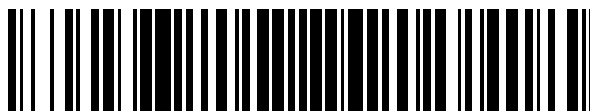


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 532**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11707115 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2536730**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de CDK4/6**

30 Prioridad:

05.01.2011 US 429997 P

03.01.2011 US 429372 P

19.02.2010 US 306248 P

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

19.10.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BRAIN, CHRISTOPHER THOMAS;

CHO, YOUNG SHIN;

GIRALDES, JOHN WILLIAM;

LAGU, BHARAT;

LEVELL, JULIAN;

LUZZIO, MICHAEL;

PEREZ, LAWRENCE BLAS;

WANG, YAPING y

YANG, FAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 532 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de CDK4/6

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con a nuevos compuestos de pirrolopirimidina y composiciones farmacéuticas de los mismos, específicamente compuestos de pirrolopirimidina y composiciones farmacéuticas de los mismos los cuales son inhibidores de CDK4/6. La invención también está dirigida a estos compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer.

Antecedentes de la invención

10 La progresión del ciclo celular de los mamíferos es un proceso estrictamente controlado en el cual las transiciones a través de diferentes fases son llevadas a cabo de una manera altamente ordenada y custodiadas por múltiples puestos de control. La proteína retinoblastoma (pRb) es la proteína de punto de control para la transición de fase de G1 a S. La pRb se asocia con una familia de factores de transcripción E2F para prevenir su actividad en ausencia de estímulos de crecimiento apropiados (véase Ortega et al., *Biochimica et Biophysica Acta- Reviews on Cancer* 2002; 1602 (1):73-87; Shapiro, *Journal de Clinical Oncology* 2006; 24 (11):1770-1783). Tras la estimulación por mitógenos, las células quiescentes comienzan su entrada en la fase S mediante las D-ciclinas recién sintetizadas, las cuales son las activadoras de quinasas 4 y 6 dependientes de ciclina 6 (CDK4/6). Una vez enlazadas por las ciclinas, la CDK4/6 desactiva la proteína pRb través de la fosforilación. La fosforilación de pRb libera E2F para dirigir la transcripción de genes requeridos para la fase S. Una desactivación completa de pRb requiere fosforilación tanto por ciclina D-CDK4/6 y ciclina E-CDK2. Las fosforilación por CDK4/6 en sitios específicos de pRb (Ser780, Ser795) han demostrado ser un prerrequisito para la fosforilación de la ciclina E-CDK2. (Véase Lindbergh et al, *Molecular and Celular Biología* 1998; 18 (2): 753-761). Además de las D-ciclinas, la actividad de CDK4/6 está regulada por p16, codificada por el gen INK4a, el cual inhibe la actividad quinasas. (Véase Kama et al, *Sáciense* 1994; 264 (5157): 436-440). Las proteínas CIP/KIP, las cuales son inhibidoras de ciclina E-CDK2, también enlazan al complejo de D-CDK4/6 de ciclina, y esto da como resultado activación adicional de CDK2 secuestrando las proteínas CIP/KIP lejos de su objetivo. (Véase Ser et al, *Genes & Development* 1999; 13 (12): 1501-1512) Por lo tanto, la ciclina D-CDK4/6 es un complejo clave de enzimas que regula la fase de G1 a S.

15 La ruta D-ciclina-CDK4/6-INK4a-pRb es universalmente alterada para favorecer la proliferación celular en el cáncer. En la mayoría de los casos (-80%), los cánceres mantienen una de pRb funcional y utilizan diferentes mecanismos para incrementar la actividad de CDK4/6 quinasas. (Véase Ortega et al., *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer* 2002; 1602 (1):73-87; Shapiro, *Journal de Clinical Oncology* 2006; 24 (11):1770-1783)). En el linfoma de Células del Manto (MCL), la ciclina D1 es translocada al promotor IgH (t11:14) lo que da como resultado la expresión constitutiva de la proteína, lo que lleva a la activación de CDK4/6 (Véase Amin, et al., *Archives de Pathology & Laboratory Medicine* 2003; 127 (4):424-431; Oudat, et al., *Modern Pathology* 2001; 14 (1):175A). Esta translocación es observada en > 90% de los casos de MCL y considerada patognomónica para la enfermedad. La D-ciclina también es translocada en 20% de los mielomas múltiples. (Véase Bergsagel et al, *Immunological Reviews* 2003; 194 (1):96-104).

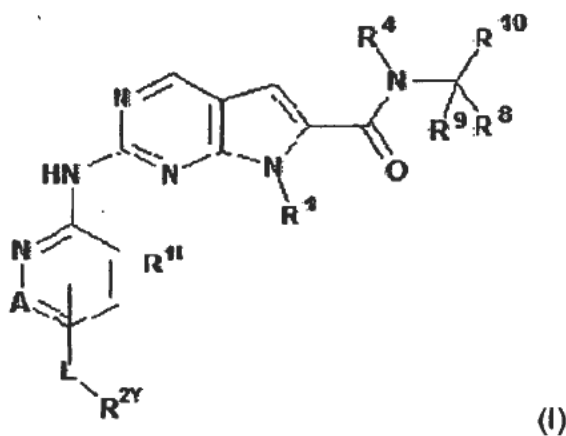
20 Además de translocación, también se puede incrementar la abundancia de D-ciclina mediante la amplificación o sobreexpresión, y los ejemplos de éstos se pueden encontrar en el cáncer esofágico de células escamosas, donde una porción significativa exhibe amplificación de ciclina D1 (Véase Jiang, et al., *Cancer Research* 1992; 52 (10): 2.980-2983) y en el cáncer de seno, donde la sobreexpresión de ciclina D1 es frecuente (Véase Arnold et al., *Journal de Clinical Oncology* 2005). La actividad de la quinasas CDK4/6 también puede ser incrementada mediante la amplificación del propio gen CDK4 y las coamplificaciones de genes CDK4 y MDM2 son observados en casi todos los casos de liposarcomas desdiferenciados. (Véase Sirvent, et al., *American Journal de Surgical Pathology* 2007; 31 (10):1476-1489). El inhibidor genético de CDK4/6 también es inactivado frecuentemente en el cáncer para lograr la activación de CDK4/6 y los ejemplos de esto incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas, el melanoma y el cáncer de páncreas (Brambilla, et al., *Journal de Pathology* 1999; 188 (4):351-360; Cowgill et al., *American Journal de Surgery* 2003; 186 (3):279-286; Gazzeri, et al., *Oncogene* 1998; 16 (4):497-504; Kamb et al., *Science* 1994; 264 (5157):436-440; Ortega et al., *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer* 2002; 1602 (1):73-87).

25 Además de estos defectos genéticos relacionados directamente con la ruta D-ciclin-CDK4/6-INK4a-pRb, la actividad de las CDK4/6 quinasas también puede ser potenciada por aberraciones oncogénicas de las rutas de mitógenos que incrementan la expresión de D-ciclina. Los ejemplos aquí incluyen amplificaciones de EGFR en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que activan las mutaciones K-Ras en el cáncer de páncreas, la mutación V600E B-Raf en el melanoma y la inactivación de PTEN en el cáncer de colon (Véase Dailey, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2005; 16 (2):233-247; Engelman, *Nature Reviews Cancer* 2009; 9 (8):550-562; Garcia-Echeverria, *Purinergic Signalling* 2009; 5 (1):117-125, Gray-Schopfer et al., *Cancer and Metastasis Reviews* 2005; 24 (1):165-183, John, et al., *Oncogene* 2009; 28.S14-S23, Sharma, et al., *Nature Reviews Cancer* 2007; 7(3):169-181).

- Tomados en conjunto, un gran número de tumores humanos logra la proliferación celular potenciada mediante el incremento de la actividad de CDK4/6 y un inhibidor de molécula pequeña de estas quinasas podrían proveer un medio efectivo para tratar estas enfermedades. Los inhibidores de CDK son conocidos y se han presentado solicitudes de patente sobre tales inhibidores. (Véase, por ejemplo, la WO2007/140222, WO2009/085185).
- 5 Inhibidores de otras quinasas del ciclo celular se describen en la WO2008/135232. Compuestos derivados de pirrolopirimidina tales como los descritos en la US2009/0203688 o en Moriarty K.J. et al., en Bioorg Med Chem Lett, 16, 2006, 5778-5783, se han descrito para el tratamiento de la enfermedad proliferativa tal como el cáncer. Así se han hecho intentos para preparar compuestos que inhiben la actividad de CDK4/6 y un número de tales compuestos han sido descritos en la técnica. Sin embargo, en vista del número de respuestas patológicas que son mediadas por
- 10 CDK4/6, sigue habiendo una necesidad continua de inhibidores de CDK4/6 que se puedan utilizar en el tratamiento de una variedad de condiciones, incluyendo el cáncer.

Resumen de la invención

La invención está dirigida a compuestos novedosos de pirrolopirimidina de fórmula (I)

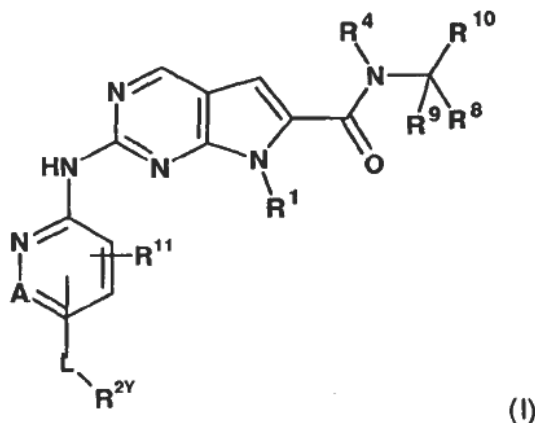


- 15 en la que R¹, R²ʸ, R⁴, R¹¹, R⁸, A y L se definen en el presente documento y a las sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

- Los compuestos de la presente invención son inhibidores de CDK4/6 y podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por CDK4/6, como el cáncer, incluyendo el linfoma de células del manto, liposarcoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de esófago de células escamosas y
- 20 cáncer de seno. La invención está dirigida además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención está dirigida además a un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para uso en métodos de inhibición de la actividad de CDK4/6 y en el tratamiento de trastornos asociados con la misma.

Descripción detallada de la invención

- 25 La invención está dirigida a compuestos novedosos de pirrolopirimidina de fórmula (I)



en donde:

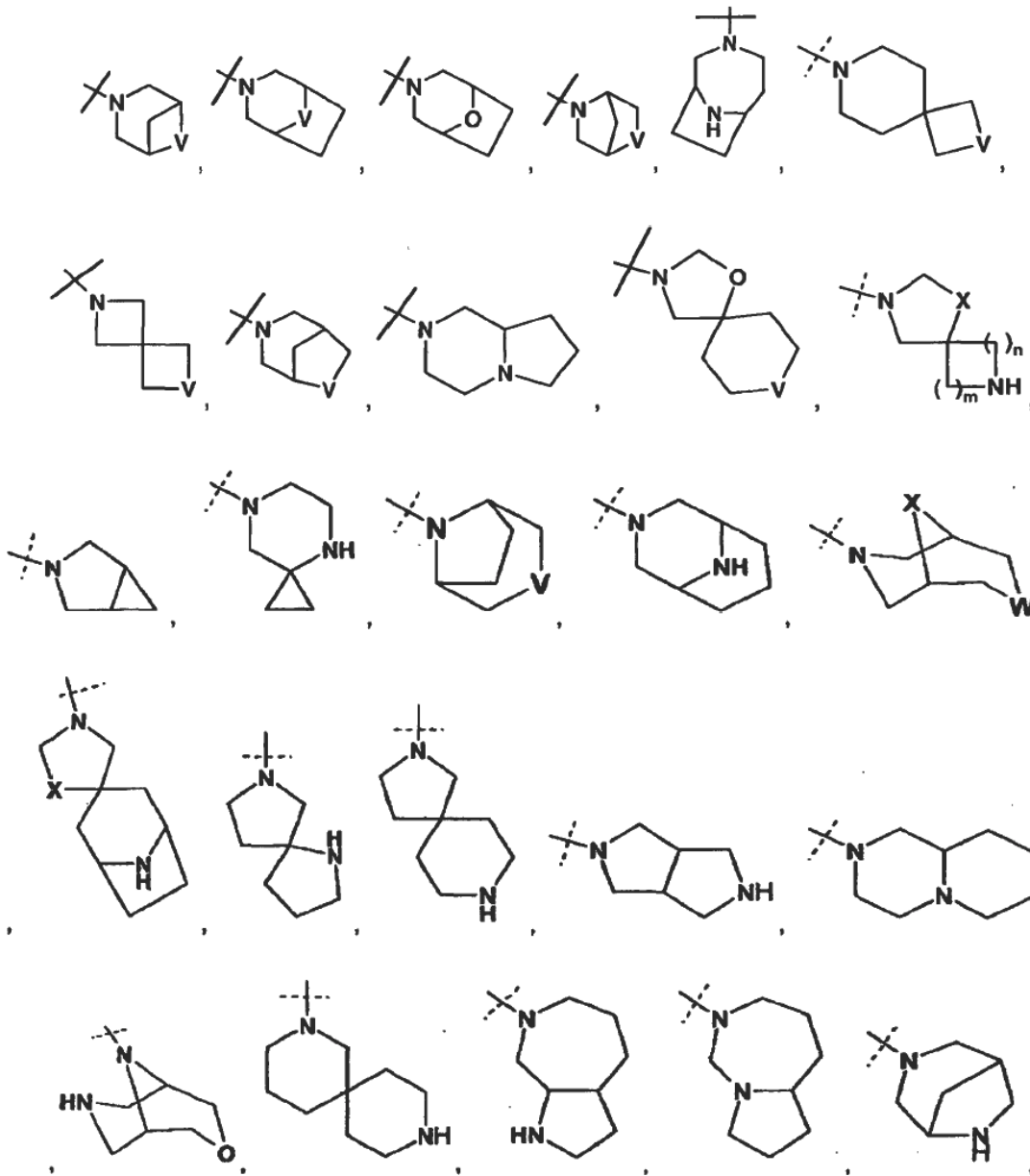
5 R¹ es C₃₋₇ alquilo; C₄₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₆ alquilo y OH; fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₆ alquilo, C(CH₃)₂CN, y OH; piperidinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo y C₁₋₆ alquilo; tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo y C₁₋₆ alquilo; o biciclo[2.2.1]heptanilo;

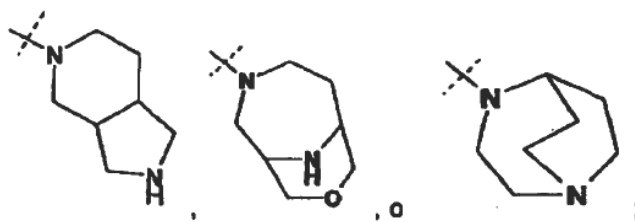
A es CH o N;

R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

L es un enlace, C(O), o S(O)₂;

R^{2Y} es





V es NH o CH₂;

X es O o CH₂;

W es O o NH;

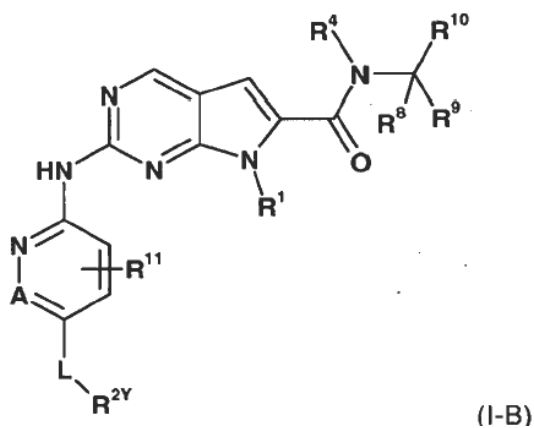
5 m y n son cada uno independientemente 1, 2, o 3 con la condición de que m y n no son ambos 3;

10 cada R^{2Y} es opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, NH₂, y -S-C₁₋₃ alquilo; CD₃; halo; oxo; C₁₋₃ haloalquilo; hidroxilo; NH₂; dimetilamino; bencilo; -C(O)-C₁₋₃alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de NH₂, -SCH₃ y NHC(O)CH₃; -S(O)₂-C₁₋₄alquilo; y pirrolidinil-C(O)-;

R⁴ es hidrógeno, deuterio, o C(R⁵)(R⁶)(R⁷); y

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H o deuterio.

