparó análogo al Ejemplo 32 reemplazando el Ejemplo 31 con el Ejemplo 35.

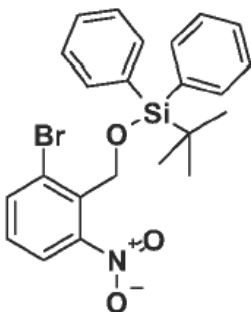
MS (ESI): 612 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Ejemplo 37

Tert-butil éster del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



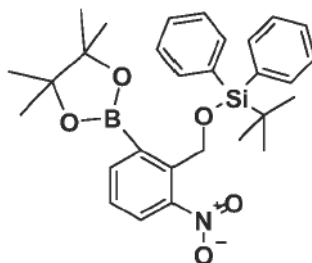
10 (1) (2-Bromo-nitro-benzyloxy)-tert-butil-difenil-silano, Intermediario 25



A una solución de (2-bromo-6-nitro-fenil)-metanol (10.0 g, 43.1 mmol) e imidazol (5.87 g, 86.0 mmol) en DMF (20 ml), se agregó gota a gota tert-butil-cloro-difenil-silano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2x). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se recogió en heptano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se separó por filtración para producir el compuesto intermediario 25 como un sólido beis.

MS (ESI): 471 $[M+H]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.80 (m, 6H), 7.40 (m, 6H), 7.24 (m, 1 H), 5.10 (s, 2H), 0.99 (s, 9H).

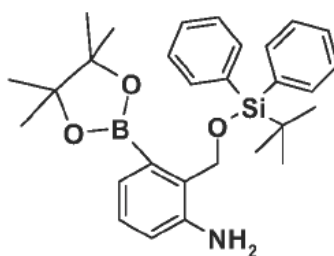
(2) 2-[2-(tert-Butil-difenil-silaniloximetil)-3-nitro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, Intermediario **26**



5 A una mezcla de Intermediario 25 (5.0 g, 10.63 mmol) y bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (0.43 g, 0.52 mmol) en 60 ml de dioxano, se agregaron bis-(pinacolato)-diboro (5.4 g, 21.26 mmol) y acetato de potasio (6.25 g, 63,7 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de color marrón se filtró sobre tierra de diatomeas (Supelco) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (heptano a heptano/EtOAc 4:1) para dar el compuesto intermediario 26 como un aceite amarillo.

10 MS (ESI): no hay picos, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (m, 5H), 7.30 (m, 8H), 5.30 (s, 2H), 1.10 (s, 12H), 0.97 (s, 9H).

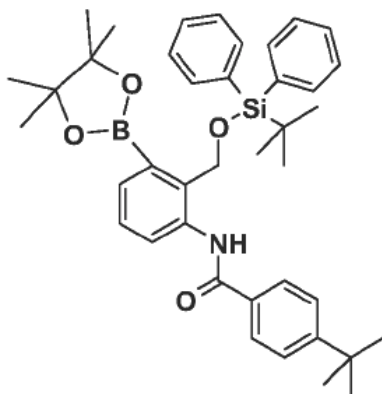
(3) 2-(tert-Butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina, Intermediario **27**



15 El nitro compuesto intermediario 26 (10.0 g, 19.32 mmol) se disolvió en 300 ml de EtOAc y se agregaron Pd/C 10% (Pd) (2.0 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante 20 horas. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas (Supelco) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 4:1) para producir el compuesto intermediario 27 como un aceite amarillo.

MS (ESI): 488 $[M+H]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.63 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 0.99 (s, 12H), 0.98 (s, 9H).

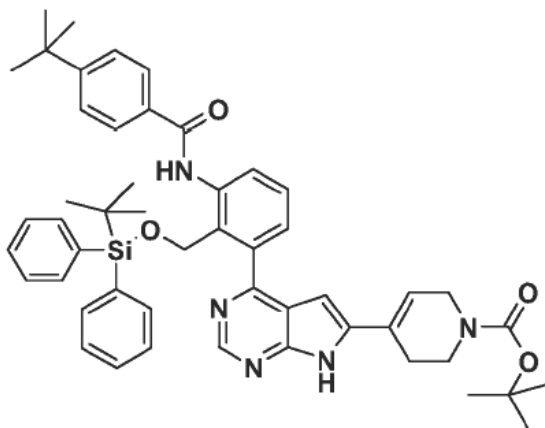
20 (4) 4-tert-Butil-N-[2-tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida, Intermediario **28**



El anilino compuesto Intermediario 27 (92.0 g, 189 mmol) se disolvió en DCM (1,2 l) y trietilamina (80 ml). A la mezcla se agregó 4-tert-butilbenzoilcloruro durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera (2x) y se evaporó. El residuo se recogió en hexano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se separó por filtración para producir el compuesto intermediario 28 como un sólido beis.

MS (ESI): 648 [M+H]⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 9.85 (br s, 1 H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 6H), 7.35-7.25 (m, 9H), 5.30 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.05 (s, 18H).

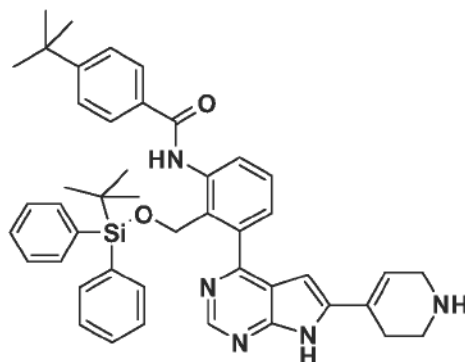
(5) Tert-butil éster del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-fenil]-7H-pirrollo[2,3-d]pyrimid-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-3-1-carboxílico, Intermediario 29



Para el acoplamiento de Suzuki entre el cloro compuesto Intermediario 1 (0.50 g, 1.49 mmol) y éster borónico derivado de Intermediario 28 (1.45 g, 2.24 mmol) se utilizó el mismo procedimiento como se describe en la etapa 6 del Ejemplo 1, 6, para producir el compuesto intermediario 29 como un sólido de color beis.

MS (ESI): 820 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (m, 1 H), 7.11 (m, 8H), 6.54 (br s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 0.53 (s, 9H).

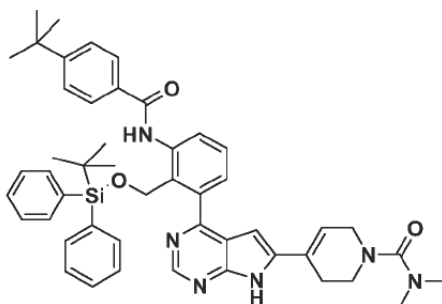
(6) 4-tert-Butil-N-{2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il]-benzamida, Intermediario 30



El grupo protector BOC del compuesto intermediario 29 (0.92 g, 1,12 mmol) se eliminó como se describe en la etapa 2 del Ejemplo 1 para producir el compuesto intermediario 30 como un sólido beis.

5 MS (ESI): 720 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.50 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.11 (m, 8H), 6.56 (br s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 0.52 (s, 9H).

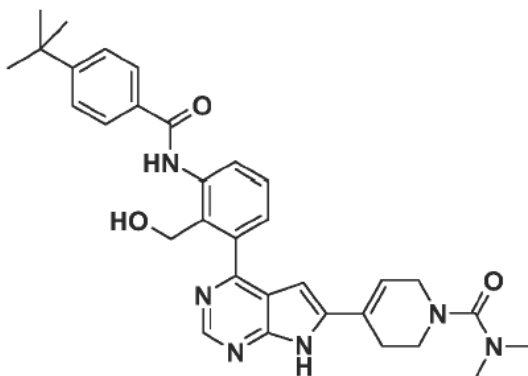
(7) Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 31



10 El amino compuesto intermediario 30 (0.1 g, 0.14 mmol) se aciló como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 para producir el compuesto intermediario 31 como un sólido beis.

MS (ESI): 791 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1 H), 7.79 (m, 2H), 7.74 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (m, 1 H), 7.27 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 8H), 6.57 (br s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.98 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.53 (s, 9H).

15 (8) Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



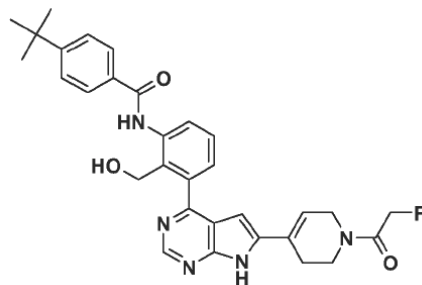
El compuesto intermediario 31 (65 mg, 0.082 mmol) se disolvió en una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2 ml, 2.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se eliminó bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc/MeOH/NH₄OH 95:5:0.5) para producir el compuesto del Ejemplo 37 como un sólido beis.

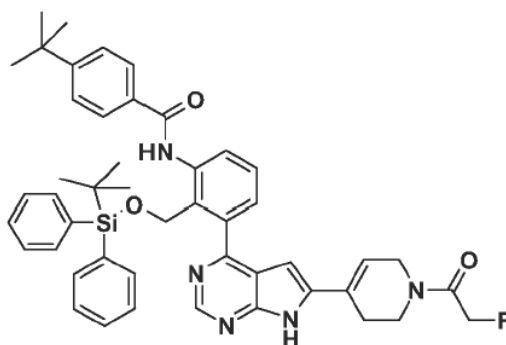
MS (ESI): 553 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.44 (s, 1H), 10.53 (s, 1NH) 8.83 (s, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 7.91 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.51 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 38

4-tert-Butil-N-(3-{6-[1-(2-fluoro-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-2-hidroximetil- fenil)-benzamida

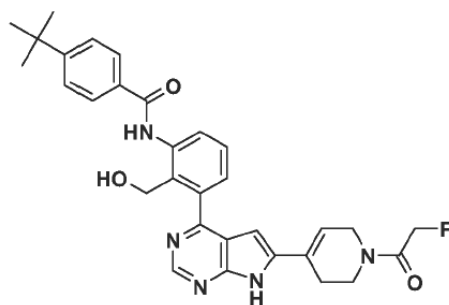


- 10 (1) 4-tert-Butil-N-(2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-{6-[1-(2-fluoro-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenil)-benzamida, Intermediario 32



A una solución del Intermediario 30 (100 mg, 0.139 mmol) en piridina se agregó cloruro de fluoro-acetilo (5 ml) (20 mg, 0.208 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego el solvente se eliminó in vacuo. El producto crudo se purificó usando cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/MeOH/NH₃) para obtener el Intermediario 32.