Una realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I-B)

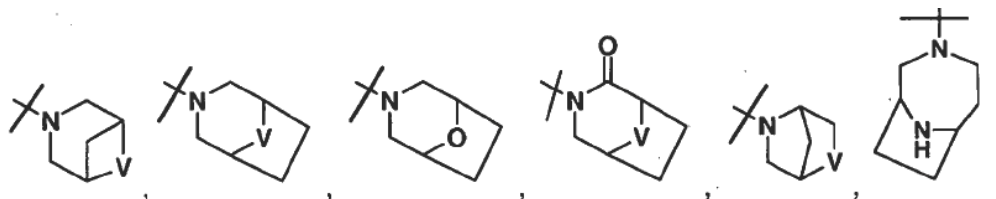


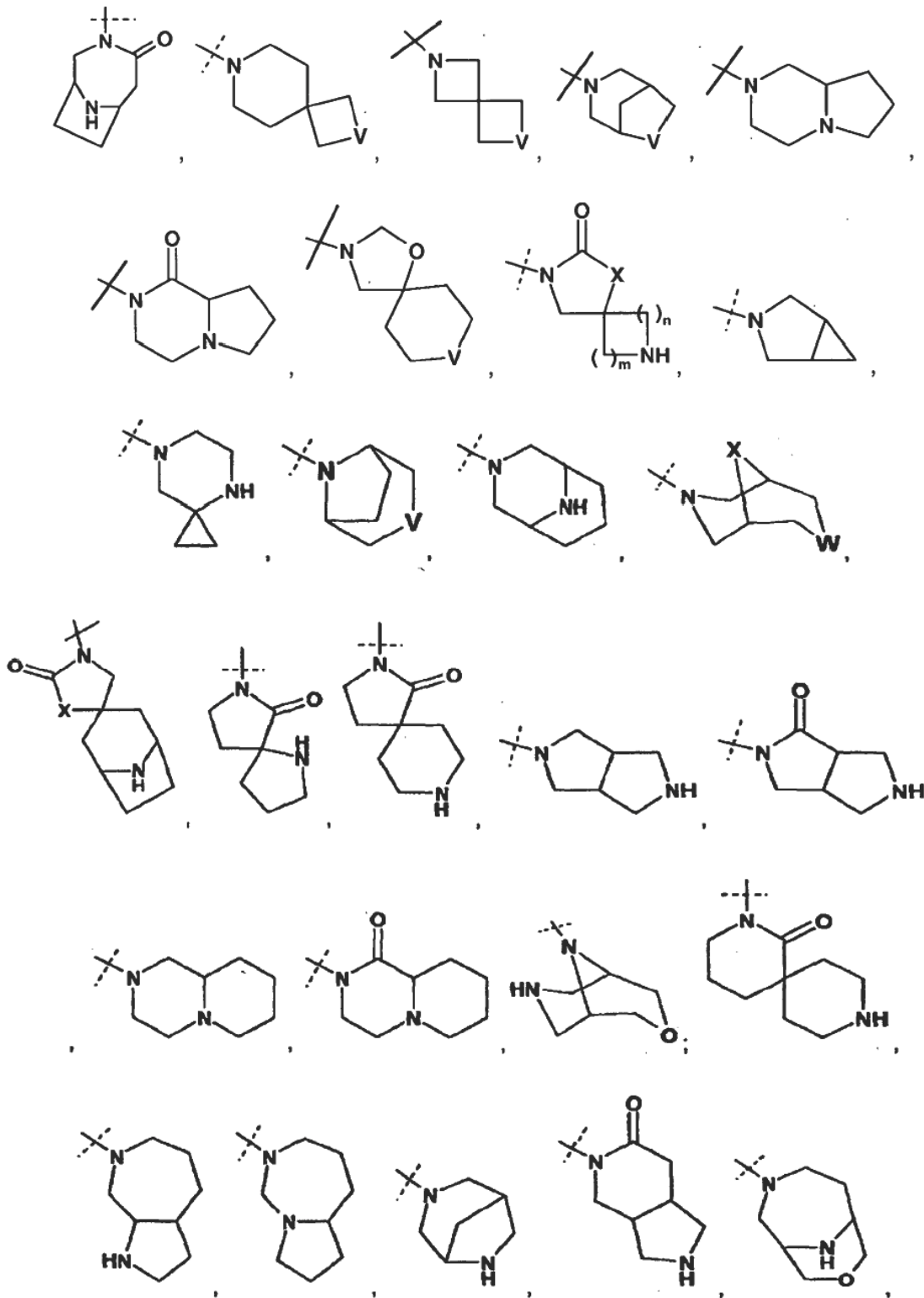
15

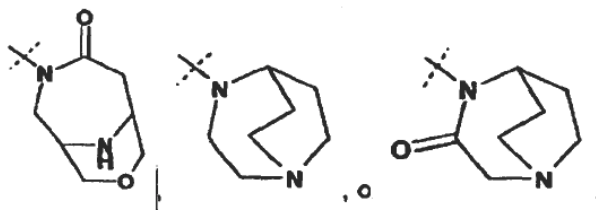
en donde

L es un enlace o C(O);

R^{2Y} es







V es NH o CH₂;

X es O o CH₂;

W es O o NH;

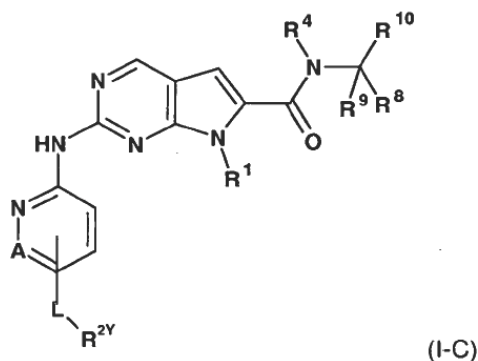
5 m y n son cada uno independientemente 1, 2, o 3 con la condición de que m y n no son ambos 3;

cada R^{2Y} es opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, NH₂, y -S-C₁₋₃ alquilo; CD₃; C₁₋₃ haloalquilo; hidroxilo; NH₂; dimetilamino; bencilo; -C(O)-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de NH₂, -SCH₃ y NHC(O)CH₃; -S(O)₂-C₁₋₄ alquilo;

10

pirrolidinil-C(O)-; y R¹, R⁴-R¹¹, y A son como se define en la fórmula (I) anterior.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (IC)



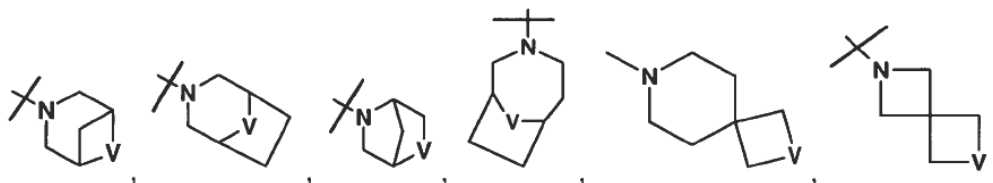
en donde:

15 R¹ es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno de metilo, etilo, u OH;

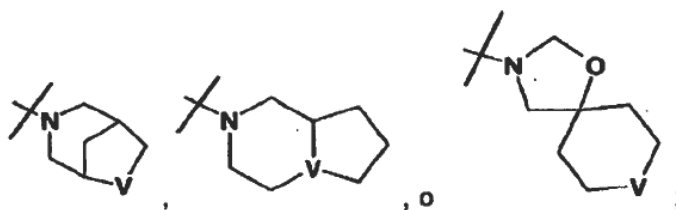
A es CH o N;

L es un enlace, -C(O)-, o S(O)₂-;

R^{2Y} es



20



en donde cada R^{2Y} es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, u oxo;

5 V es NH o CH_2 ; R^4 es hidrógeno, deuterio, o $C(R^5)(R^6)(R^7)$; y R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o deuterio.

En una realización de la presente invención L es un enlace. En otra forma de realización L es C (O).

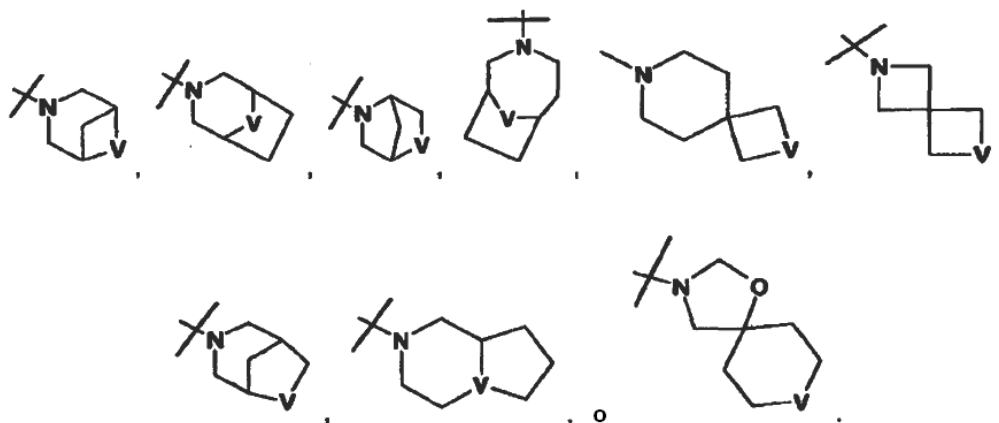
En una realización A es CH. En otra realización A es N. Preferiblemente, A es CH.

Preferiblemente R^{11} es hidrógeno o metilo. El más preferido es hidrógeno.

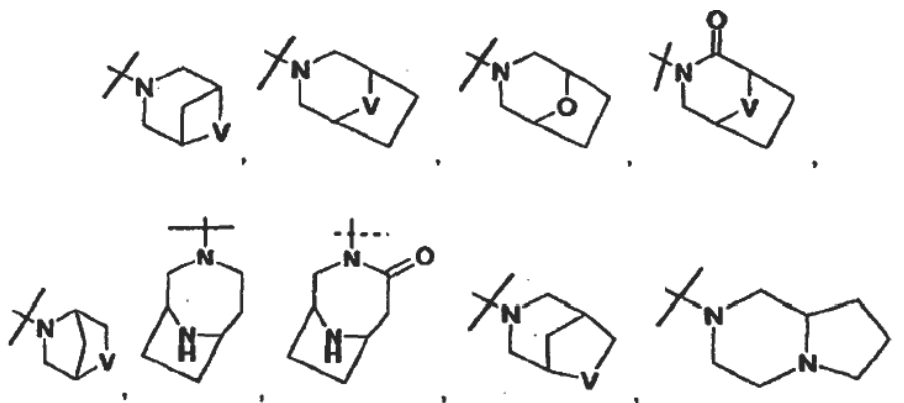
Preferiblemente R^4 es $C(R^5)(R^6)(R^7)$ y R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno.

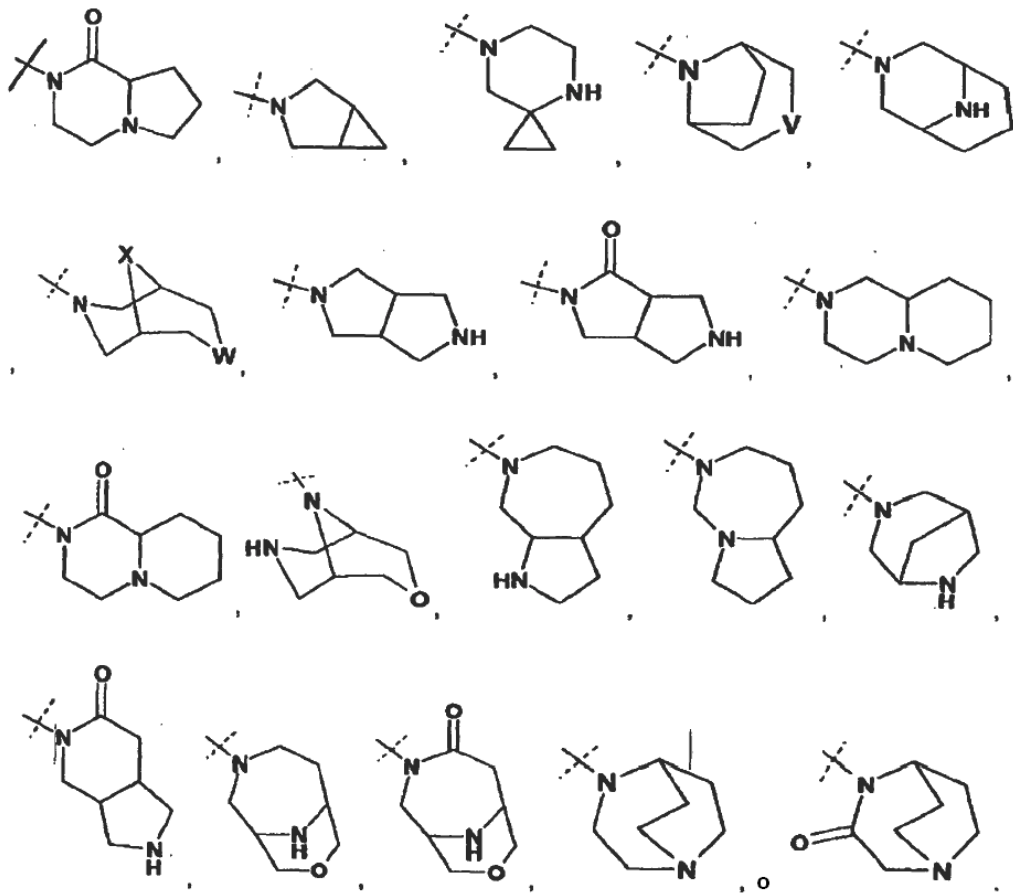
10 Preferiblemente R^1 es C_{4-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con un C_{1-6} alquilo. En una realización más preferida R^1 es opcionalmente ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo sustituidos. Ciclopentilo es el más preferido. También se prefieren ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo no sustituidos.