- (2) 4-tert-Butil-N-(3-{6-[1-(2-fluoro-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-2-hidroximetil-fenil)-benzamida

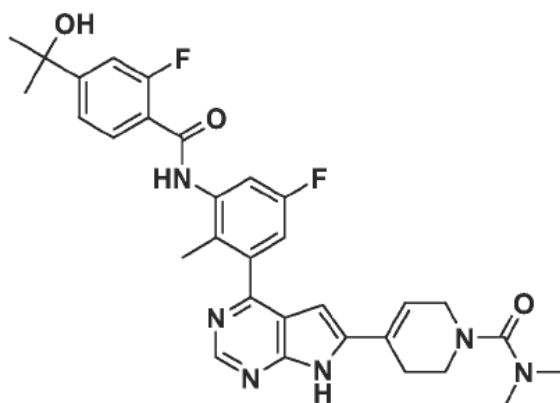


- 20 El Ejemplo 38 se preparó análogo a la etapa 8 del Ejemplo 37 reemplazando el Intermediario 31 con el Intermediario 32.

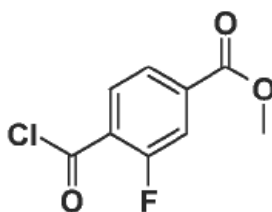
MS (ESI): 542 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.46 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.61 (br, s), 6.44 (s, 1 H), 5.91 (br s, 1 H), 5.25 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.18 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.67 (m, 1 H), (3.47 m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 39

- 5 Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

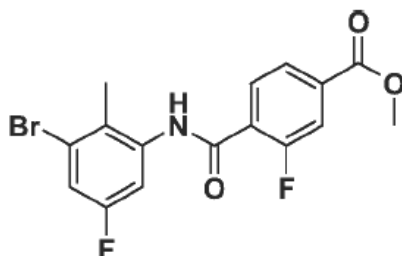


(1) metil éster del ácido 4-Clorocarbonil-3-fluoro-benzoico, Intermediario **33**



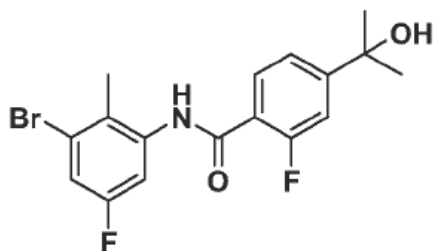
- 10 4-metil-éster del ácido 2-fluoro-tereftálico (J. Med Chem, 52 (19), 5.950-5966; 2009) (500 mg, 2.25 mmol) se suspendió en DCM (10 ml). Luego, se agregaron cloruro de oxalilo (5.08 ml, 58.0 mmol) y una gota de DMF. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 14 horas. Los solventes se eliminaron in vacuo, y el intermediario crudo **33** resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

(2) Metil éster del ácido N-(3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-3-fluoro-tereftalámico, Intermediario **34**



- 15 Se disolvió 3-Bromo-5-fluoro-2-metilanilina (515 mg, 2.53 mmol) en piridina (20 ml). Luego, se agregaron el intermediario **33** (547 mg, 2.53 mmol) y DMAP (3.09 mg, 0.025 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron in vacuo y el residuo se recogió con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y luego se secó sobre Na₂SO₄. Los solventes se eliminaron in vacuo y el residuo resultante se recristalizó con MeOH para producir el intermediario **34** como un sólido incoloro.
- 20

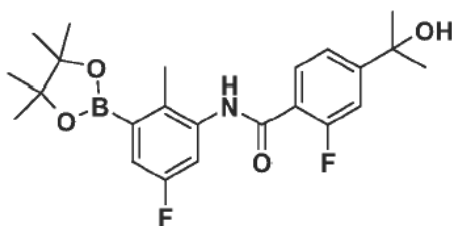
(3) N-(3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida, Intermediario **35**



El Intermediario 34 (75 mg, 0.195 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Luego se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (0.390 ml, 1.17 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y luego se diluyó con MeOH/DMSO. El precipitado resultante se filtró para dar el Intermediario 35 como un sólido blanco.

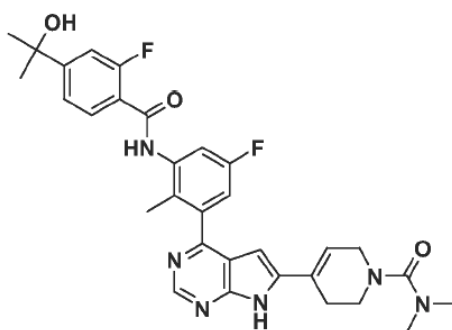
MS (ESI): 384 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 10.04 (brs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.27 (s, 1 H), 2.24 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

(4)-2-Fluoro-N-[5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)- benzamida, Intermediario **36**



El Intermediario 36 se preparó análogo al Intermediario 4 reemplazando el 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoceno con el Intermediario 35.

(5) Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-metilfenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

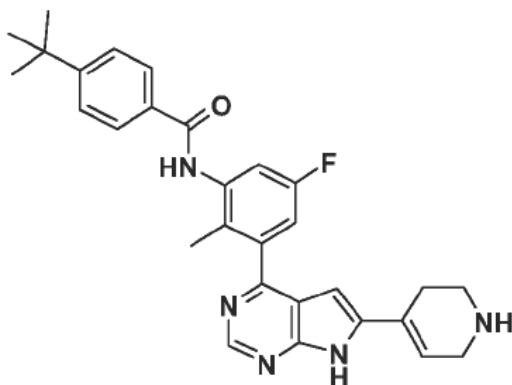


El Ejemplo 39 se preparó análogo al Ejemplo 37 reemplazando el Intermediario 28 éster borónico en la etapa 5 con el Intermediario 36 éster borónico.

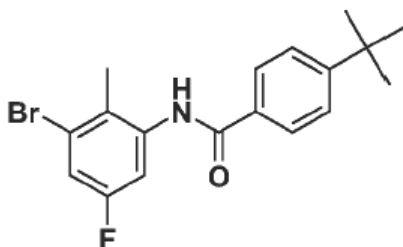
MS (ESI): 575 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.43 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.30 (s, 1 H), 3.90 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

Ejemplo 40

4-tert-Butil-N-[5-fluoro-2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida



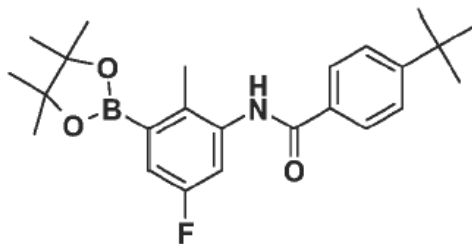
(1) N-(3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida, Intermediario 37



5 El Intermediario 37 se preparó análogo al Intermediario 34 reemplazando el Intermediario 33 con cloruro de 4-tert-butil-benzoilo.

MS (ESI): 364 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.11 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

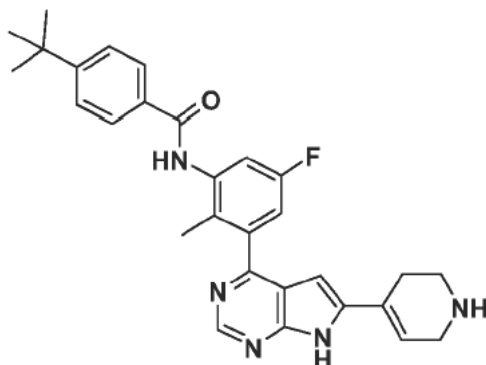
(2) 4-tert-Butil-N-[5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida, Intermediario 38



10 El Intermediario 38 se preparó análogo al Intermediario 4 reemplazando el 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno con el Intermediario 37.

MS (ESI): 412 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 9.85 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.32 (m, 15H).

(3) 4-tert-Butil-N-[5-fluoro-2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida

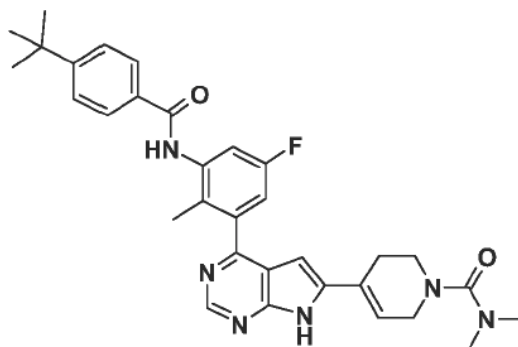


El Ejemplo 40 se preparó análogo al Intermediario 30 en la etapa 6 del Ejemplo 37 reemplazando el Intermediario 28 en la etapa 5 del Ejemplo 37 con el Intermediario 38.

5 MS (ESI): 484 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.55 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.43 (s, 1 H), 3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 41

Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin- 1-carboxílico



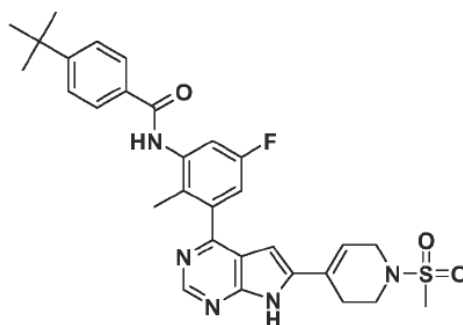
10

El Ejemplo 41 se preparó análogo a la etapa 7 del Ejemplo 37 reemplazando el Intermediario 30 con el Ejemplo 40.