En otra realización de la invención R^{2Y} es:

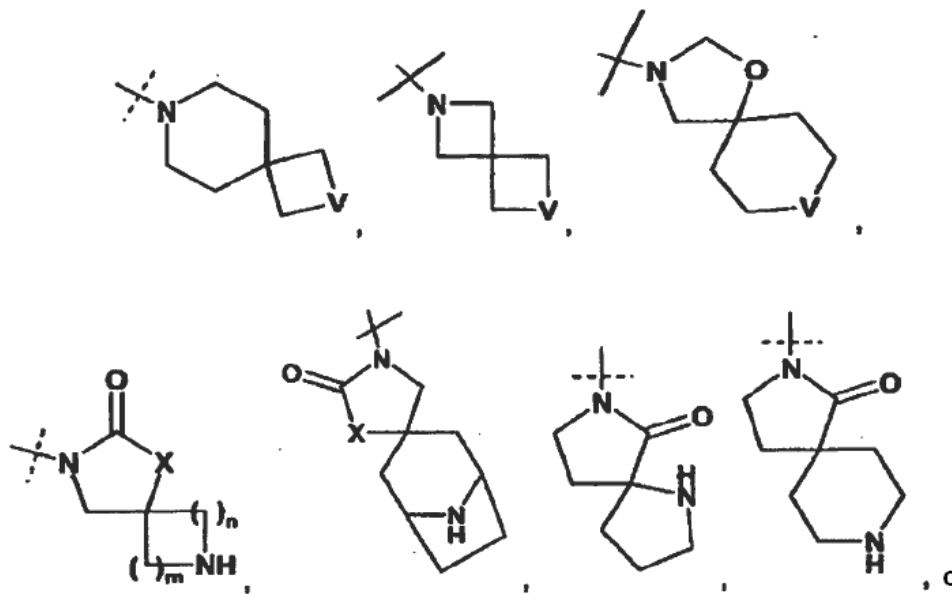


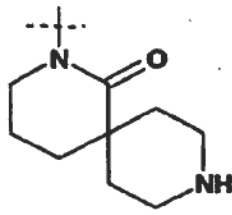
15 En otra realización R^{2Y} es:



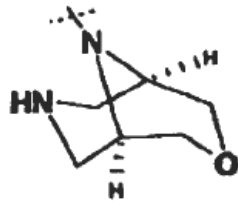


En otra realización R^{2Y} es:

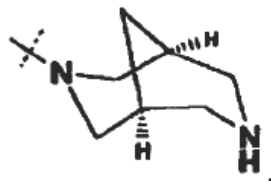




En otra realización R^{2Y} es:

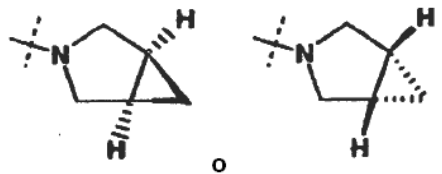


En otra realización R^{2Y} es:

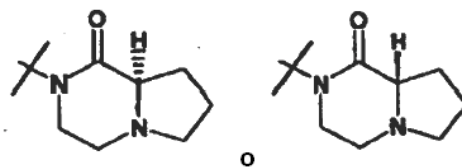


5

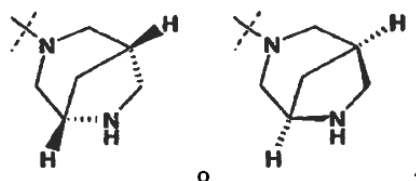
En otra realización R^{2Y} es



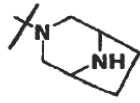
En otra realización R^{2Y} es



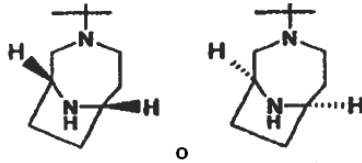
10 En otra realización R^{2Y} es



En una realización preferida R^{2Y} es

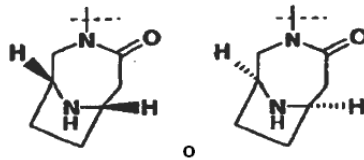


En una realización preferida R^{2Y} es



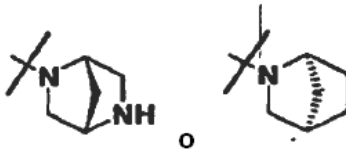
opcionalmente sustituido con un C_{1-3} alquilo.

5 En una realización preferida R^{2Y} es

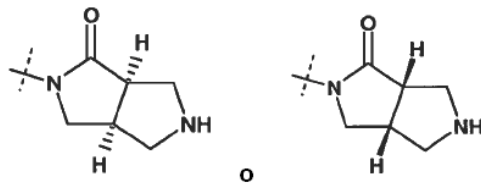


opcionalmente sustituido con un C_{1-3} alquilo.

En una realización preferida R^{2Y} es

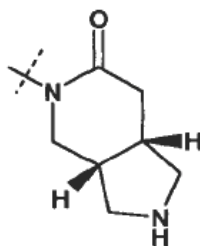


10 En una realización preferida R^{2Y} es



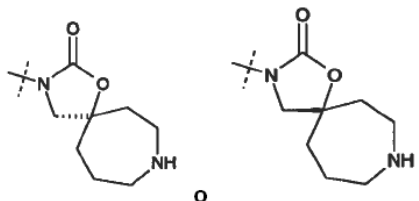
opcionalmente sustituido con un C_{1-3} alquilo.

En una realización preferida R^{2Y} es

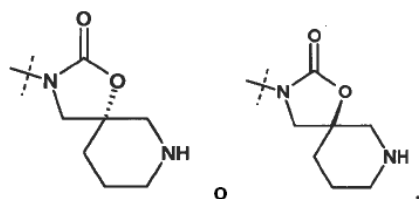


15 opcionalmente sustituido con un C_{1-3} alquilo.

En una realización preferida R^{2Y} es



En una realización preferida R^{2Y} es



5 Preferiblemente R^{2Y} es no sustituido.

Compuestos específicos de la presente invención incluyen:

2-(5-(2,6-Diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

10 dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

25 metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

30 2-(5-((1R,5S)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

dimetilamida del ácido 7-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((18,6R)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

5 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

10 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

15 dimetilamida del ácido 2-[5-(4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico; y

7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

25 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

30 dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-6-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

35 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-4-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(3-oxo-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida; y

40 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,6aR)-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

5 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida; y

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-5-metil-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

10 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

15 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico; y

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

20 Términos y definiciones

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (C₁₋₆ alquilo), 3 a 7 átomos de carbono (C₃₋₇ alquilo), 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄ alquilo), o 1 a 3 átomos de carbono (C₁₋₃ alquilo). Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos que están bien sea parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir como un anillo sencillo, anillo bicíclico, anillo tricíclico, o un anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos de 3-14 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo también se refieren a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 a 9 átomos de carbono de anillo, o entre 4 y 7 átomos de carbono de anillo. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo 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.

40 El "deuterio", o "D", o "d" se refiere a un isótopo del hidrógeno cuyo núcleo contiene un protón y un neutrón. Cuando una posición particular es designada como que tiene deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es mayor que la abundancia natural de deuterio (típicamente 0.015%). A menos que se indique otra cosa, cuando una posición es designada específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es mayor que la abundancia natural de deuterio.

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

45 Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono del grupo alquilo es reemplazado con halo, preferiblemente fluoro. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen mono-, di-, y tri-fluorometilo, mono-, di-, y tri-clorometilo, mono-, di-, tri-, tetra-, y penta-fluoroetilo, y mono-, di-, tri-, tetra-, y penta-cloroetilo.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "opcionalmente sustituido" indica que un grupo tal como alquilo, cicloalquilo, o un grupo R específico puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes como se define aquí. El término "sustituido" en referencia a un grupo indica que un átomo de hidrógeno unido a un átomo dentro del grupo es reemplazado. Sería de entenderse que el término "sustituido" incluye la provisión implícita de que tal sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente; y que la sustitución da como resultado un

compuesto estable (esto es, uno que no experimenta espontáneamente transformaciones tales como por reordenamiento, ciclización, o eliminación. En ciertas realizaciones, un átomo individual puede ser sustituido con más de un sustituyente, siempre y cuando tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Se definen aquí sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

- 5 El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente de otra manera) se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como, todos los estereoisómeros (incluyendo diastereómeros y enantiómeros), tautómeros y los compuestos marcados isotópicamente. Los solvatos e hidratos son considerados generalmente composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención.
- 10 Tal como se utilizan aquí los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal de the American Chemical Society* o la *Journal de Biological Chemistry*. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y a lo largo de toda la especificación.

ACN	acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
ac.	Acuoso
BnBr	bencillbromuro
boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
C	Celsius
cat.	Catalítico
CDI	cabonildiimidazol
CSA	Ácido canforsulfónico
conc.	Concentrado
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
Da	Daltons
deg	Grados
DIBAL, DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DIPC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMI	1,3 dimetil-2-imidazolidinona
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido

EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	etanol
eq	equivalentes
g	gas
h	horas
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HMPA	hexametilfosforamida
hep	heptano
HCl	ácido clorhídrico
inh.	Inhibición
imid.	Imidazol
K	Kelvin
KHMDS	hexametildisililazida de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LiBH ₄	borohidruro de litio
LHMDS	hexametildisililazida de litio
LC	cromatografía líquida
LC/MS	Espectro de masas cromatografía líquida
M	molar
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MHz	megahertz
min	minutos
mol.	Tamices moleculares
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
N	normal
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Pd/C	Paladio sobre carbono
PEG(750)	O-(2-aminoetil)-O'-metil polietilen glicol 750; NH ₂ (CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₃ ;
CAS#	[80506-64-5]; Fluka 07964; MW PROMEDIO= 750
PS	Poliestireno

Py	Piridina
PPM	partes por millón
RP	Fase reversa
TA	Temperatura Ambiente
R _t	Tiempo de retención
s	Sólido
satd.	Saturado
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TMS	trimetilsililo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N, N, N', N'</i> -tetrametiluronio
TLC	Cromatografía en Capa Fina
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
h	Horas
min	minutos
m/z	Masa a carga
MS	espectro de masas
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

5 La persona experimentada apreciará que se pueden preparar las sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Tal como se utiliza aquí, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición ácida o una sal de adición básica de un compuesto de la invención. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. de acuerdo con lo anterior, la invención está dirigida además a sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I).

10 Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, 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/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

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

20 Ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar 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, ácido metanosulfónico, 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 sales de amonio, potasio, sodio, calcio y de magnesio.

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

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto original, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como 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, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. 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 de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada aquí, no se especifica, la estructura está pretendiendo abarcar cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos. Así, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden ser utilizados como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

30 Tal como se usa aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta está especificada de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog RS. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar bien sea por R o S. La estereoquímica también se puede especificar mediante el uso de un enlace en forma de cuña sólida o una línea sombreada, cuando la estructura química de un compuesto o sustituyente es dibujado. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria), que hacen rotar un plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias.

40 Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cualesquier racematos resultantes de productos finales o intermediarios pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica puede ser así empleada para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas 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-toluil 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.

55 Si un compuesto de la invención contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también están previstas para ser incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, 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 enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presente en formas cis- (Z)- o trans- (E)-.

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.

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 se considera como un sustituyente de los compuestos de la presente invención. 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).

Además de los compuestos que contienen deuterio actualmente ejemplificados, cualquier fórmula dada aquí también está prevista para representar las 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 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 incorporarse 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 , ^{13}C , y ^{14}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 de 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 PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención 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 compuestas acompañantes utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

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 pueden inherentemente 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 solvente son las utilizadas 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 en el que la molécula de solvente es agua. Por otra parte, 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.

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para rutas particulares de administración tales como la administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones

5 farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse 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 someterse 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, emulsificantes y reguladores, etc.

10 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 sódica y/o polivinilpirrolidona; Si se desea; d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

15 Las tabletas pueden ser recubiertas con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo
20 que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de 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 desintegrantes, por
25 ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son sin recubrir o recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proveer así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede ser empleado un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral
30 pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo está mezclado 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 es mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

35 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 esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, 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 convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o
40 contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles 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 respaldo, un depósito
45 que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la rata para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un prolongado período 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,
50 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.

55 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.

15 Métodos de uso

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de CDK4/6 y por lo tanto pueden ser capaces de tratar enfermedades en donde la patología subyacente es (al menos en parte) mediada por CDK4/6. Tales enfermedades incluyen el cáncer y otras enfermedades en las que existe un trastorno de la proliferación, apoptosis, o diferenciación celular.

20 Así, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores RB+ve (positivo a proteína de retinoblastoma), incluyendo tumores que albergan mutaciones en Ras, Raf, Receptores del Factor de Crecimiento o sobreexpresión del Receptores del Factor de Crecimiento. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores con amplificaciones de genes de CDK4 y CDK6, así como, los tumores que sobreexpresan asociados de ciclina de las quinasa dependientes de ciclina. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores RB-ve.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento tumores con aberraciones genéticas que activan la actividad de la CDK4/6 quinasa. Estos incluyen, pero no se limitan a, los cánceres con translocaciones de D-ciclina tales como el linfoma de células del manto y mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina tales como cáncer de seno y cáncer de esófago de células escamosas, amplificaciones de CDK4 tales como liposarcoma, amplificaciones de CDK6 o sobreexpresiones tales como linfoma de células T y la inactivación de p16 tales como melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas.