MS (ESI): 555 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.44 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 7.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.60(s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 3.90 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

15 Ejemplo 42

4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida

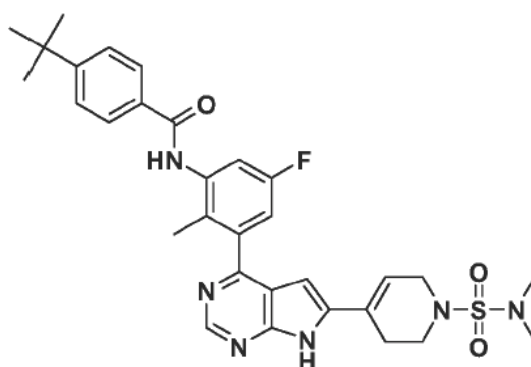


- 5 A una solución del Ejemplo 40 (90 mg, 0.186 mmol) y DIPEA (0.098 ml, 0.558 mmol) en THF (10 ml) se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.015 ml, 0.186 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se detuvo con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. Los solventes se eliminaron in vacuo, y el producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa (gradiente de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) para producir el Ejemplo 42 como un sólido amarillo claro.

MS (ESI): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 12.48 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

10 Ejemplo 43

4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-dimetilsulfamoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}benzamida

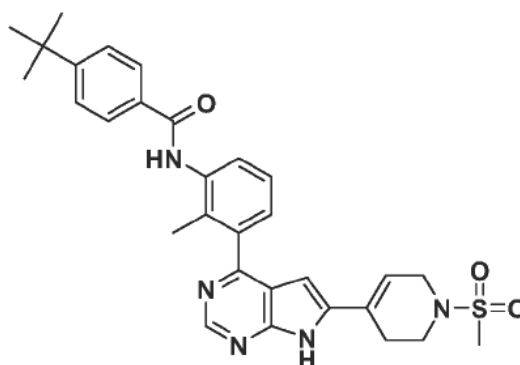


- 15 El Ejemplo 43 se preparó análogo al Ejemplo 42 reemplazando el cloruro de metanosulfonilo con cloruro de N,N-dimetilamidossulfamoilo.

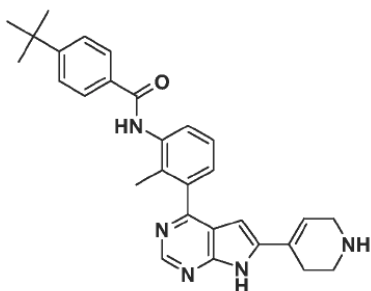
MS (ESI): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 12.48 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.57 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

Ejemplo 44

- 20 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida



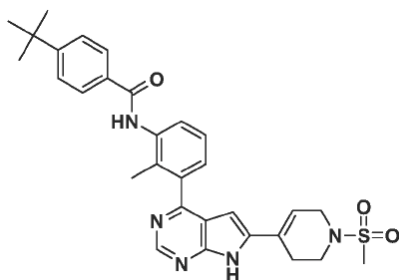
- (1) 4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida, Intermediario 39



El Intermediario 39 se preparó análogo al Intermediario 30 en la etapa 6 del Ejemplo 37 reemplazando el Intermediario 28 en la etapa 5 del Ejemplo 37 con el Intermediario 48.

5 MS (ESI): 465 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.29 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

(2) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-metanosulfonyl-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metilfenil} benzamida

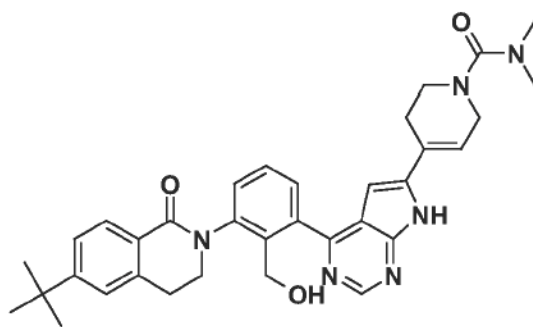


10 A una solución del Intermediario 39 (80 mg, 0.172 mmol) y TEA (0.048 ml, 0.344 mmol) en DCM se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0.021 ml, 0.258 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se detuvo con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se filtró. Los solventes se eliminaron in vacuo, y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/MeOH/ NH_3) para producir el Ejemplo 44.

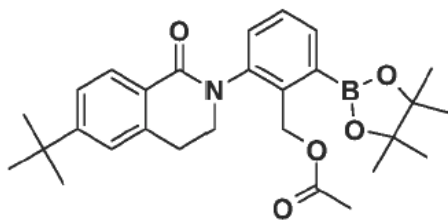
15 MS (ESI): 544 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.34 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 45

20 Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-tert-Butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

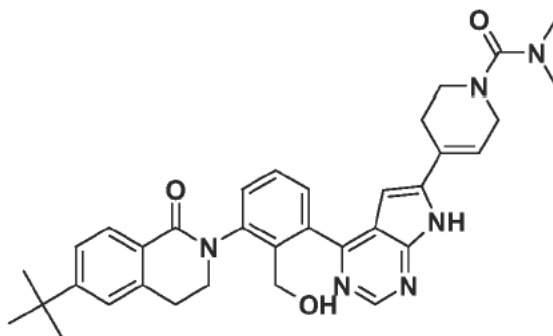


(1) 2-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético, Intermediario 40



El Intermediario 40 se preparó análogo al Intermediario 4 reemplazando el 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoceno con 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (WO2010/000633).

- 5 (2) Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-tert-Butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

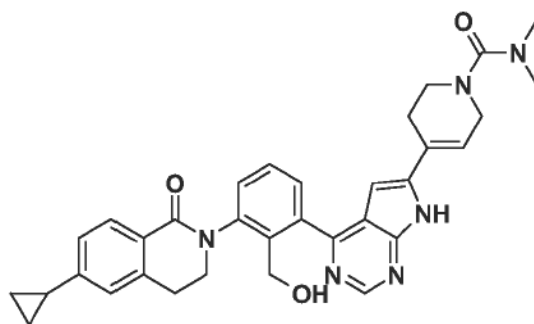


El Ejemplo 45 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 5 con el Intermediario 40.

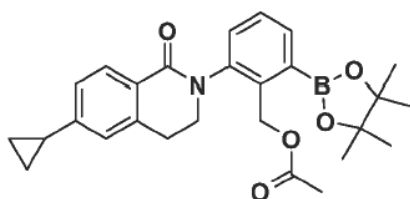
- 10 MS (ESI): 579 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 46

Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-Ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

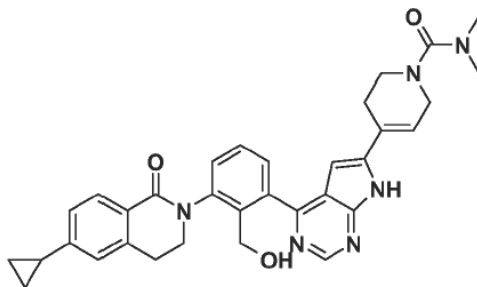


- 15 (1) 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético, Intermediario 41



El Intermediario 41 se preparó análogo al Intermediario 4 reemplazando el 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno con el 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (WO2010/000633).

- 5 (2) Dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-Ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetilfenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

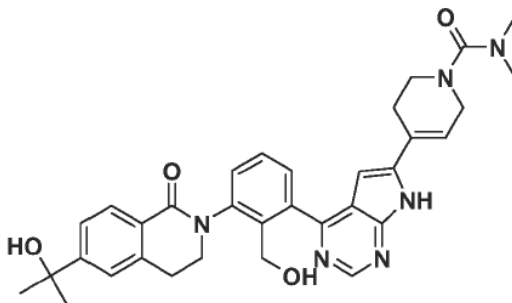


El Ejemplo 46 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 5 con el Intermediario 41.

- 10 MS (ESI): 563 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 47

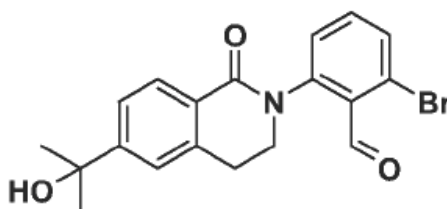
Dimetilamida del ácido 4-(4-{2-Hidroximetil-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



15

- (1) 2-Bromo-6-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzaldehído,

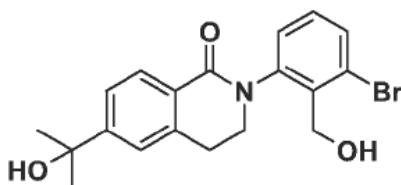
Intermediario 42



20

A una mezcla de 2,6-dibromo-benzaldehído (1,60 g, 6.06 mmol), Pd₂(dba)₃ (222 mg, 0.243 mmol), xantphos (210 mg, 0.364 mmol) y Cs₂CO₃ (2.77 g, 8.49 mmol) en dioxano (60 ml) bajo argón se agregó 6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (US2009/0306041) (995 mg, 4.85 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de ciclohexano/EtOAc) para dar el intermediario 42.

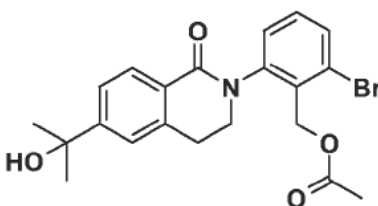
(2) 2-(3-Bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. Intermediario 43



A una solución del Intermediario 42 (320 mg, 0.824 mmol) en THF (10 ml) bajo atmósfera de argón se agregó gota a gota trietilborohidruro de litio (1 M en THF, 0.989 ml, 0.989 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de agregar solución saturada acuosa de NaHCO_3 (5 ml). Se agregó agua adicional y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de ciclohexano/EtOAc) para producir el intermediario 43.

MS (ESI): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.83 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.45 (s, 6H).

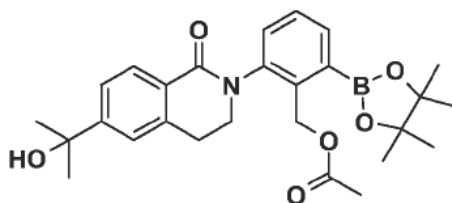
(3) 2-bromo-6-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencil éster del ácido acético, Intermediario 44



A una solución del Intermediario 43 (238 mg, 0.610 mmol) en DCM (6 ml) se añadieron TEA (0.085 ml, 0.610 mmol), DMAP (7.5 mg, 0.061 mmol) y anhídrido acético (62 mg, 0.610 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Los solventes se retiraron in vacuo y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de ciclohexano/EtOAc) para producir el intermediario 44.

MS (ESI): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.82 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

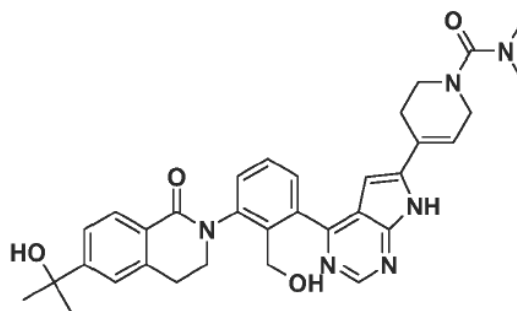
(4) 2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético, Intermediario 45



El Intermediario 45 se preparó análogo al Intermediario 4 reemplazando el 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoceno con el Intermediario 44.

MS (ESI): no hay picos, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.82 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 4H), 5.29 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.31 (s, 12H).

(5) Dimetilamida del ácido 4-(4-{2-Hidroximetil-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

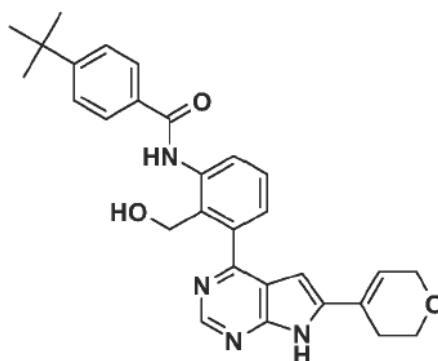


El Ejemplo 47 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 5 con el Intermediario 45, seguido por la eliminación básica del grupo protector de acetato con LiOH en MeOH/agua

5 MS (ESI): 581 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.86 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.57 (t, 1 H), 7.49 (m, 3H), 6.60 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 5.16 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

Ejemplo 48

4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida

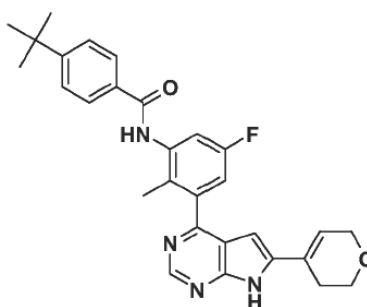


10 El Ejemplo 48 se preparó análogo al Intermediario 29 reemplazando el Intermediario 1 con el Intermediario 11, seguido por la eliminación del grupo protector de TBDPS con TBAF en THF.

MS (ESI): 483 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.90 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (t, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.64 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

15 Ejemplo 49

4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida

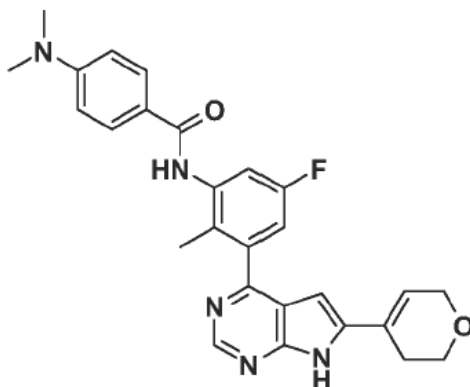


El Ejemplo 49 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 3 con el Intermediario 11 y el Intermediario 5 con el Intermediario 38.

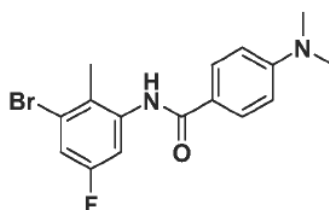
MS (ESI): 485 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.50(m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 50

- 5 N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metilfenil}-4-dimetilamino-benzamida



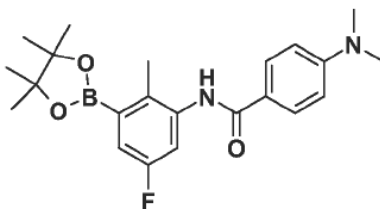
- (1) N-(3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-4-dimetilamino-benzamida, Intermediario **46**



- 10 El Intermediario 46 se preparó análogo al Intermediario 34 reemplazando el Intermediario 33 con el cloruro de 4-dimetilamino- benzoilo.

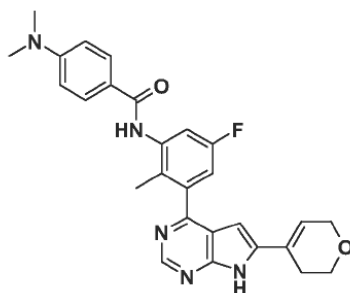
MS (ESI): 353 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.77 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.45 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.77 (d, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

- (2) 4-Dimetilamino-N-[5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida, Intermediario **47**



- 15 El Intermediario 47 se preparó análogo al Intermediario 4 reemplazando el 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno con el Intermediario 46.

- (3) N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-4-dimetilaminobenzamida

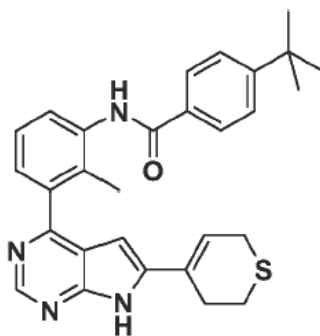


El Ejemplo 50 se preparó análogo al Ejemplo 49 reemplazando el Intermediario 38 con el Intermediario 47.

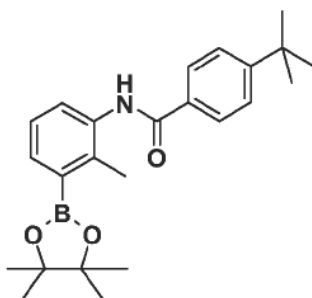
MS (ESI): 472 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 7.88 (d, 2H), 7.46 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.78 (d, 2H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.47 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 51

4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida



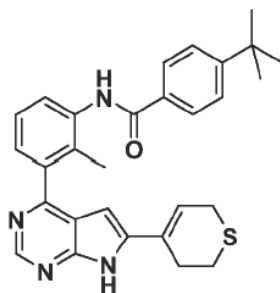
(1) 4-tert-Butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida, Intermediario 48



A una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (370.0 g, 1,58 mol) en DCM (4 l) y trietilamina (330 ml, 2,38 mol), se agregó gota a gota cloruro de 4-tert-butilbenzoilo (290 ml, 1,58 mol) durante 25 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua, solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se recogió en heptano (1 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó produciendo el intermediario 48 como un sólido beis.

MS (ESI): 394 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1 H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (s, 21 H).

(2) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2-H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida

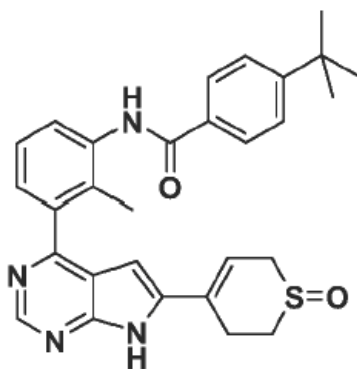


Para el acoplamiento de Suzuki entre Intermedio 15 cloruro (0,25 g, 0,99 mmol) y el Intermedio 48 éster borónico (0,78 g, 1,98 mmol) se utilizó el mismo protocolo como se describe en la etapa 1 del Ejemplo 1, para producir el Ejemplo 51 como un sólido beis.

- 5 MS (ESI): 483 $[M+H]^+$ 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,33 (br s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1 H), 7,93 (d, 2H), 7,59 (m, 1 H), 7,55 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,76 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 3,35 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 52

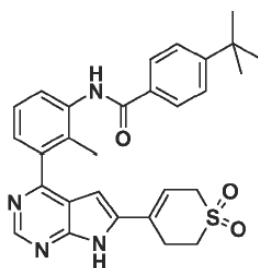
4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida.



- 10 El compuesto del Ejemplo 51 (240 mg, 0.50 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml) y se agregó peróxido de hidrógeno (0.051 ml, 0.50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se trató con solución de hidrógeno sulfito de sodio al 10% (10 ml) durante 10 minutos, se diluyó con agua, se basificó con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc a EtOAc/MeOH/NH₄OH 9:1:0.1 a EtOAc/MeOH/NH₄OH 8:2:0.2) para producir el compuesto del Ejemplo 52 como un sólido beis. MS (ESI): 499 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,45 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,84 (s, 1 H), 7,96 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 2H), 6,49 (br s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

20 Ejemplo 53

4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida.

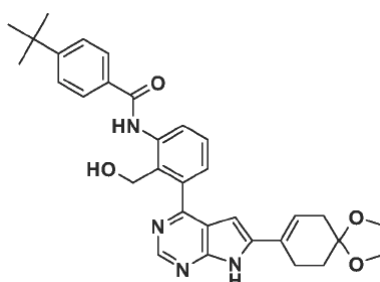


El compuesto del Ejemplo 51 (250 mg, 0.51 mmol) se disolvió en DCM (5 ml), luego se agregaron ácido trifluoro acético (5 ml) y peróxido de hidrógeno (0.079 ml, 0.78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con solución de hidrógeno sulfito de sodio al 10% (10 ml) durante 10 minutos, se diluyó con agua, se basificó con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica (EtOAc a EtOAc/Me- OH/NH₄OH 98: 2: 0.2) para producir el compuesto del Ejemplo 53 como un sólido beis.