Los compuestos de la presente invención que pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres que tienen aberraciones genéticas en los reguladores corriente arriba de la D-ciclinas, donde el defecto da como resultado un incremento de abundancia de D-ciclinas, también pueden ser considerados para el tratamiento. Estos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda con la activación de FLT3, cánceres de seno con sobreexpresión de Her2/neu, dependencia de ER o fenotipo negativo triple, cánceres de colon con mutaciones activadoras de la ruta MAPK, PI3K o WNT, melanomas con mutaciones activadoras de la ruta MAPK, cánceres de pulmón de células no pequeñas con aberraciones activadoras de la ruta EGFR y cánceres de páncreas con la aberraciones activadoras de la ruta MAPK incluyendo mutaciones K-ras.

40 Ejemplos de cánceres que pueden ser tratados con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, seno, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cervix, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata y piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas). Otros ejemplos de cánceres que pueden ser tratados con un compuesto de la presente invención incluyen tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, (tales como linfoma difuso de células B), linfoma de células T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielogenosas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica Otros cánceres incluyen cáncer de tiroides folicular; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o habdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; retinoblastoma; queratoacantoma; cáncer folicular tiroideo; y sarcoma de Kaposi.

55 Un grupo de cánceres incluye cánceres de seno humanos (por ejemplo, tumores primarios de seno, cáncer de seno con ganglios negativos, adenocarcinomas de ducto invasivos del seno, cánceres de seno no endometrioides); y cánceres endometriales. Otro subgrupo de cánceres en donde los compuestos que tienen actividad inhibitoria de

CDK4/6 pueden ser de particular beneficio terapéutico comprende glioblastoma multiforme, TODAS las células T, sarcomas, melanoma familiar y melanoma.

5 Inhibidores de CDK4/6 también podrían ser útiles en el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo virus herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV y HCMV; la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis autoinmune mediada, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos de miocardio asociadas con lesión isquémica, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelética, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales, enfermedades oftálmicas, incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, y el dolor por cáncer.

10 Los métodos de tratamiento descritos aquí comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad del mismo. Realizaciones individuales que se describen aquí incluyen métodos para tratar cualquiera de los trastornos o enfermedades mencionados anteriormente mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad del mismo.

15 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 actividad de una proteína, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, desacelerar 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 condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por CDK4/6, o (ii) asociada con la actividad de CDK4/6, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de CDK4/6; o (2) reducir o inhibir la actividad de CDK4/6; o (3) reducir o inhibir la expresión de CDK4/6. 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 administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente, reducir o inhibir la actividad de CDK4/6; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de CDK4/6. El significado de la expresión "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en la realización anterior para CDK4/6 también se aplica por los mismos medios a cualesquier otras proteínas/péptidos/enzimas relevantes.

20 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.

25 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, desacelerar 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 refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernible por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien 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.

30 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.

35 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1.000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente de 1-500 mg o aproximadamente de 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad del mismo que está siendo tratado. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal pueden determinar fácilmente la cantidad

efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

5 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente 10⁻³ molar y 10⁻⁹ molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1- 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg. Una realización de la presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para modular la actividad de CDK4/6 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

15 Otra realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por CDK4/6 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto. Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar un trastorno o una enfermedad mediado por CDK4/6, en un sujeto en necesidad de tratamiento del mismo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de carcinomas con aberraciones genéticas que activan la actividad de la CDK4/6 quinasa. Estos incluyen, pero no se limitan a, los cánceres con translocaciones de D-ciclina tales como el linfoma de células del manto y mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina tales como cáncer de seno y cáncer de esófago de células escamosas, amplificaciones de CDK4 tales como liposarcoma, amplificaciones CDK6 o sobreexpresiones tales como linfoma de células T y la inactivación de p16 como el melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas. Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CDK4. Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por CDK4, en un sujeto en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste de carcinomas con aberraciones genéticas que activan la actividad de CDK4/6 quinasa. Estos incluyen, pero no se limitan a, cánceres con translocaciones de D-ciclina tales como el linfoma de células del manto y el mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina tales como cáncer de seno y cáncer de esófago de células escamosas, amplificaciones de CDK4 tales como liposarcoma, amplificaciones de CDK6 o sobreexpresiones tales como linfoma de células T y la inactivación de p16 como el melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas.

35 Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

Otra realización descrita aquí es el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CDK4/6 en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de carcinomas con aberraciones genéticas que activan la actividad de CDK4/6 quinasa. Estos incluyen, pero no se limitan a, cánceres con translocaciones de D-ciclina tales como el linfoma de células del manto y mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina tales como cáncer de seno y cáncer de esófago de células escamosas, amplificaciones de CDK4 tales como liposarcoma, amplificaciones de CDK6 o sobreexpresiones tales como linfoma de células T y la inactivación de p16 tales como melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas.

45 Combinaciones

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por separado, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

50 En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 la inhibición de CDK4/6. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

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

5 En una realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un contenedor, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque tipo blíster, tal como el usado típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

10 El kit de la invención puede ser utilizado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser llevado juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para 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 médicos mismos (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.

20 De acuerdo con lo anterior, la invención provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de CDK4/6, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de CDK4/6, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la presente invención.

25 La invención también provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de CDK4/6, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara 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 la inhibición de CDK4/6, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de CDK4/6, en donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de CDK4/6, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I).

30 La invención también provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CDK4/6, en donde el paciente previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) ha sido tratado con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CDK4/6, en donde el paciente previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) ha sido tratado con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de un agente anti-inflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, anti-cáncer, citotóxico o un inhibidor de quinasa que no sea un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo. Ejemplos adicionales de agentes que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4 Ig, anticuerpos seleccionados de anti-ICAM-3, receptor de anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de la función B de NF-kappa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, inhibidores de mTOR, leflunimida, inhibidores de ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabine, arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, inhibidor de la B-Raf, inhibidor de MEK, inhibidor de PI3K, inhibidor de la HSP90, inhibidor de CDK1, inhibidor de CDK2, inhibidor de CDK5, inhibidor de CDK7, inhibidor de CDK8, inhibidor de CDK9, inhibidor de EGFR, inhibidores de FGFR, inhibidores de PDGFR, inhibidor de Her2/neu, inhibidor de FLT3, antagonistas de andrógenos, receptores de glucocorticoides y prosterona, inhibidor de la SMO, inhibidor de WNT, inhibidor de Bcl, inhibidor de IAP, inhibidor de Mcl, inhibidor de MDM2, inhibidores de p52, inhibidor de proteosoma (Velcade), o derivados de los mismos.

Combinaciones individuales específicas que pueden proveer beneficios particulares de tratamiento incluyen cotratamiento del linfoma de células del manto o de pacientes con cáncer pancreático con inhibidores de mTOR, como Everolimus.

5 Un compuesto de la presente invención también puede estar en combinación con otros agentes, por ejemplo, un inhibidor adicional de la proteína quinasa que es o no es un compuesto de la invención, para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con proteína quinasa en un sujeto. Por el término "combinación" se quiere decir o bien una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la presente invención y un asociado de combinación se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

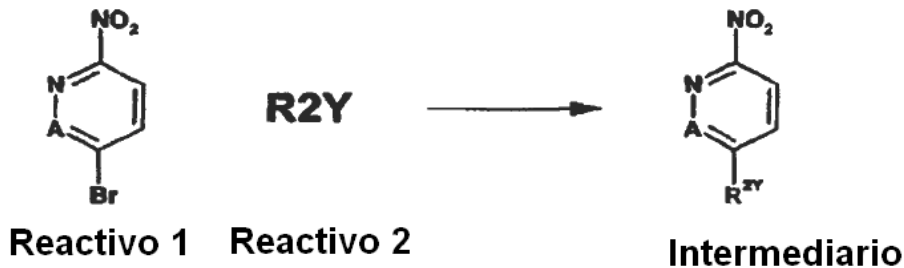
10 Los compuestos de la invención se pueden administrar, simultáneamente o secuencialmente, con un antiinflamatorio, antiproliferativo, agente quimioterapéutico, inmunosupresor, anticáncer, agente citotóxico o un inhibidor de quinasa distinto de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos adicionales de agentes que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados de anti-ICAM-3, receptor de anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, las proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de la función B de NF-kappa, fármacos antiinflamatorios no esteroidales, esteroides, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptores de TNF solubles, rapamicina, leflunimida, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosídina, eptilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

15 20 25 Un compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. Alternativamente, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación y el agente adicional se puede formular juntos en otra forma de dosificación. Cualesquier formas de dosificación separadas se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.

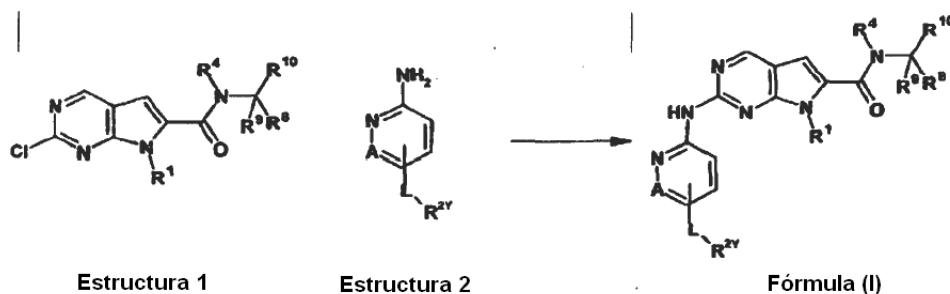
30 Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional tal como se describe aquí. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una composición individual.

Procedimientos sintéticos generales e Intermediarios

35 Procedimiento 1 general de acoplamiento N-C

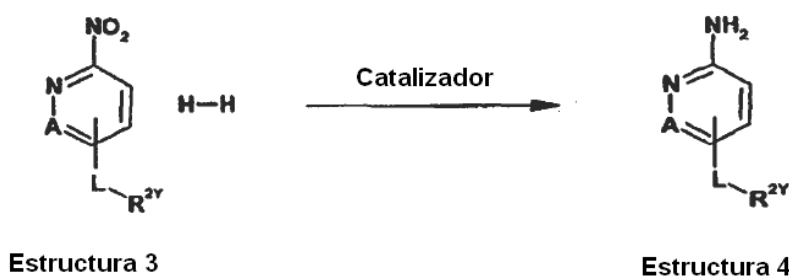


o



5 En un recipiente de reacción apropiado se combinaron compuestos de estructura 1 (1 equivalente) y compuestos de estructura general 2 (1 equivalente) en un solvente apropiado (tales como, pero no limitados a dioxano). A esta solución resultante se agregó acetato de paladio (II) (0.1 equivalentes), ligando tal como BINAP, XPhos o Xantphos (0.15 equivalentes), y carbonato de cesio (1.5 equivalentes). El nitrógeno se burbujó entonces suavemente a través de la mezcla de reacción (aproximadamente 5 a 10 minutos). La mezcla de reacción resultante se calentó a entonces, utilizando bien sea un baño de aceite o un horno de microondas hasta aproximadamente 100 a 130 °C durante una cantidad de tiempo apropiado mediante el cual el análisis de cualquiera de TLC o HPLC MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se retiró de la fuente de calor y se dejó enfriar. A continuación, la mezcla se manipuló mediante la adición de un solvente apropiado tal como diclorometano o acetato de etilo. Los insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado orgánico se extrajo con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio o de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un residuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel usando una fase móvil apropiada que produjo el intermediario deseado o un compuesto de Fórmula (I).

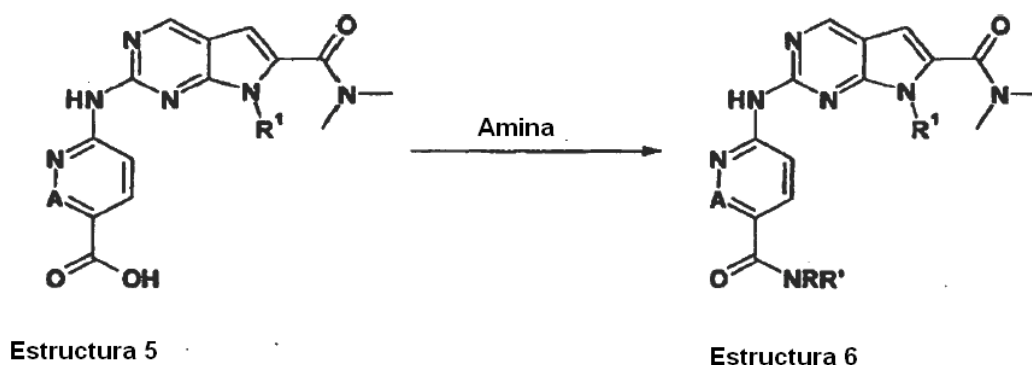
15 Procedimiento 1 de reducción del grupo nitro



20 Un recipiente de reacción adecuado se cargó con un compuesto de estructura 3. Un solvente apropiado tal como metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o mezclas de estos solventes se utilizaron para disolver un compuesto de estructura 3. A esta mezcla resultante y bajo una corriente de nitrógeno se agregó un catalizador tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio (5 a 20% de contenido de metal sobre carbono o un soporte adecuado) en 5 a 10 por ciento en moles para la estructura 3. La mezcla resultante se purgó entonces y se agitó bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. Después de que todo el material de partida se convirtió en el producto como se determinó por TLC o LCMS, el recipiente de reacción se retiró de la fuente de hidrógeno y se purgó con nitrógeno para eliminar el gas de hidrógeno residual. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita bajo una corriente de nitrógeno y se lavó con una cantidad adicional de solvente tal como diclorometano o metanol. Los filtrados se combinaron y se concentraron hasta un residuo. El residuo se secó bajo vacío hasta un peso constante. El material resultante se utilizó bien sea directamente en la siguiente reacción o se purificó por bien sea recristalización o cromatografía en sílica gel y luego se usó en la siguiente reacción.

Procedimientos para la preparación de amidas de fórmula 1

30 Los siguientes procedimientos generales se utilizaron para acoplar ácidos carboxílicos de Estructura 5 con aminas para formar las amidas correspondientes de la Estructura 6.



Método 1 general de formación de amida

5 A una solución de ácido carboxílico (1.01 mmol) en DMF (5 mL) se agregó hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 580 mg, 1.53 mmol, 1.5 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (0.55 mL, 3.0 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. A la mezcla resultante se agregó la Amina (1.18 mmol, 1.1 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo apropiado tal como se determinó por TLC o LCMS para la finalización y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 0.5 M, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material deseado se utilizó bien sea inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional o se purificó por cromatografía en sílica gel usando una fase móvil apropiada y luego se usó directamente en la siguiente reacción.

Método 2 general de formación de amida

15 A una solución de ácido carboxílico (en forma de sal con 5 eq. de LiCl) (1 mmol, 1 equivalente) en DMF (5 mL) se agregó hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 580 mg, 1.53 mmol, 1.5 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (0.55 mL, 3.0 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. A la mezcla resultante se agregó la Amina (1.18 mmol, 1.1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo apropiado para terminación de la reacción, determinado por TLC o LCMS y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 0.5 M, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material deseado se utilizó bien sea inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional o se purificó por cromatografía en sílica gel usando una fase móvil apropiada y luego se usó directamente en la siguiente reacción.

Método 3 general de formación de amida

25 A una solución de ácido carboxílico (1 equiv, que contenía 5 eq de LiCl) en 1 mL de DMA o DMF, se agregó tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 1 eq.) y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 10 min. Se agregaron entonces 3 mL adicionales de diclorometano y (concentración final de ~ 0.03M), se agregaron entonces Amina (1 eq.) y DIPEA (4 eq.) y se agitaron a temperatura ambiente hasta que la TLC y/o LCMS mostraron que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y luego con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, luego se filtraron, luego se concentraron y finalmente se purificaron por cromatografía de columna en sílica gel usando una fase móvil apropiada y luego se usaron directamente en la siguiente reacción

Método 4 general de formación de amida

35 A una suspensión/solución de una mezcla de ácido carboxílico (con los 5 equiv de LiCl) (1 eq) en DMA/DCM (1:4, 0.07 M) se agregó tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 1.5 eq, procedimiento general B1) o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 1.5 equiv, procedimiento general B2) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con una solución de la Amina (1 equiv) en DMA/DCM (1:4, 0.07 M) o una suspensión de la sal HCl de Amina (1.0 equiv) y bicarbonato de sodio (1.5 equiv) en DMA/DCM (1:4, 0.07 M). La mezcla resultante se trató con N,N-diisopropiletilamina (4.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en sílica gel usando una fase móvil apropiada y luego se usó en la siguiente reacción.

40 Procedimientos generales para la eliminación de grupos protectores de intermediarios

Intermediarios que contenían grupos protectores necesarios para la síntesis de compuestos finales de Fórmula (I), estos grupos protectores se eliminaron mediante procedimientos estándar como se describe en " Protective Groups en Organic Synthesis, 3rd Edition, by Green and Wutts.

Método 1 de desprotección: Eliminación de BOC usando HCl

- 5 A una solución agitada de amina protegida con BOC de un compuesto de fórmula 1, (1. mmol) en diclorometano (4 mL) u otro solvente apropiado se agregó una solución de HCl 4 M en dioxano (2.54 mL, 10.2 mmol, 10 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el material de partida según se determina mediante LCMS o TLC. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con un solvente tal como diclorometano, acetato de etilo o dietil éter. El residuo se recolectó y se tomó en agua, se basificó con NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano o una mezcla de isopropil-aclohol-diclorometano al 20%. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta un residuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel usando una fase móvil apropiada y luego se usó directamente en la siguiente reacción.

Método 2 de desprotección: Eliminación de BOC utilizando ácido trifluoroacético

- 15 A una solución fría en agitación a 0 °C de la amina protegida con BOC de un compuesto de Fórmula 1, (1. mmol) en diclorometano (4 mL) u otro solvente apropiado se agregaron 4 mL de ácido trifluoroacético anhidro. La reacción se agitó a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta que se consumió todo el material de partida según se determinó mediante LCMS o TLC. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo vacío hasta obtener un residuo espeso. El residuo se extrajo con una mezcla de diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Para aminas muy polares, se utilizó una mezcla de alcohol isopropílico-diclorometano al 20% para el solvente de extracción orgánico. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta obtener un residuo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio o de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida hasta un residuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel usando una fase móvil apropiada y luego se usó directamente en la siguiente reacción.

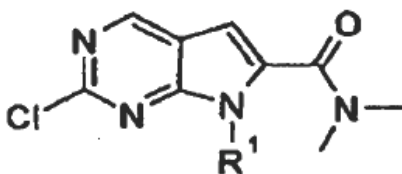
Método 3 de desprotección: Eliminación de BOC utilizando ácido trifluoroacético

- Una solución de amina protegida con BOC de un compuesto de fórmula 1 en CH₂Cl₂ (0.1 M) se trató con un volumen igual de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1.0 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se trató con NH₃ 7 N en MeOH porción a porción hasta que la mezcla se neutralizó. La mezcla resultante se concentró hasta obtener un residuo espeso. Después, el residuo resultante se purificó entonces mediante HPLC preparativa o cromatografía en sílica gel usando NH₃ 7 N en MeOH/CH₂Cl₂ y luego se usó directamente en la siguiente reacción.

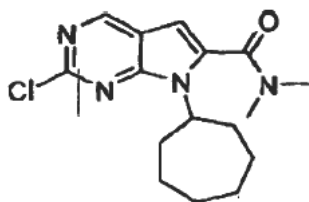
Procedimiento general de aminación reductiva

- 35 Un compuesto de Fórmula (I) (1 equivalente) que contiene bien sea una amina primaria o secundaria y con un exceso (de 3 a 8 equivalentes) de bien sea un aldehído (por ejemplo, formaldehído, solución al 37% en agua) o cetona (por ejemplo, acetona) se combinaron en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano y se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante 1 h con sulfato de magnesio (1 equivalente). Se agregó entonces triacetoxiborohidruro de sodio (2 equivalentes) en una porción individual y la reacción se dejó en agitación hasta que se consumió todo el material de partida según se determinó por TLC o LCMS. La reacción se detuvo entonces y se tomó en acetato de etilo, se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ saturado, y se lavó con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Para aminas muy polares, se utilizó una solución de isopropanol-cloroformo al 20% como solvente de extracción. Los volátiles se eliminaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel usando una fase móvil apropiada la cual dio el producto final deseado.

- 45 Procedimientos para la preparación de 2-cloro-7 R¹-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamidas intermediarios.



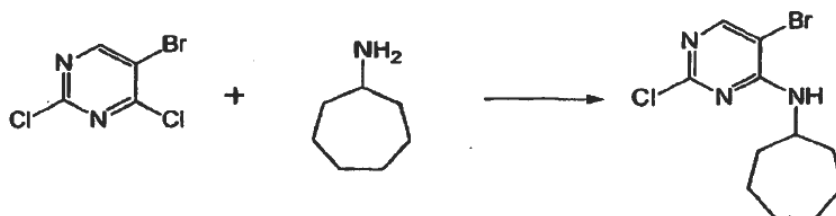
2 cloro-7 R²-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Intermediario 1:

Preparación de 2-cloro-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

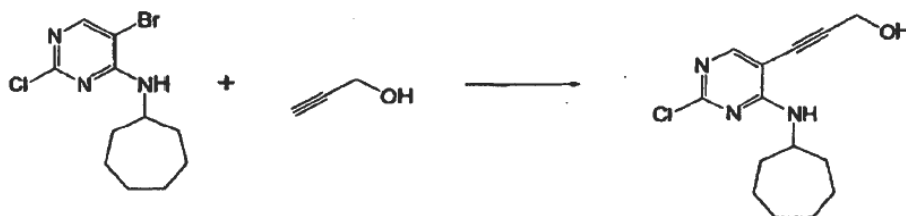
Etapa 1

5



10

A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (13.41 g, 58.8 mmol) en EtOAc (100 mL) se agregó DIPEA (13 mL, 1.3 equiv) seguido de cicloheptanamina (8.6 mL, 1.1 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (350 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo (18.1 g) se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1 H), 4.17 (septet, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 1.94 (m, 2 H), 1.77 - 1.51 (m, 10 Hz); MS m/z 305.3 (M + H) $^+$

Etapa 2

15 Preparación de 3-(2-cloro-4-(cicloheptilamino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol

A una solución de color amarillo de 5-bromo-2-cloro-N-cicloheptilpirimidin-4-amina (18.1 g, 55.5 mmol) en THF (200 mL) se agregaron alcohol propargílico (4.5 mL, 1.4 equiv) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 130 mL, 2.3 equiv) y la mezcla marrón resultante se trató con una corriente de nitrógeno durante 15 min (burbuja en la solución). A continuación, la mezcla se trató entonces con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2.09 g, 0.054 equiv) y se calentó hasta reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita (se enjuagó con ~ 350 mL de EtOAc). El filtrado se concentró para eliminar el THF, se diluyó adicionalmente con EtOAc (volumen total 250 mL), se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 150 mL) y agua (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La titulación del residuo en acetona y CH_2Cl_2 proveyeron 3-(2-cloro-4-(cicloheptilamino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol (8.65 g) con un rendimiento del 56%. ^1H RMN(400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.19 (septet, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.77 - 1.52 (m, 10 Hz); MS m/z 280.4 (M + H) $^+$

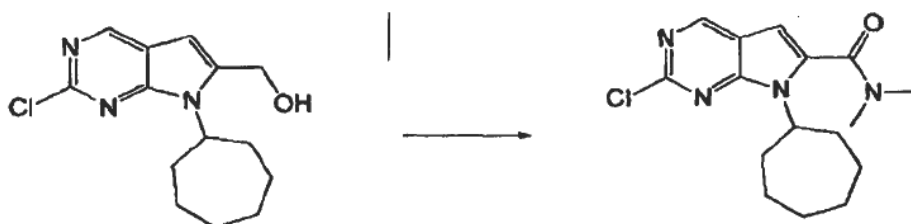
25



Preparación de (2-cloro-7-cicloheptil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol.

5 A una suspensión de 3-(2-cloro-4-(cicloheptilamino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol (8.64 g, 30.9 mmol) en THF (200 mL) se agregó una solución de TBAF en THF (1 M, 66 mL, 2.1 equiv) y la mezcla resultante se calentó a 63 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF, se diluyó con EtOAc (350 mL), se lavó con agua (140 mL) y salmuera (140 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La trituración del residuo usando iPrOH, CH₂Cl₂, y MeCN seguido por cromatografía de columna del licor madre (EtOAc/heptano 20 a 100%) proveyó (2-cloro-7-cicloheptil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol (6,24 g) con un rendimiento del 72%. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 1.98 - 1.86 (m, 4 H), 1.73 - 1.55 (m, 6 H); MS *m/z* 280.4 (M + H)⁺

Etapa 4

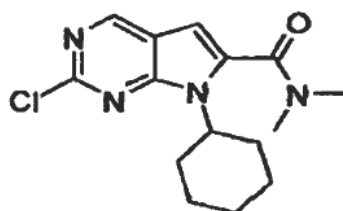


Preparación de 2-cloro-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

15 A una solución de (2-cloro-7-cicloheptil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-6-il)metanol (6.24 g, 22.3 mmol) en DMF (100 mL) se agregó una solución de dimetilamina en THF (2 M, 46 mL, 4,1 equiv) y cianuro de sodio (1.04 g, 0.95 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 min. La mezcla de reacción se trató con dióxido de manganeso (100.4 g, 45 equiv) en cuatro porciones durante 1 h y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita (se enjuaga con 600 mL de EtOAc). El filtrado se lavó con agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa al 4% de NaCl (2 x 250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. La trituración del residuo en MeCN seguido por cromatografía de columna del licor madre (EtOAc/heptano 30 al 100%) proveyó 2-cloro-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6- carboxamida (6.07 g) con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.63 (tt, J = 11, 4.0 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.58 (m, 2 H) MS *m/z* 321.5 (M + H)⁺

25 **Intermediario 2:**

2-cloro-7-ciclohexil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se preparó de una manera similar al intermediario 1.



Etapa 1

(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclohexil-amina (23.2 g, 78% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.01 - 1.17 (m, 1 H) 1.20 - 1.31 (m, 3 H) 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.60 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.65- 1.83 (m, 4 H) 3.89 (ddd, $J=7.8, 3.8, 3.5$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H); MS m/z 290.4 (M) $^+$.

Etapa 2

- 5 3-(2-Cloro-4-ciclohexilaminopirimidin-5-il)-prop-2-en-1-ol (9.1 g, 43% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.14 (t, $J=12.9$ Hz, 1 H) 1.23 - 1.49 (m, 4 H) 1.62 (d, $J=13.1$ Hz, 1 H) 1.67 - 1.88 (m, 4 H) 3.83 - 3.99 (m, 1 H) 4.35 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H) 5.37 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H); MS m/z 266.3 (M+H) $^+$.

Etapa 3

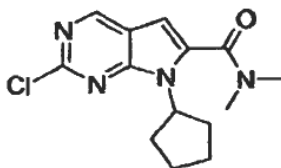
- 10 (2-Cloro-7-ciclohexil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)-metanol (7.3 g, 81% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.28 (t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 1.33 - 1.48 (m, 2 H) 1.70 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 4 H) 2.34 - 2.48 (m, 2 H) 4.24 - 4.42 (m, 1 H) 4.67 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H) 5.50 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H); MS m/z 266.5 (M+H) $^+$.

Etapa 4

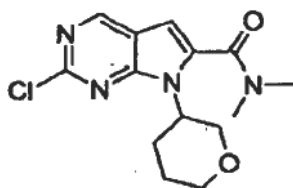
- 15 dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclohexil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.85 g, 64% de rendimiento): ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.22 (br. s., 1 H) 1.36 (d, $J=13.6$ Hz, 2 H) 1.66 (br. s., 1 H) 1.85 (d, $J=10.6$ Hz, 4 H) 2.30 (dd, $J=12.4, 3.3$ Hz, 2 H) 3.04 (d, $J=17.2$ Hz, 6 H) 4.34 (br. s., 1 H) 6.80 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H); MS m/z 307.3 (M+H) $^+$.