MS (ESI): 515 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 54

4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida

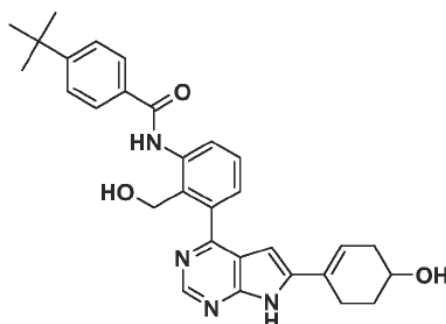


El Ejemplo 54 se preparó análogo al Intermediario 29 reemplazando el Intermediario 1 con el Intermediario 17, seguido por la eliminación del grupo protector de TBDPS con TBAF en THF.

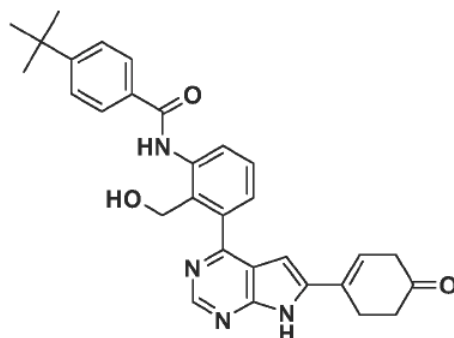
MS (ESI): 539 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.34 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.48 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 3.91 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 55

4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida



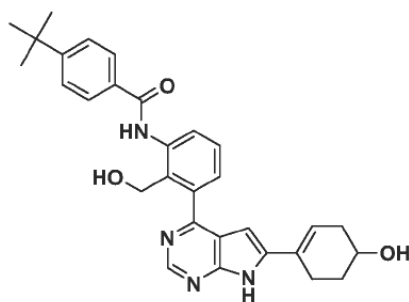
(1) 4-tert-Butil-N-{2-hidroximetil-3-[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida, Intermediario 49



El Intermediario 49 se preparó análogo al Intermediario 19 reemplazando el Ejemplo 27 con el Ejemplo 54.

MS (ESI): 495 [M+H]⁺

(2) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida



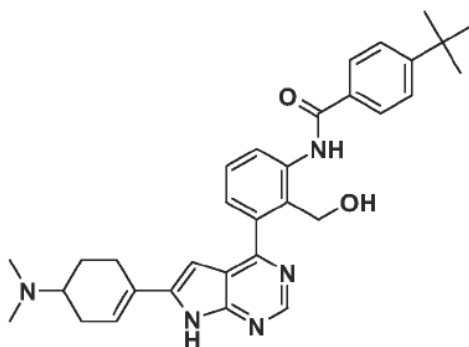
5

A una solución del Intermediario 49 (80 mg, 0.162 mmol) en MeOH/DCM (1: 1) se agregaron cloruro de cerio (III) heptahidrato (66,3 mg, 0.178 mmol) y NaBH₄ (6,1 mg, 0.162 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo tres veces con DCM/isopropanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante se purificó usando cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/MeOH/NH₃ gradiente) para producir el Ejemplo 55. MS (ESI): 497 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.29 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.49 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2,11 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.33 (s, 9H).

10

Ejemplo 56

15 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-dimetilamino-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida



20

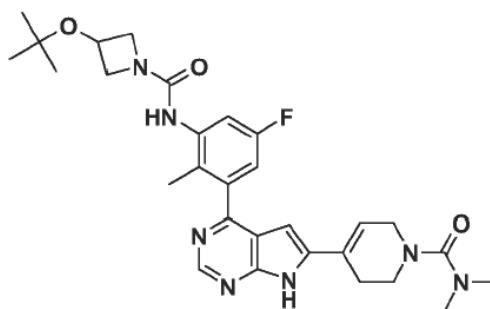
A una solución del Intermediario 49 (100 mg, 0.202 mmol) en DCM/MeOH/AcOH (4 ml, 100:93:7) se agregó dimetilamina (91 mg, 2.02 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de agregar cianoborohidruro de sodio (12.7 mg, 0.202 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se detuvo con HCl 2 N (3 ml). Después de agitación adicional durante 30 minutos se agregaron agua y NaOH 2N. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El

residuo resultante se purificó usando cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/MeOH/NH₄OH) para producir el Ejemplo 56.

MS (ESI): 524 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,31 (br s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 2,60-2,15 (m, 5H), 2,27 (m, 3H), 1,99 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 57

Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-carboxílico

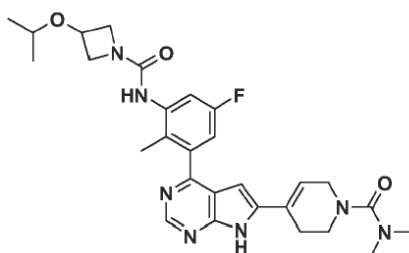


Una mezcla del Intermediario 6 (50 mg, 0.127 mmol), 4-nitrofenilcloroformiato (25.6 mg, 0.127 mmol), piridina (12 mg, 0.152 mmol) y DMAP (1.5 mg, 0.013 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se agregó 4-nitrofenilcloroformiato adicional (25.6 mg, 0.127 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego se agregaron piridina (100 mg, 1.27 mmol) y clorhidrato de 3-tert-butoxi-azetidina (US2009/0105209) (105 mg, 0.634 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó en EtOAc y solución acuosa de NH₄OH (2 M). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, gradiente de EtOAc/MeOH) para producir el Ejemplo 57 como sólido de color beis.

MS (ESI): 550 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,45 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (br s, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,57 (br s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 4,17 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).

Ejemplo 58

Dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[(3-isopropoxi-azetidin-1-carbonil)-aminol-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-carboxílico

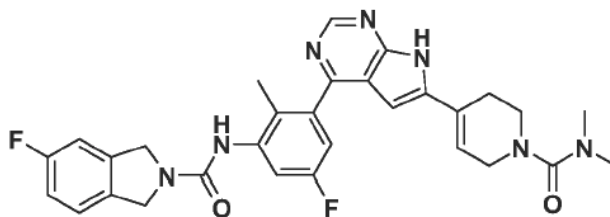


El Ejemplo 58 se preparó análogo al Ejemplo 57 reemplazando el clorhidrato de 3-tert-butoxi-azetidina con clorhidrato de 3- isopropoxi-azetidina.

MS (ESI): 536 [M+H]⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 12,24 (br s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 4,24 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,16 (d, 6H).

Ejemplo 59

{3-[6-(1-dimetilcarabmoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

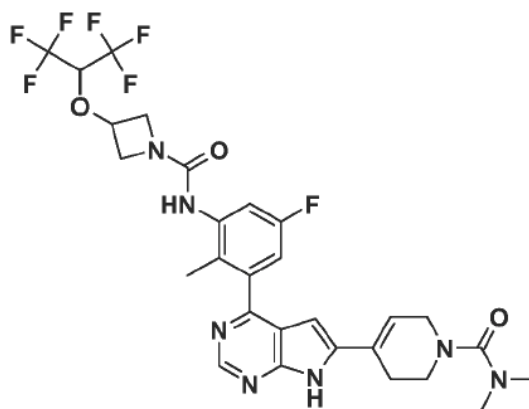


El Ejemplo 59 se preparó análogo al Ejemplo 57 reemplazando el clorhidrato de 3-tert-butoxy-azetidina con 5- fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol.

5 MS (ESI): 558 $[M+H]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.40 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.78 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

Ejemplo 60

Dimetilamida del ácido 4-[4-(5-Fluoro-2-metil-3-[[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)-azetidín-1-carbonil]-amino]-fenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

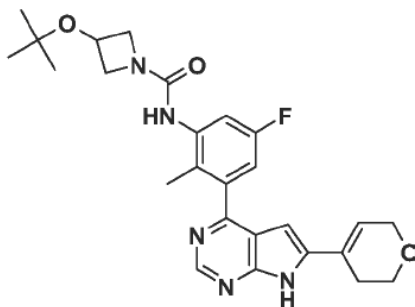


10 El Ejemplo 60 se preparó análogo al Ejemplo 57 reemplazando el clorhidrato de 3-tert-butoxy-azetidina con clorhidrato de 3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)-azetidina (WO2009/077334).

15 MS (ESI): 644 $[M+H]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.35 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.63 (m, 1 H), 4.75 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.46 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

Ejemplo 61

{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2- metil-fenil}-amida del ácido 3-tert-Butoxi-azetidín-1-carboxílico

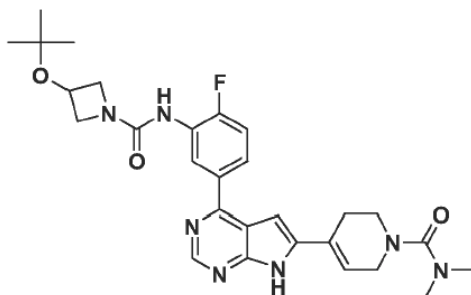


20 El Ejemplo 61 se preparó análogo al Ejemplo 57 reemplazando el Intermediario 6 con el Intermediario 12.

MS (ESI): 480 $[M+H]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 12.40 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.27 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

Ejemplo 62

- 5 Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

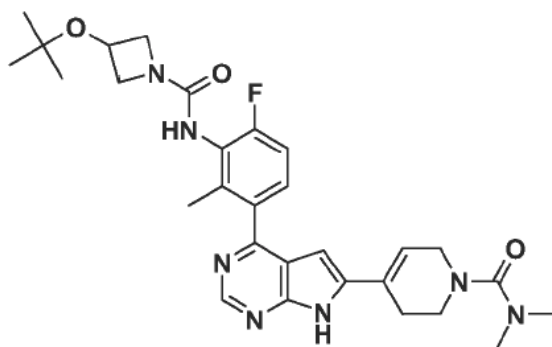


El Ejemplo 62 se preparó análogo al Ejemplo 57 reemplazando el Intermediario 6 con el Intermediario 10.

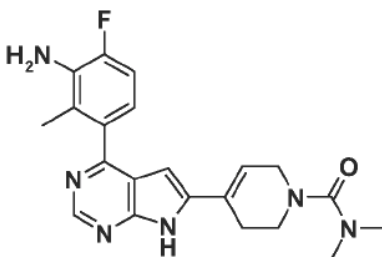
- 10 MS (ESI): 536 $[M+H]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 12,36 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.53 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 1.14 (s, 9H).

Ejemplo 63

Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



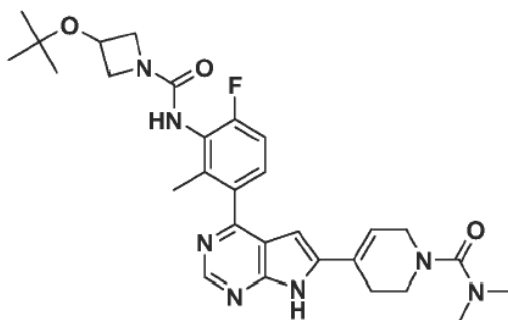
- 15 (1) Dimetilamida del ácido 4-[4-(3-Amino-4-fluoro-2-metil-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, Intermediario 50



- 20 El Intermediario 10 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 5 con 5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

MS (ESI): 395 $[M+H]^+$, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 12.28 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.03 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.00 (br s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

(2) Dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6- dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



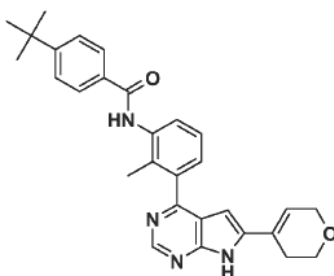
5

El Ejemplo 62 se preparó análogo al Ejemplo 57 reemplazando el Intermediario 6 con el Intermediario 50.

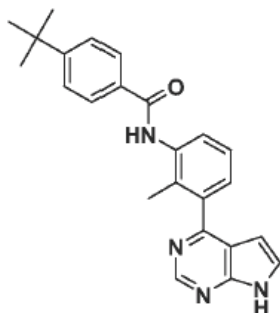
MS (ESI): 550 $[M+H]^+$, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 12,36 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.14 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

10 Ejemplo 64

4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida



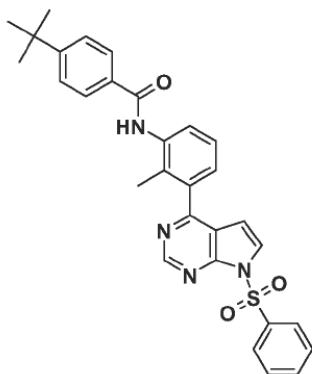
(1) 4-tert-Butil-N-[2-metil-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-benzamida, Intermediario **51**



15 El Intermediario 51 se preparó análogo al Intermediario 6 reemplazando el Intermediario 3 con 6-chloro-7-deazapurine y el Intermediario 5 con el Intermediario 48.

MS (ESI): 385 $[M+H]^+$, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 12.22 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.58 (d, 2H), 7.37 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 2,12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

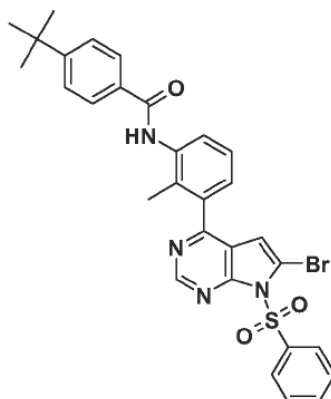
(2) N-{3-(7-Bencenosulfonil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-metil-fenil}-4-tert-butil-benzamida, Intermediario **52**



A una solución del Intermediario 51 (7.51 g, 19,54 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C se agregó porción a porción NaH (1.172 g, 29.3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, luego se agregó cloruro de benzenosulfonilo (3,70 ml, 25.4 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada acuosa de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (sílica gel, ciclohexano/AcOEt) produjo el Intermediario 52.

MS (ESI): 525 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.05 (d, 1 H), 7.92 (d, 2H), 7.78 (t, 1 H), 7.69 (t, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.53 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 2,12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

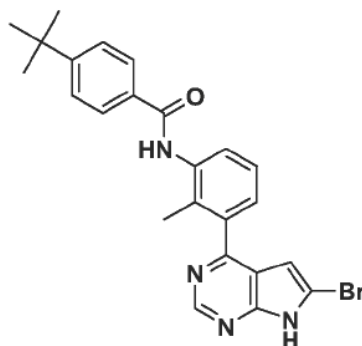
(3) N-[3-(7-Bencenosulfonil-6-bromo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida, Intermediario 53



A una solución del Intermediario 52 (4.26 g, 8.12 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se agregó lentamente LDA (1.5 M en THF, 16.24 ml, 24.36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas a -78 °C antes de agregar una solución de 1,2-dibromo-tetracloroetano (3.97 g, 12.18 mmol) en THF (1 ml). Se continuó agitando a -78 °C durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada acuosa de NH₄Cl y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (sílica gel, ciclohexano/AcOEt) produjo el Intermediario 53.

MS (ESI): 603 [M+H]⁺

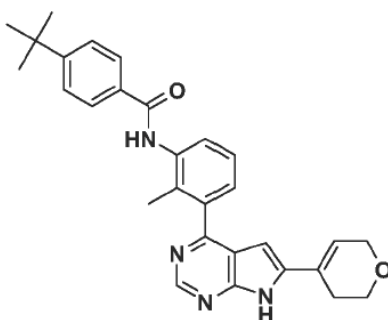
(4) N-[3-(6-Bromo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida, Intermediario 54



A una solución del Intermediario 53 (3,82 g, 6,33 mmol) en THF (64 ml) se agregó una solución de tert-butilato de potasio en THF (1 M, 9.49 ml, 9.49 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr, luego se agregó una solución adicional de tert-butilato de potasio en THF (1 M, 2.00 ml, 2.00 mmol) y se continuó agitando durante 1 hora adicional. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada acuosa de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (sílica gel, ciclohexano/AcOEt) produjo el Intermediario 54.

MS (ESI): 463 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 13.10 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

(5) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida

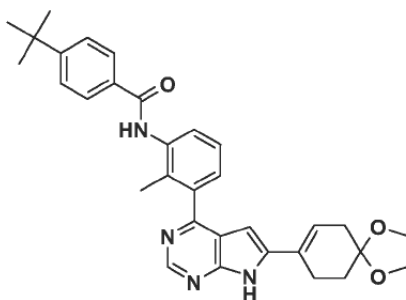


El Ejemplo 64 se preparó análogo al Intermediario 11 reemplazando el 4-cloro-6-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidine con el Intermediario 54.

MS (ESI): 467 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (m, 1 H), 7.37 (m, 2H), 6.63 (br s, 1 H), 6.25 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 65

4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida

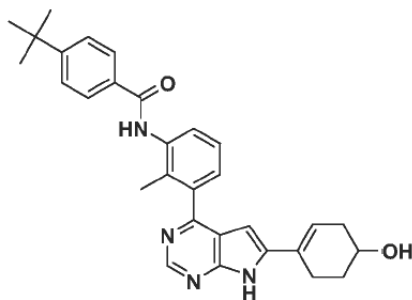


El Ejemplo 65 se preparó análogo al Intermediario 17 reemplazando el 4-cloro-6-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidine con el Intermediario 54.

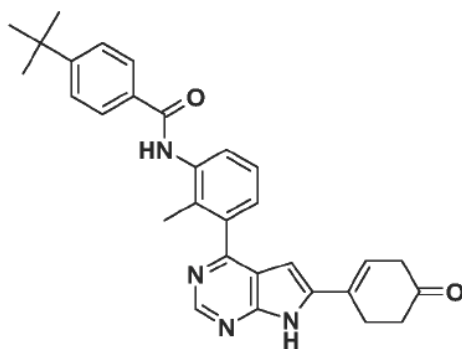
MS (ESI): 523 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.28 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.49 (m, 1 H), 7.37 (m, 2H), 6.46 (br s, 1 H), 6.23 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

Ejemplo 66

- 5 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida



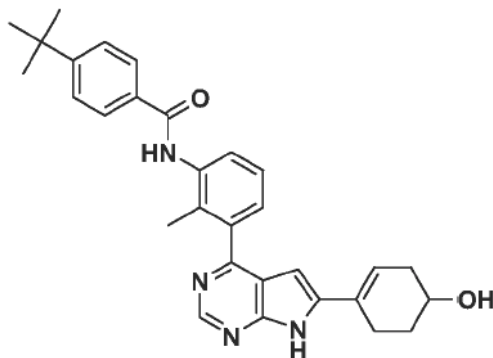
- (1) 4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida, Intermediario 55



El Intermediario 55 se preparó análogo al Intermediario 19 reemplazando el Ejemplo 27 con el Ejemplo 65.

- 10 MS (ESI): 479 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.35 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.49 (m, 1 H), 7.36 (m, 2H), 6.64 (br s, 1 H), 6.35 (s, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

- (2) 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida

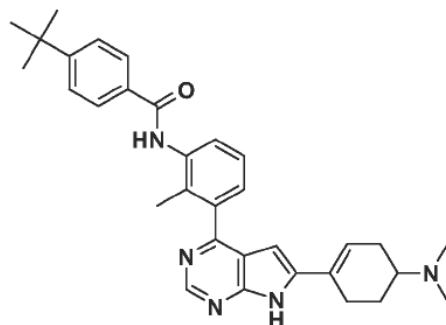


- 15 El Ejemplo 66 se preparó análogo a la etapa 2 del Ejemplo 28 reemplazando el Intermediario 19 con el Intermediario 55.