Intermediario 3:

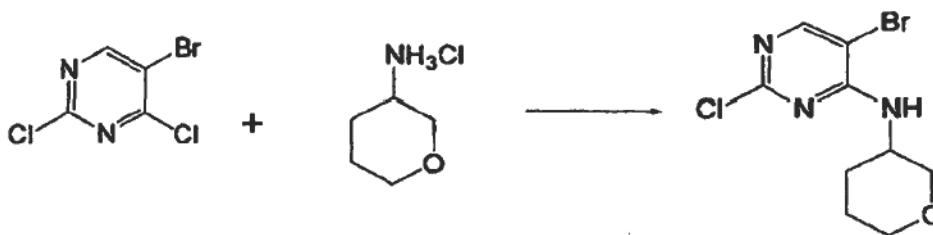
- 20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del intermediario uno, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se preparó de una manera similar y es un compuesto conocido en la bibliografía (véase la WO 2010/020675)

**Intermediario 4:**

- 25 Siguiendo el procedimiento para la preparación del intermediario uno, 2-cloro-N,N-dimetil-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se preparó de una manera similar.



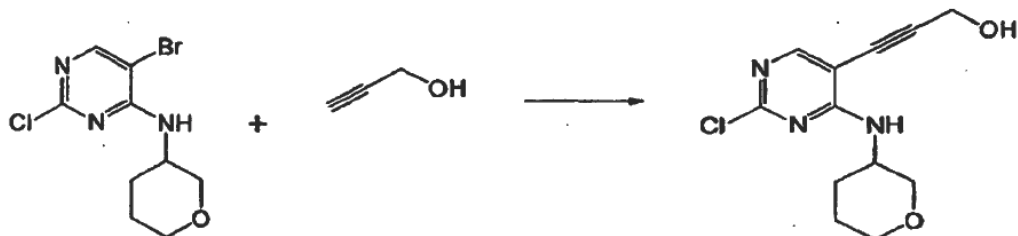
Etapa 1



- 30 5-bromo-2-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina (6.47 g) se preparó con un rendimiento del 83%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1 H), 4.20 (septet, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.89 (ddd, $J = 11, 4.0, 1.5$ Hz, 1 H), 3.79 (dt,

J = 11, 4.0 Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.40 (dd, J = 11, 8.1 Hz, 1 H), 2.0 (m, 1 H), 1.82 - 1.66 (m, 3 H); MS m/z 293.3 (M + H)⁺

Etapa 2



- 5 3-(2-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol (3.21 g) se preparó con un rendimiento del 54%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.21 (septet, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.90 (ddd, J = 11, 4.0, 1.0 Hz, 1 H), 3.80 (dt, J = 11, 4.0 Hz, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.39 (dd, J = 11, 8.3 Hz, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 1.81 - 1.67 (m, 3 H); MS m/z 268.4 (M + H)⁺

Etapa 3



10

(2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol (2.39 g) se preparó con un rendimiento del 75%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.62 (m, 1 H), 4.42 (t, J = 11 Hz, 1 H), 4.00 - 3.91 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H); MS m/z 268.4 (M + H)⁺

Etapa 4

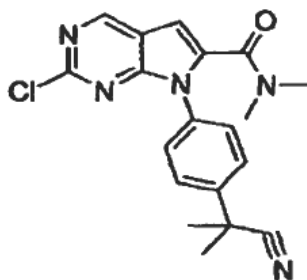


15

2-cloro-N,N-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (1.74 g) se preparó con un rendimiento del 58%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.53 (tt, J = 11, 4.4 Hz, 1 H), 4.32 (t, J = 11 Hz, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.77 (qt, J = 12, 5.3 Hz, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.87 - 1.78 (m, 2 H); MS m/z 309.5 (M + H)⁺

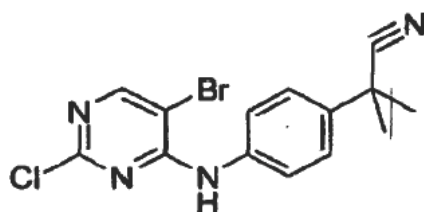
20 Intermediario 5

Siguiendo el procedimiento para la preparación del intermediario uno, 2-cloro-7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se preparó de una manera similar al intermediario 1.

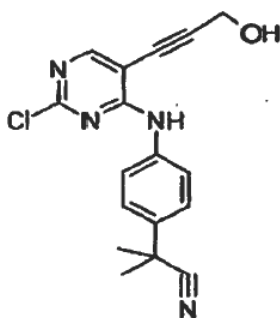


Etapa 1:

2-(4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo



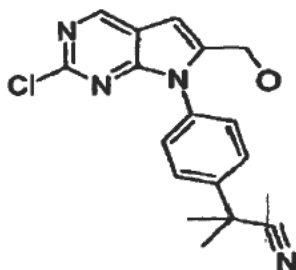
- 5 5-Bromo-2,4-dicloropirimidina (1.37 g, 6 mmol), 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo (0.96 g, 6 mmol) y diisopropiletilamina (1.6 mL, 9 mmol) se combinaron en 30 mL de acetonitrilo y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. LC/MS en 16 horas indicó que la reacción estaba completa. Las fases orgánicas se lavaron secuencialmente con solución de ácido cítrico 1 M, agua, luego con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, luego se decantaron y se evaporaron para producir un material crudo el cual se llevó como tal a la
- 10 etapa siguiente (1.45 g, 69%). MS m/z 353.3 (M+H)



Etapa 2:

2-(4-(2-cloro-5-(3-hidroxiprop-1-inil)pirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo.

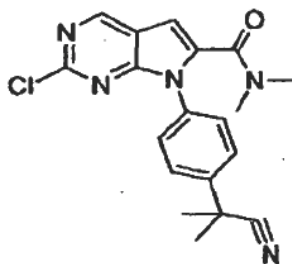
- 15 2-(4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo (1.4 g, 3.98 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.14 g, 0.2 mmol), tetrabutil fluoruro de amonio (2.6 g, 9.95 mmol) y alcohol propargílico (0.357 mL, 5.97 mmol) se combinaron en 12 mL de THF en un recipiente de alta presión con tapa de rosca y se calentó en un baño de aceite 70 °C. Después de 2 h, la reacción se mostró completa por LC/MS. Los volátiles se eliminaron y el residuo se tomó en EtOAc. La capa orgánica se filtró para eliminar el hollín insoluble. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminaron y el residuo
- 20 se purificó mediante NPLC (10-75% de EtOAc en Heptano, Analogix). (869mg, 67%). MS m/z 327.4 (M+H)



Etapa 3:

2-(4-(2-cloro-6-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo.

- 5 2-(4-(2-cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil) pirimidin-4-ilamino) fenil) -2-metilpropanonitrilo se hizo reaccionar con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (5.85 mL, 5.85 mmol) diluido en 10 mL con THF seco adicional durante 1.5 horas a 60 °C. LC analítica indica que la reacción está completa (desplazamiento mínimo en tiempo de retención). Los volátiles se eliminaron y el residuo se tomó en acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante NPLC (10-75% de acetato de etilo en heptano, Analogix) para producir el producto deseado (589mg, 68%).
- 10 MS 327.3 *m/z* (M+H)

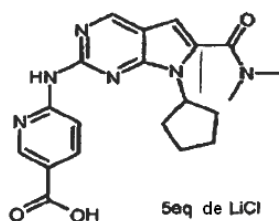


Etapa 4:

2-cloro-7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

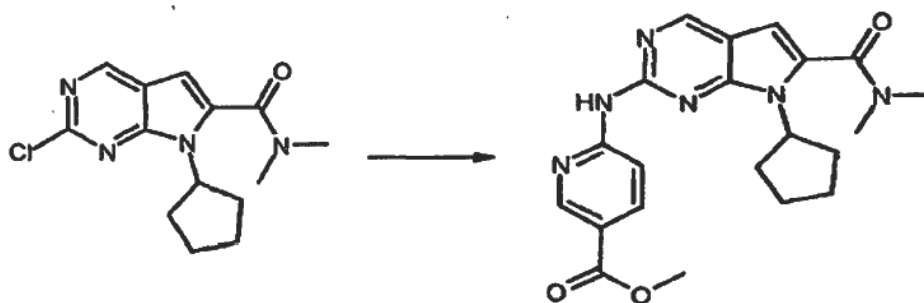
- 15 2-(4-(2-cloro-6-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il) fenil) -2-metilpropanonitrilo (589 mg, 1.8 mmol), dióxido de manganeso (7.8 g, 90 mmol) y solución de dimetilamina 2 M en THF (4.51 mL, 9 mmol) se combinaron en 6 mL de DMF seco. La reacción se agitó durante 3 horas después de lo cual la reacción se mostró completa por LC/MS. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguida de salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante NPLC (10-100% de acetato de etilo en heptano, Analogix) para producir el compuesto puro deseado.
- 20 (345mg, 52%). MS 367.7 *m/z*

Intermediario 6



sal de LiCl del ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico

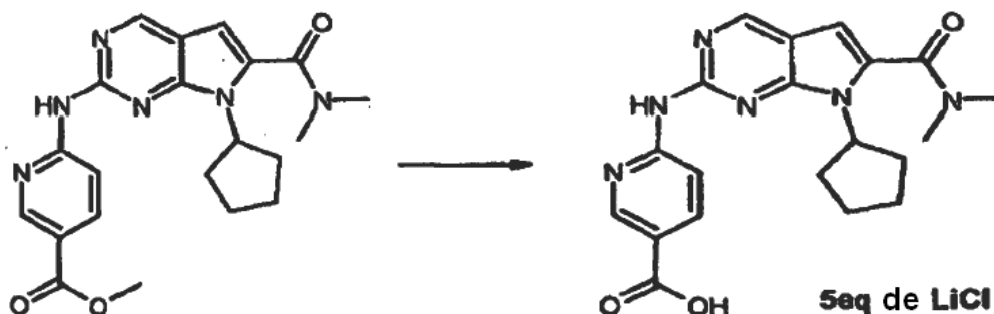
Etapa 1



Preparación de 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinato de metilo.

5 A una suspensión de 2-cloro-7-ciclopentil-N, N-dimetil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (5.0 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) en un tubo sellado se agregaron 6-aminonicotinato de metilo (2.86 g, 1.10 eq), Pd(OAc)₂ (0.096 g, 0.025 eq) y BINAP (0.532 g, 0.050 eq). Se burbujeó N₂ a través de la mezcla resultante durante 20 min para desgasificar y se trató con Cs₂CO₃ (8.35 g, 1.5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2.2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 100 mL de heptano y se sometió a sonicación. El precipitado rojo se recolectó por filtración y se suspendió en 200 mL de agua. Después de la sonicación, el sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (3 x 50 mL) y se secó. El sólido se trituró en THF para obtener 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-ilamino)nicotinato de metilo sólido de color bronce (6.6 g, rendimiento del 94%). El filtrado se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/heptano) para dar producto adicional (0.4 g, rendimiento del 6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.33 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.06 (s, 6 H), 2.42 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 1.68 (m, 2 H); MS *m/z* 409.4 (M+H)⁺.

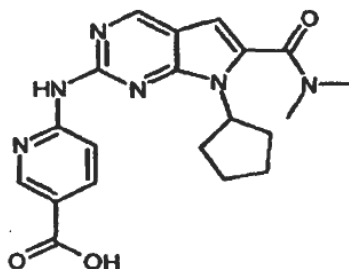
Etapa 2



Preparación de la sal de LiCl del ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico.

20 A una suspensión de 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) nicotinato de metilo (1.0 g, 2.4 mmol) en 2-propanol (60 mL) se agregaron LiOH (0.29 g, 5.0 eq) y agua (12 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. La suspensión se hizo clara gradualmente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (12.24 mL, 5 eq) y se concentró in vacuo. El sólido amarillo claro (1.40 g, rendimiento del 95%) de una mezcla de ácido 6- (7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico y LiCl (5 equiv) se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.30 (br s, 1 H), 11.24 (br s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 3.06 (s, 6 H), 2.41 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.67 (m, 2 H); MS *m/z* 395.4 (M+H)⁺.

Intermediario 7



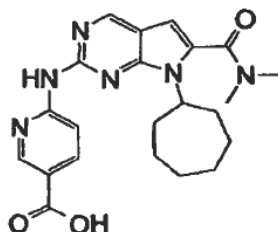
Preparación del ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) nicotínico.

- 5 A una suspensión de 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino) nicotinato de metilo (2.0 g, 4.9 mmol) en THF (6 mL) se agregó LiOH 1M (ac) (6 mL, 1.2 equiv) y la suspensión se agitó a 45 °C durante 12 horas (la suspensión se volvió clara). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el THF se evaporó y la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N hasta pH= 1-2. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se extrajo con 20% de Isopropanol/CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron para un sólido de color bronce. El sólido de color bronce se trituró en acetona dando el ácido 6- (7-ciclopentil-6- (dimetilcarbamoyl)- 7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino)nicotínico como el producto deseado como un sólido de color bronce (1.56 g , rendimiento del 73%) el cual se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (br. s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.33 (m, 1 H), 8.13 - 8.24 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.79 (quin, J=8.8Hz, 1H), 3.06 (s, 1 H), 2.30 - 2.46 (m, 3H), 1.90 - 2.09 (m, 5H), 1.48 - 1.76 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.1Hz, 1H); MS *m/z* 395.5 (M+H)⁺

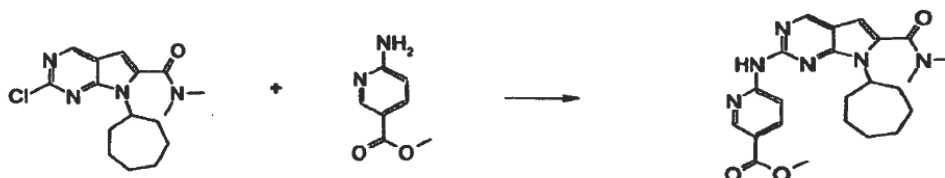
Intermediario 8

- 15 Siguiendo el procedimiento para la preparación del intermediario uno, 2-cloro-7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil- 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se preparó de una manera similar al intermediario 1



ácido 6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico.