MS (ESI): 481 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.21 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

Ejemplo 67

5 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-dimetilamino-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida



El Ejemplo 67 se preparó análogo al Ejemplo 56 reemplazando el Intermediario 49 con el Intermediario 55.

MS (ESI): 508 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.23 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.40 br s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

Parte Biológica

Inhibición de la actividad enzimática de Btk

La actividad inhibidora de los presentes compuestos contra Btk se estableció en un ensayo enzimático bioquímico. Las placas de ensayo en formato de 384 pozos se prepararon con diluciones seriales de 8 puntos para los compuestos de prueba sobre una estación de trabajo Thermo CatX equipada con un Innovadyne Nanodrop Express. Las placas de prueba se prepararon mediante la adición de 50 nl por pozo de solución de compuesto en DMSO al 90%. Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante la adición gradual de 4.5 µl por pozo de solución de péptido/ATP (FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYMPMNAND-NH₂ 4 µM, ATP 164 µM) en regulador de quinasa (HEPES 50 mM, pH 7.5, DTT 1 mM, Tween 20 al 0.02%, BSA al 0.02%, DMSO al 0.6%, beta-glicerofosfato 10 mM, y ortovanadato de sodio 10 mM, MgCl₂ 18 mM, MnCl₂ 1 mM) y 4.5 µl por pozo de solución enzimática (BTK de longitud completa recombinante humana 6.4nM) en regulador de quinasa. Las reacciones de quinasa se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y subsecuentemente se terminaron por adición de 16 µl por pozo de solución de detención (HEPES 100 mM pH 7.5, DMSO al 5%, reactivo de recubrimiento Caliper al 0.1%, EDTA 10 mM, y Brij35 al 0.015%). Las reacciones de quinasa se analizaron en una estación de trabajo LC3000 Caliper mediante la separación de péptidos fosforilados y no fosforilados y actividades de quinasa se calcularon a partir de las cantidades de fosfopéptido recién formado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación para controlar las reacciones sin enzima (inhibición al 100%) y sin inhibidores (inhibición al 0%). La concentración de inhibidor requerida para inhibición al 50% (IC₅₀) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a concentraciones de inhibidor.

Ejemplo	Inhibición de la actividad enzimática de Btk IC ₅₀ [µM]
Ejemplo 1	0.001
Ejemplo 2	0.004
Ejemplo 3	0.005
Ejemplo 4	0.002
Ejemplo 5	0.003
Ejemplo 6	0.002
Ejemplo 7	0.003

Ejemplo	Inhibición de la actividad enzimática de Btk IC50 [μM]
Ejemplo 8	0.003
Ejemplo 9	0.005
Ejemplo 10	0.015
Ejemplo 11	0.005
Ejemplo 12	0.004
Ejemplo 13	0.004
Ejemplo 14	0.016
Ejemplo 15	0.017
Ejemplo 16	0.002
Ejemplo 17	0.001
Ejemplo 18	0.006
Ejemplo 19	0.023
Ejemplo 20	0.006
Ejemplo 21	0.006
Ejemplo 22	0.008
Ejemplo 23	0.012
Ejemplo 24	0.023
Ejemplo 25	0.002
Ejemplo 26	0.035
Ejemplo 27	0.110
Ejemplo 28	0.046
Ejemplo 29	0.013
Ejemplo 30	0.006
Ejemplo 31	0.003
Ejemplo 32	0.007
Ejemplo 33	0.004
Ejemplo 34	0.034
Ejemplo 35	0.014
Ejemplo 36	0.004
Ejemplo 37	0.026

Ejemplo	Inhibición de la actividad enzimática de Btk IC50 [μM]
Ejemplo 38	0.027
Ejemplo 39	0.013
Ejemplo 40	0.019
Ejemplo 41	0.023
Ejemplo 42	0.030
Ejemplo 43	0.140
Ejemplo 44	0.017
Ejemplo 45	0.008
Ejemplo 46	0.017
Ejemplo 47	0.002
Ejemplo 48	0.007
Ejemplo 49	0.099
Ejemplo 50	0.047
Ejemplo 51	0.047
Ejemplo 52	0.024
Ejemplo 53	0.064
Ejemplo 54	0.024
Ejemplo 55	0.004
Ejemplo 56	0.002
Ejemplo 57	0.007
Ejemplo 58	0.016
Ejemplo 59	0.003
Ejemplo 60	0.008
Ejemplo 61	0.006
Ejemplo 62	0.002
Ejemplo 63	0.002
Ejemplo 64	0.015
Ejemplo 65	0.009
Ejemplo 66	0.012
Ejemplo 67	0.008

Inhibición de la actividad celular de Btk

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden ser establecidos por su capacidad para inhibir la secreción de IL-8 inducida por el receptor de Fc γ dependiente de Btk en las células humanas. La línea celular de leucemia mieloide humana THP1 (ATCC TIB202) se cultivó en medio RPMI 1640 suplementado con FCS al 10% y 15 nM 1, 25-dihidroxi vitamina D3 durante 4 días antes de su uso a la diferenciación mieloide inducida. Un número suficiente placas de 384 pozos de grado de cultivo de tejido se recubrió con IgG humana de especificidad desconocida mediante la incubación durante la noche a 4 °C con 40 μ l/pozo de una solución de 50 μ g/ml de IgG en PBS. En el día del experimento, las placas se lavaron 5 veces con 80 μ l de agua en un lavador de placas Molecular Devices Aquamax DW4. Las soluciones de los compuestos de prueba en DMSO al 90% se agregaron a cada pozo en una estación de manipulación de líquidos Hamilton Microlab Star a 40 μ l/pozo de medio de cultivo tisular y la concentración total de DMSO se ajustó al 0.1%. Las células THP1 diferenciadas se agregaron entonces en 40 μ l/pozo para llegar a una densidad final de 5'000 células/pozo en 80 μ l de medio de cultivo. Después de 24 horas, la secreción de IL-8 se midió en el sobrenadante mediante el ensayo de HTRF IL-8 siguiendo el protocolo del proveedor (CisBio international). Los datos de inhibición se calcularon por comparación con cultivos de control sin enzima de estímulo de IgG (inhibición al 100% y sin inhibidores (inhibición al 0%). La concentración de inhibidor requerida para inhibición al 50% (IC50) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a concentraciones de inhibidor.

Ejemplo	Inhibición de la actividad celular de Btk IC50 [μ M]
Ejemplo 3	0.027
Ejemplo 16	0.069
Ejemplo 24	0.094
Ejemplo 38	0.020
Ejemplo 62	0.071

Inhibición de la actividad de Btk en sangre

Alternativamente, la actividad inhibidora de los presentes compuestos, en la sangre se estableció en el siguiente ensayo de activación de las células B in vitro. Toda la sangre se recogió de la aorta abdominal de ratas Lewis macho adultas anestesiadas y fue anticoagulada con 100 U/ml de heparina de sodio. La sangre se diluyó entonces al 50% con alta glucosa DMEM (Amimed) suplementada con 100 U/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina, L-glutamina 2 mM, 50 mg/ml de dextrano 40 y FCS al 5% (Fetacclone I, Gibco). Entonces, 190 μ l de sangre prediluida se mezcló en placas de microtitulación de 96 pozos con fondo en U (Nunc) con 10 μ l de diluciones seriales de compuestos de prueba en DMSO. Los cultivos se incubaron a 37 °C, CO2 al 5% durante 1 hora, luego, se agregaron 30 μ l de IL-4 de rata (Beckton-Dickinson, concentración final de 5 ng/ml) e IgM antirrata de cabra (Serotec, concentración final 15 μ g/ml) y los cultivos se incubaron durante 24 horas. La activación de células B se midió por citometría de flujo después de la tinción para el subconjunto de células B con anti-rataCD45RA marcado con PE-Cy5 (Beckton-Dickinson) y para el marcador de activación CD86 (anti-rata CD86 marcado con PE (Beckton-Dickinson). Todos los procedimientos de tinción se realizaron a temperatura ambiente durante 30 minutos en la oscuridad en placas de microtitulación con fondo en V de 96 pozos profundos (Corning) con Solución de Lisis BD (Beckton-Dickinson). Los datos de citometría se adquirieron en un citómetro de flujo FACScalibur (BD Biosciences) y la subpoblación de linfocitos fue cerrada de acuerdo con el tamaño y granularidad y se analizaron adicionalmente para la expresión de CD45RA y los marcadores de activación. Los datos para la inhibición de la activación de las células B se calcularon a partir del porcentaje de células teñidas positivamente para los marcadores de activación dentro de la población positiva a CD45RA. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con cultivos de control sin anti-IgM e IL-4 (inhibición al 100%) y sin inhibidores (inhibición al 0%). La concentración de inhibidor requerida para inhibición al 50% (IC50) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a concentraciones de inhibidor.

Ejemplo	Inhibición de la actividad de Btk en sangre IC50 [μ M]
Ejemplo 2	0.072
Ejemplo 6	0.112
Ejemplo 17	0.100

Ejemplo	Inhibición de la actividad de Btk en sangre IC50 [μ M]
Ejemplo 32	0.414
Ejemplo 58	0.179

Utilidades

Con base, por ejemplo, sobre los resultados de las pruebas biológicas, los compuestos de la invención pueden en general ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplantes; enfermedades en las que la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la organogénesis linfóide son anormales o indeseables; incluyendo la artritis reumatoide, la aparición sistémica artritis idiopática juvenil (SOJIA), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria crónica autoinmune, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, rechazo al trasplante mediada por anticuerpos (AMR), enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazo al trasplante hiperagudo, agudo y crónico mediado por células B; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, apoplejía, trastornos isquémicos, embolia pulmonar; cánceres de origen hematopoyético incluyendo, pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad Waldenström.

En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por un antagonista de la tirosina quinasa de Bruton.

Combinaciones

El compuesto de la presente invención se puede administrar bien sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica a medida que los otros agentes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados como el único ingrediente activo o en combinación con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con un inhibidor de la calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-0-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido o sal micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un inmunosupresor homólogo, análogo o derivado de la misma; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se divulga en la WO 02/38561 o la WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de la JAK3 quinasa, por ejemplo N-bencil-3,4-dihidroxi-bencilideno-cianoacetamida α -ciano- (3,4-dihidroxi)-] N-bencilcinamamida (Tirfostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4' hidroxifenil)-amino- 6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mono-citrato (también llamado CP-690,550), o un compuesto como se divulga en la WO 04/052359 o WO 05/066156; moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, tales como FTY720 (fingolimod), o compuestos divulgados en la WO 2005/000833; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de enlazamiento recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ej. ATCC 68629 designado) o un mutante del mismo, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un

agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorrubicina o 5-fluorouracilo; o un agente antiinfeccioso. Asociados de combinación adicionales a un compuesto de fórmula (I) se pueden seleccionar de un inhibidor de PI3K (por ejemplo, selectivos de pan, o alfa, beta, gamma, delta), inhibidores de TNF, inhibidores de IL1beta, inhibidores de IL17 e inhibidores del receptor de IL6 o IL.

- 5 Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utilizan aquí se entiende que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes son administrados no necesariamente por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

- 10 El término "combinación farmacéutica" como se usa aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, son administrados ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, son administrados ambos a un paciente como entidades separadas, bien sea de manera
15 simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración provee niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo de la paciente. Esto último también se aplica a terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

- 20 En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por quinasas Btk. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

- 25 En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

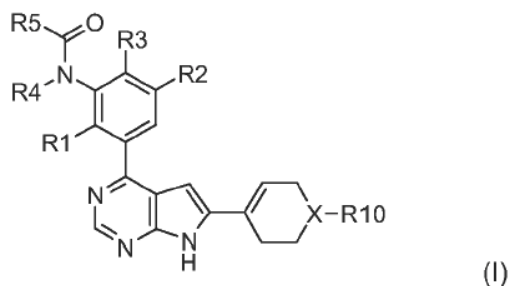
- 30 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación por los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro terapéutica agente); (ii) por los mismos médicos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

- 35 De acuerdo con lo anterior, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por quinasas Btk, en donde el medicamento es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por Btk, donde el medicamento es administra con un compuesto de fórmula (I).

- 40 La invención también provee un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el compuesto de fórmula (I) es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el otro agente terapéutico es prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también provee un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el compuesto de fórmula (I) es administrado con otro
45 agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el otro agente terapéutico es administrado con un compuesto de fórmula (I).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

5 en donde,

R1 es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R2 es hidrógeno o halógeno;

R3 es hidrógeno o halógeno;

R4 es hidrógeno,

10 R5 es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; SF₅; NR₆R₇; hidroxilo; C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alqueno; C₁-C₆ alquil carbonilo; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, o C₁-C₆ alcoxi; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; o

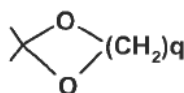
15 R5 es un sistema de anillo heterociclilo o heteroarilo mono- o bicíclico de 4 - 14 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O estando ese anillo opcionalmente sustituido por halógeno; hidroxilo; C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxilo o halógeno; o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o halógeno;

20 o R4 y R5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo piperidona, que comprende opcionalmente un anillo de fenilo fusionado, estando cualquier tal anillo opcionalmente sustituido por C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, or C₃-C₆ cicloalquilo, cada uno de los cuales miembros de sustitución puede ser opcionalmente sustituido por halógeno or hidroxilo;

R6 y R7 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

o R6 y R7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azacicloalcano saturado de 4 - 8 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁-C₆ alquilo;

X es O, S(O)_n en donde n es 0, 1 o 2, o está ausente;



25 en donde q es 2 o 3, y R10 es

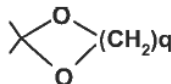
o X es CH o N; y R10 es hidrógeno, hidroxilo, -NR₆R₇, -CO-R₁₁, -S(O)_p-R₁₂ en donde p es 1 o 2,

R₁₁ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, ciano, halógeno, carboxi o C₁-C₆ alcoxi carbonilo; o NR₆R₇; y

30 R₁₂ es C₁-C₆ alquilo o NR₆R₇.

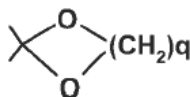
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro, R4 es hidrógeno; R5 es

fenilo sustituido por halógeno; C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxi; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; X es O, S(O)_n



5 en donde n es 0, 1 o 2, o en donde q es 2 o 3, y R10 está ausente; y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 junto con R5 es un 3,4-dihidro-2Hisoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxi; X es O, S(O)_n en donde n es 0, 1 o 2, o



en donde q es 2 o 3, y R10 está ausente;

y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 es hidrógeno; R5 es fenilo sustituido por halógeno; C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxi; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; X representa O y R10 está ausente; o X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 es hidrógeno; R5 es fenilo sustituido por C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxi; o C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; X representa N, R10 es hidrógeno o -CO-R11, R11 representa NR₆R₇ en donde R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o metilo; y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 es hidrógeno, R5 es azetidina opcionalmente sustituido por C₁-C₆ alcoxi, X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2Hisoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxi, X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

35 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 junto con R5 es una 3,4-dihidro-2Hisoquinolin-1-ona sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxi en la posición 6 de dicho anillo isoquinolina, X representa N, y R10 es hidrógeno o -CO-R11, y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

40 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 es hidrógeno, R5 es azetidina opcionalmente sustituido por C₁-C₆ alcoxi, X representa O, y las variables restantes son como se definen en la reivindicación 1.

45 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo, R2 y R3 son independientemente hidrógeno o flúor, R4 junto con R5 es una

3,4-dihidro- 2Hisoquinolin-1-ona opcionalmente sustituida por C₃-C₆ cicloalquilo o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, X representa O, y las variables restantes son como se definen la reivindicación 1.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es seleccionado de:

- 5 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-fluoro-ciclopropil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 10 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-isopropil-metil-amino]-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 {3-[6-(1-dimetilcarbamoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 3-Metil-1 H-indole-6-carboxílico,
- 15 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-{4-[5-Fluoro-2-metil-3-(4-piperidin-1-il-benzoilamino)-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 20 dimetilamida del ácido 4-{4-[5-Fluoro-3-(isopropenil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-{4-[5-Fluoro-3-(4-isopropoxi-benzoilamino)-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 25 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-pentafluorotio-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 30 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 {3-[6-(1-dimetil-carbamoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 1-Metil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-6-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Dimetilamino-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 35 dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-hidroximetil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 40 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-2-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Acetil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,

- dimetilamida del ácido 4-(4-{4-Fluoro-3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida,
- 5 N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida,
- 10 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
- 15 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2'3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-2-metil-3-[6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-benzamida,
- 20 2-(4-{4-[3-(4-ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil éster del ácido acético,
- 4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-3-[6-[1-(2-hidroxi-actil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)benzamida,
- N-(3-[6-[1-(2-Ciano-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-benzamida,
- 25 N-(5-Fluoro-2-metil-3-[6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida,
- 2-[4-(4-{5-fluoro-2-metil-3-[4-(pentafluoro-sulfanil)-benzoilamino]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil éster del ácido acético,
- 30 N-(5-Fluoro-3-[6-[1-(2-hidroxi-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)-4-(pentafluoro-sulfanil)-benzamida,
- tert-butil éster del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 4-tert-Butil-N-(3-[6-[1-(2-fluoro-acetil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida,
- 35 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoilamino]-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida,
- dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 40 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-dimetilsulfamoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida,

- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
- dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-tert-Butil-1-oxo-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 5 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(6-Ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- dimetilamida del ácido 4-(4-{2-Hidroximetil-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida,
- 10 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-benzamida,
- N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-4-dimetilamino-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida, 4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
- 15 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-dimetilamino-ciclohex-1-enil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida,
- dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 20 dimetilamida del ácido 4-(4-{5-Fluoro-3-[(3-isopropoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- {3-[6-(1-dimetilcarabmoil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido 4-[4-(5-Fluoro-2-metil-3-{[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)-azetidin-1-carbonil]-amino}-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 25 {3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil}-amida del ácido 3-tert-Butoxi-azetidin-1-carboxílico,
- dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 30 dimetilamida del ácido 4-(4-{3-[(3-tert-Butoxi-azetidin-1-carbonil)-amino]-4-fluoro-2-metil-fenil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida, y
- 35 4-tert-Butil-N-{3-[6-(4-dimetilamino-ciclohex-1-enil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil}-benzamida.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es seleccionado de:
- dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Acetil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico;
- 40 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico;

- dimetilamida del ácido 4-(4-{4-Fluoro-3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzoilamino]-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico;
- N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida;
- 5 N-{3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-hidroximetil-fenil]-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida;
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-2-metil-3-[6-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida;
- 10 4-tert-Butil-N-{3-[6-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-tert-Butil-N-{3-[6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-tert-Butil-N-{5-fluoro-3-[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]-benzamida;
- 15 dimetilamida del ácido 4-{4-[3-(4-Ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2'3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico;
- 4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-2-metil-3-[6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenil)-benzamida;
- 20 2-(4-{4-[3-(4-ciclopropil-benzoilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil éster del ácido acético; y
- 4-Ciclopropil-N-(5-fluoro-3-[6-[1-(2-hidroxi-actil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil)benzamida.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 25 14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más coagentes terapéuticamente activos.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.
- 30 16. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho uso es para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por Btk.