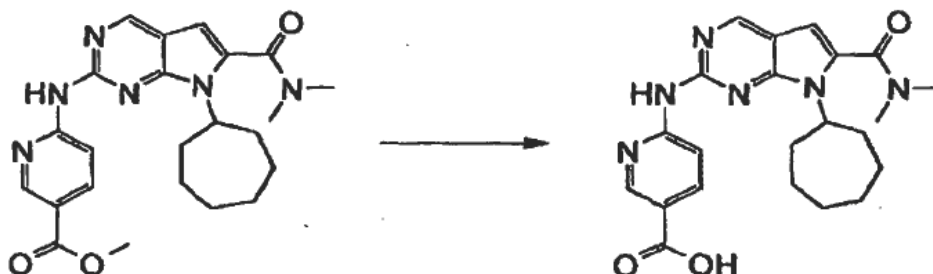
Etapa 1



- 20 A una mezcla de dimetilamida del ácido 2-cloro-7-cicloheptil-7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin- 6-carboxílico (517 mg, 1,2 mmol, 1.0 eq), metil éster del ácido 6-amino-nicotínico (221 mg, 1.5 mmol, 1.2 eq), Cs₂CO₃ (591 mg, 1,8 mmol), 1.5 eq) y BINAP (38 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) se burbujeó en N₂ a través de una pipeta durante 3 min. Se agregó Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) y el matraz se selló y se agitó en un baño de aceite calentado a 130 °C durante 3 hr. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera y las capas orgánicas combinadas, secadas sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó y el sólido de color marrón se trituró con acetonitrilo, se filtró, se lavó con ACN y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido rosa claro (236 mg, 0.53 mmol, rendimiento del 44%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.84 - 8.90 (m, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.61 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.51 (br s, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 1 H)

6.40 (s, 1 H) 4.40 - 4.53 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.10 (s, 6 H) 2.48 - 2.64 (m, 2 H) 1.90- 2.00 (m, 2 H) 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 1.63 - 1.72 (m, 4 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H). MS (m/z, MH⁺): 437.5

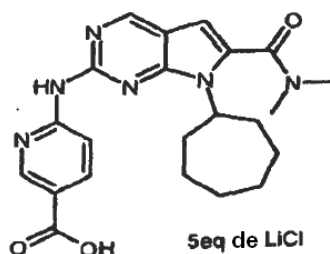
Etapa 2



5 Preparación del ácido 6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico

A una solución de metil éster del ácido 6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (146 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) en THF (1.5 mL) se agregó LiOH (94.7 mg, 4.0 mmol, 12 eq) en 1.5 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se acidificó con HCl 1 N hasta que el pH fue de aproximadamente 1-2. El precipitado sólido se filtró y lavó para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (52 mg, 0.124 mmol, 37%) y se usó como tal; alternativamente, se puede extraer con isopropanol al 20% en diclorometano) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.99 (br s, 1 H) 10.38 (br s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 8.81 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 8.19 (dd, *J*=9.03, 2.01 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.44 (br s, 1 H) 3.07 (d, *J*=13.05 Hz, 6 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 1.87 - 1.98 (m, 2 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 1.59 - 1.75 (m, 4 H) 1.49 (m, 2 H). MS (m/z, MH⁺): 423.5

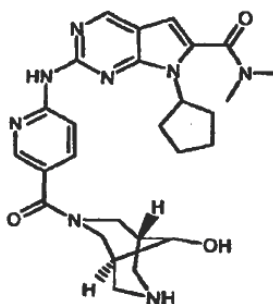
15 Intermediario 9



20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del compuesto intermediario 6, se preparó de una manera similar el ácido 6-(7-cicloheptilo-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-ilamino) nicotínico y 5 equiv de LiCl al intermediario 6- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.70 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 8.10 (dd, *J*₁ = 8.53, *J*₂ = 2.01 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 3.07 (d, 6 H), 2.70-2.52 (m, 2 H), 1.99-1.39 (m, 10 H) MS *m/z* 422.9 (M+H)⁺.

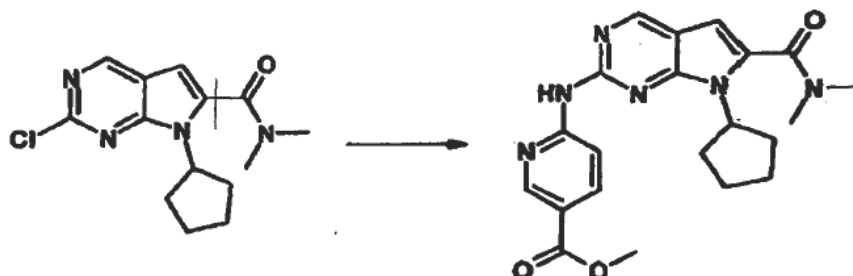
Ejemplos

Ejemplo 1



7-Ciclopentil-2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1.

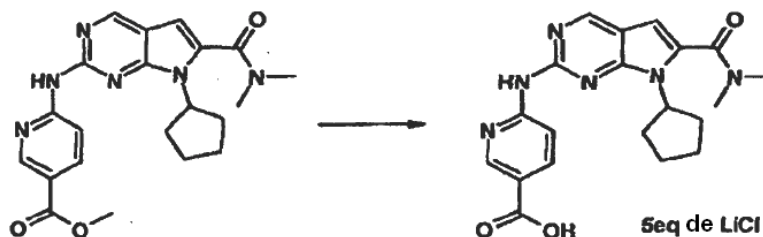


5 Preparación de 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinato de metilo.

Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, se combinó 2-cloro-7-ciclopentil-N, N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6 carboxamida (5.0 g, 17 mmol) con 6-aminonicotinato de metilo (2.86 g, 1.10 eq), lo cual dio 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinato de metilo (6.6 g) con rendimiento del 94%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.33 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.06 (s, 6 H), 2.42 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 1.68 (m, 2 H); MS *m/z* 409.4 (M+H)⁺.

10

Etapa 2.



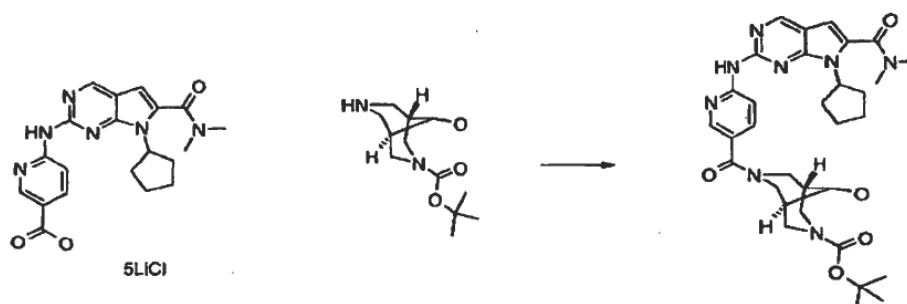
15

Preparación del ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico y 5 equiv de LiCl.

A una suspensión de 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) nicotinato de metilo (1.0 g, 2.4 mmol) en 2-propanol (60 mL) se agregaron LiOH (0.29 g, 5.0 eq) y agua (12 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (12.24 mL, 5 eq) y se concentró in vacuo lo cual dio el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico como un sólido de color amarillo claro (1.40 g) con un rendimiento del 95% como la co-sal de LiCl (5 equiv) y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.30 (br s, 1 H), 11.24 (br s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 3.06 (s, 6 H), 2.41 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.67 (m, 2 H); MS *m/z* 395.4 (M+H)⁺.

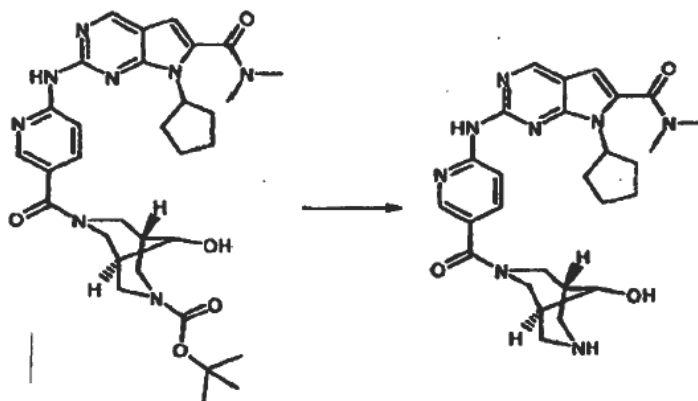
20

25 Etapa 3.



- 5 Siguiendo el método general de formación de amida el ácido 1,6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2 ilamino)nicotínico con 5 equiv de LiCl se combinó con 9-hidroxi-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonano-3-carboxilato de (1R, 5S)-tert-butilo que dio 7-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)- 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2 ilamino) nicotinoil) -9-hidroxi-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonano-3-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo (158 mg) con un rendimiento del 77%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.28 (br s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 4.67-4.29 (m, 2 H), 4.14-3.68 (m, 3 H), 3.48(m, 1 H), 3.24-2.99 (m, 7H), 2.60 (m, 2 H), 2.26-1.54 (m, 10 H), 1.49 (s, 9H); LCMS m/z 619.0 (M+H)⁺.

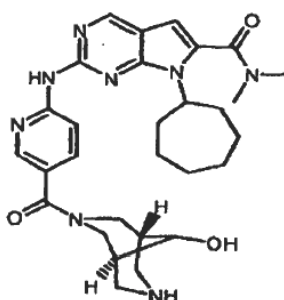
Etapa 4.



- 10 Preparación de 7-Ciclopentil-2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)- N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, 7-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo se convirtió en 7-Ciclopentil- 2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3d]pirimidin-5-carboxamida (47mg) con un rendimiento del 93%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.83 (dd, J₁ = 8.84 Hz, J₂ = 2.27 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.91-4.33 (m, 2 H), 4.16-3.10 (m, 12 H), 3.10-2.36 (m, 5H), 2.28-1.53 (m, 8 H); HRMS m/z 519.2849 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2



- 20 7-cicloheptil-2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1.



Preparación de 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico acid-5 LiCl.

Siguiendo la etapa 1 en la preparación del EJEMPLO 1, de una manera análoga, se obtuvo metil éster del ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (1.34 g) con un rendimiento del 52%.
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.29 (s, 6 H), 2.65 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.83 - 1.70 (m, 4 H), 1.60 (m, 2 H); MS *m/z* 437.5 (M+H)⁺.

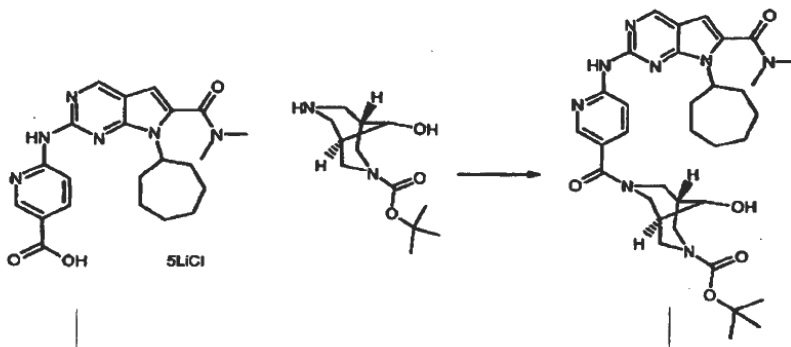
Etapa 2.



Preparación del ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico y 5 equiv de LiCl

Siguiendo la etapa 2 en la preparación del ejemplo 1, de una manera análoga, se obtuvo el ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico - 5 equiv de LiCl (1.87 g) con un rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.70 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J₁ = 8.53, J₂ = 2.01 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 3.07 (d, 6 H), 2.70-2.52 (m, 2 H), 1.99-1.39 (m, 10 H); MS *m/z* 422.9 (M+H)⁺.

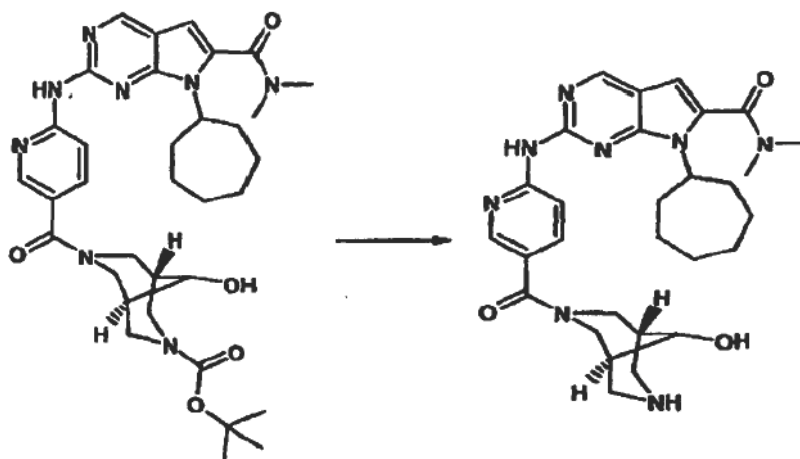
Etapa 3.



Preparación de 7-cicloheptil-2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico con 5 equiv de LiCl se combinó con 9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo lo cual dio 7-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo (170 mg) con un rendimiento del 83%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.74-3.40 (m, 7 H), 3.22-2.94 (m, 7 H), 2.65 (m, 2 H), 2.16-1.54 (m, 13H), 1.49 (s, 9H); LCMS *m/z* 647.1 (M+H)⁺.

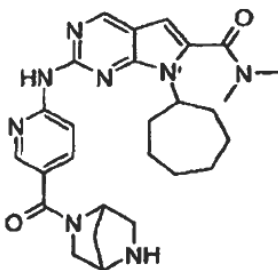
Etapa 4.



Preparación de 7-cicloheptil-2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

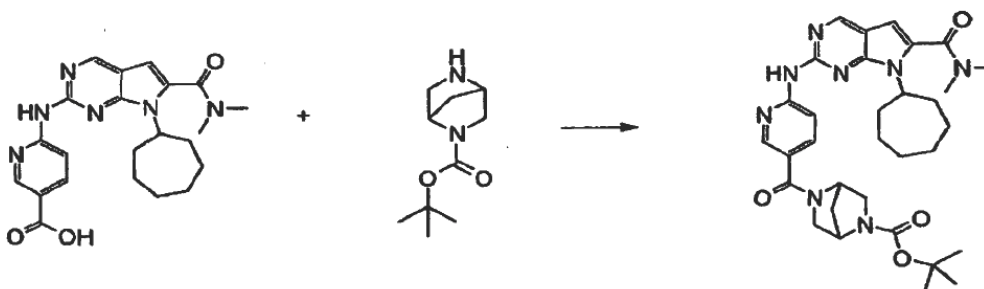
- 5 Siguiendo el método 2 de desprotección, 7-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo se convirtió en 7-cicloheptil-2-(5-((1R,5S)-9-hidroxi-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (43 mg) con un rendimiento del 96%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 8.88 (m, 1 H), 8.74 (m, 1 H), 8.54 (m, 1 H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.59$ Hz, $J_2 = 2.02$ Hz, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.80-4.38 (m, 2 H), 4.17-3.09 (m, 12 H), 3.07-2.52 (m, 5H), 2.23-1.50 (m, 12 H); HRMS m/z 547.3161 (M+H) $^+$.

10 EJEMPLO 3



dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapla 1.

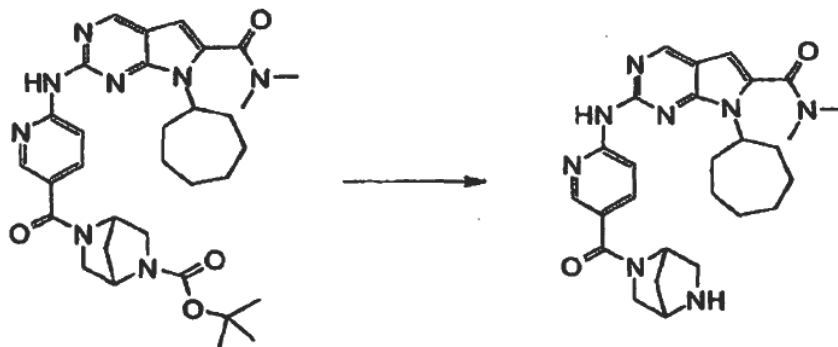


- 15 Preparación de tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

- 20 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (52.5 mg, 0.124 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (32.0 mg, 0.162 mmol, 1.5 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-

5 Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-2,5-diaza-biciclo [2.2.1] heptano-2-carboxílico (59 mg, 0.09 mmol, 76% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9.12 (br s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.73 (br s, 1 H) 8.61 (br s, 1 H) 7.98 (br s, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.47 - 4.65 (m, 2 H) 3.72 (br s, 1 H) 3.52 - 3.69 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H) 3.18 (s, 6 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 1.83 - 1.99 (m, 5 H) 1.65 - 1.83 (m, 4 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.37 - 1.55 (m, 9 H) MS (m/z , MH^+): 603.6

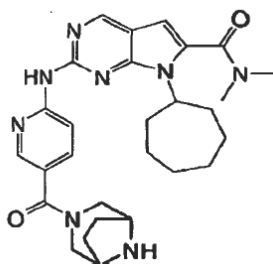
Etapa 2.



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

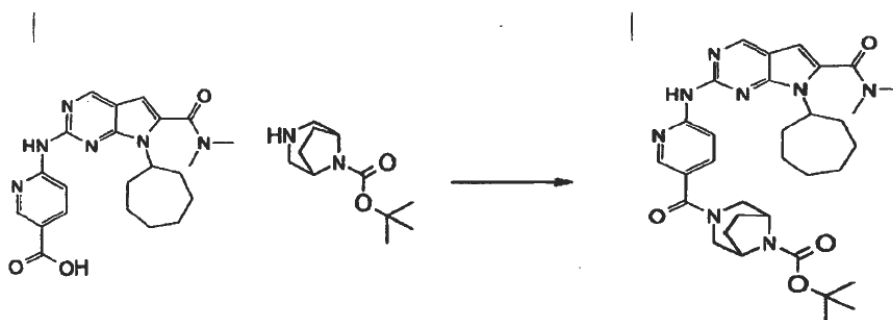
10 Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (50 mg, 0.083 mmol, 1.0 eq) se convirtió en la dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (24 mg, 0.05 mmol) con un rendimiento del 57%. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.89 (br s, 1 H) 8.83 (br s, 1 H) 8.65 - 8.78 (m, 1 H) 8.51 - 8.65 (m, 1 H) 7.89 - 8.05 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.52 (br s, 2 H) 3.84 - 3.97 (m, 1 H) 3.66 - 3.85 (m, 1 H) 3.40 - 3.54 (m, 1 H) 3.24 - 3.40 (m, 1 H) 3.19 (s, 6 H) 2.67 (d, $J=11.54$ Hz, 2 H) 2.03 (s, 3 H) 1.83 - 1.99 (m, 5 H) 1.64 - 1.83 (m, 4 H) 1.50 - 1.65 (m, 2 H); HR-MS (m/z , MH^+): 503.2071.

EJEMPLO 4



20 2-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

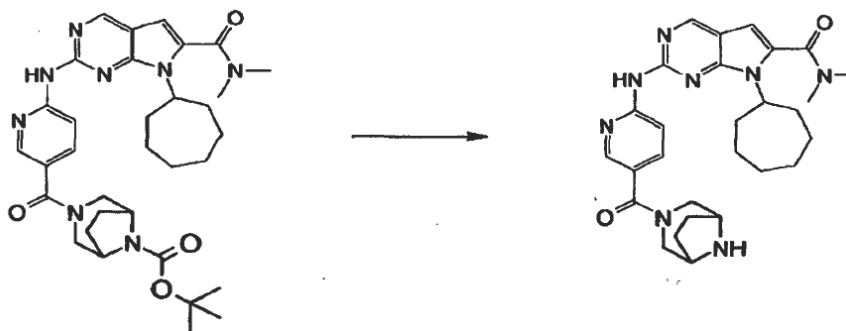
Etapa 1.



Preparación de 3-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

5 Siguiendo el método 1 de formación de amida, el ácido 6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (75 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq) se combinó con 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (37.7 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) para dar 3-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo como un sólido de color blanco (80 mg, 0.130 mmol, 73% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.76 (s, 1 H) 8.68 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.42 - 8.57 (m, 1 H) 8.40 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.83 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 4.46 - 4.62 (m, 2 H) 4.29 (br s, 2 H) 3.19 (s, 6 H) 2.56 - 2.73 (m, 2 H) 1.84 - 2.12 (m, 8 H) 1.65 - 1.84 (m, 6 H) 1.54 - 1.65 (m, 3 H) 1.52 (s, 9 H); MS (*m/z*, MH⁺): 617.7.

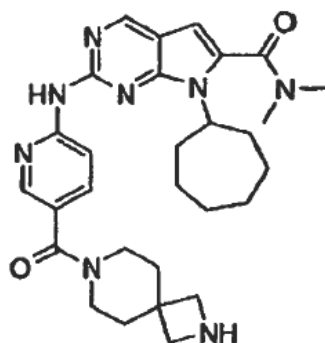
Etapa 2.



Preparación de 2-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

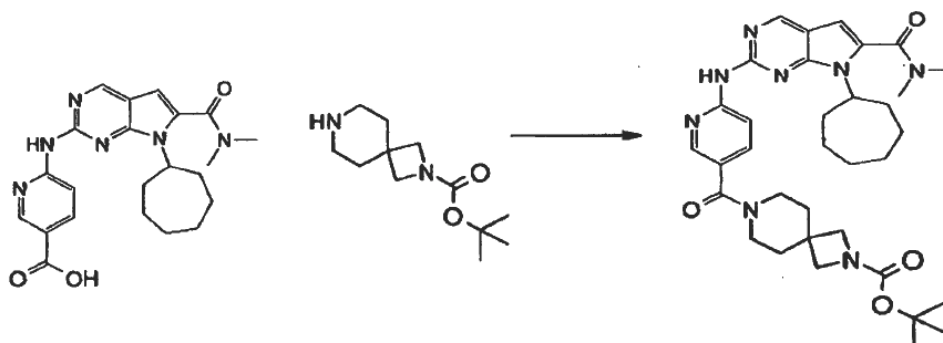
15 Siguiendo el método 1 de desprotección, el 3-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo se convirtió en 2-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida como un sólido de color blanco (60 mg, 0.116 mmol) con un rendimiento del 96%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.60 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.32 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.73 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 4.33 - 4.57 (m, 2 H) 3.10 (s, 6 H) 2.45 - 2.68 (m, 2 H) 1.86 - 2.00 (m, 3 H) 1.79 (br s, 7 H) 1.56 - 1.73 (m, 7 H) 1.40 - 1.56 (m, 3 H); HR-MS (*m/z*, MH⁺): 517.3027.

EJEMPLO 5



25 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

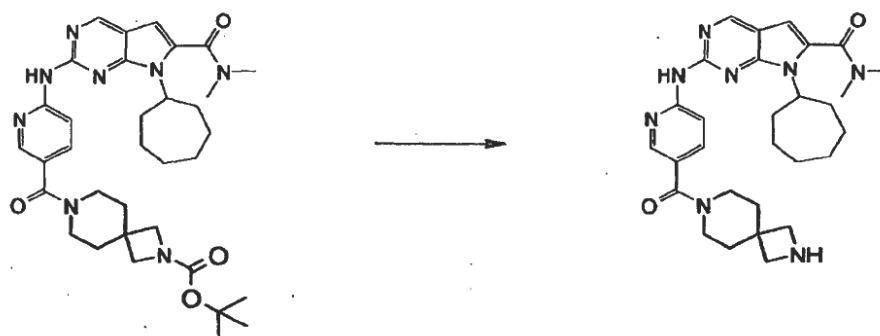
Etapa 1.



Preparación de 7-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo

- 5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Cicloheptil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) se combinó con 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo (47.1 mg, 0.208 mmol, 1.1 eq) para producir 7-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo como un sólido de color blanco (22 mg, 0.035 mmol) con un rendimiento del 18.4%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.60 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 1 H) 7.74 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 10 5.23 (s, 1 H) 4.38 - 4.51 (m, 1 H) 3.63 (s, 4 H) 3.52 (br s, 2 H) 3.10 (s, 6 H) 2.48 - 2.66 (m, 2 H) 1.86 - 2.03 (m, 2 H) 1.56 - 1.85 (m, 9 H) 1.42 - 1.56 (m, 4 H) 1.38 (s, 9 H).MS (m/z, MH⁺): 631.7

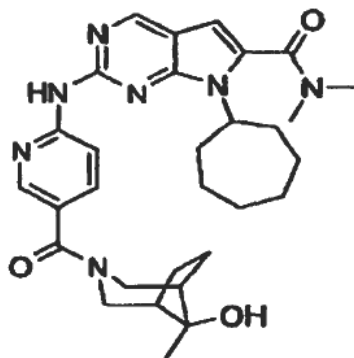
Etapa 2.



- 15 Preparación de 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

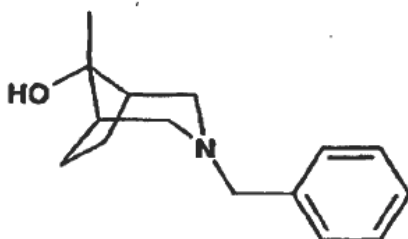
- 20 Siguiendo el método 1 de desprotección, el 7-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo se convirtió en 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida como un sólido blancuzco (25 mg, 0.05 mmol) con un rendimiento del 69%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.48 - 8.59 (m, 1 H) 8.04 - 8.13 (m, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 4.53 - 4.68 (m, 1 H) 3.95 (s, 4 H) 3.49 - 3.83 (m, 4 H) 3.18 (d, *J*=3.54 Hz, 6 H) 2.46 - 2.69 (m, 2 H) 2.03 (s, 10 H) 1.65 - 1.82 (m, 4 H) 1.58 (nona, 2 H); HR-MS (m/z, MH⁺): 531.3199.

EJEMPLO 6



7-cicloheptil-2-(5-(8-hidroxi-8-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1.



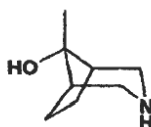
5

Preparación de 3-bencil-8-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol

Se disolvió 3-bencil-3-azabicyclo [3.2.1] octan-8-ona (200 mg, 0.93 mmol) en Et₂O (2 mL) y se agregó a una solución de MeMgBr (3 mL solución de Et₂O 1M) en Et₂O. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó con una solución sat. ac. de NH₄Cl y NaOH 1N. Las capas acuosas se volvieron a extraer con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron lo cual dio bencil-8-metil-3-azabicyclo [3.2.1] octan-8-ol (110 mg, rendimiento del 51%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51 - 7.18 (m, 5 H) 3.60 (br. s., 2 H) 2.73 (d, J=10.11 Hz, 2 H) 2.52 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 1.85 (br. s., 2 H) 1.71 (br. s., 4 H) 1.55 (br. s., 1 H) 1.31 (s, 3 H).

10

Etapa 2.



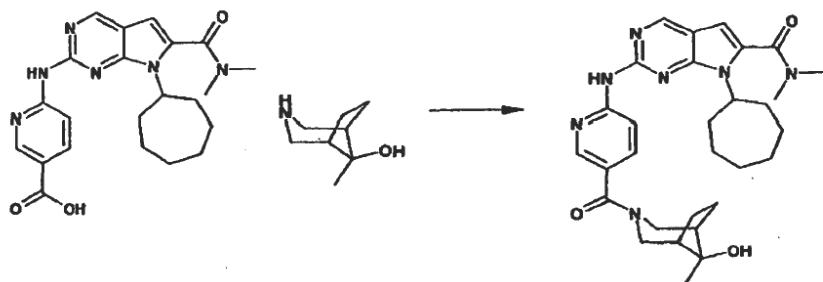
15

Preparación de 8-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol

Una muestra de 3-bencil-8-metil-3-azabicyclo [3.2.1] octan-8-ol (110 mg, 0.48 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y la atmósfera se reemplazó con N₂ (3x). Se agregó 10% Pd/C (cat.) y la atmósfera se reemplazó con H₂ (3X). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en presión de globo durante la noche. Cuando la TLC no mostró más puntos activos con UV el Pd/C se separó por filtración (manteniendo siempre húmedo con MeOH) y el filtrado se concentró lo cual dio 8-metil-3-azabicyclo [3.2.1] octan-8-ol (70 mg, 99 % de rendimiento). RMN no muestra más bencilo. Se utiliza directamente.

20

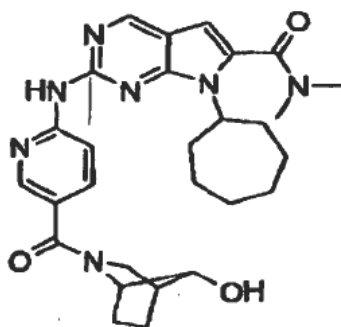
Etapa 3.



Preparación de 7-cicloheptil-2-(5-(8-hidroxi-8-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,Ndimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

- 5 Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con 8-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-ol lo cual dio 7-cicloheptil-2-(5-(8-hidroxi-8-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (68mg) con un rendimiento del 26%. ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.65 (s, 1 H) 8.93 - 8.86 (m, 1 H) 8.68 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H) 6.52 - 6.39 (m, 1 H) 4.45 - 4.60 (m, 1 H) 4.39 (br. s., 1 H) 3.96 (br. s., 1 H) 3.63 - 3.39 (m, 2 H) 3.15 (s, 6 H) 2.76 - 2.51 (m, 3 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.07-1.93 (m, 2 H) 1.85 (ddd, $J=6.95$, 3.41, 3.28 Hz, 3 H) 1.80 - 1.61 (m, 7 H) 1.61 - 1.48 (m, 2 H) 1.48 - 1.36 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H); HR-MS (m/z MH $^+$) 546.32 RT 3.99 min.
- 10

EJEMPLO 7

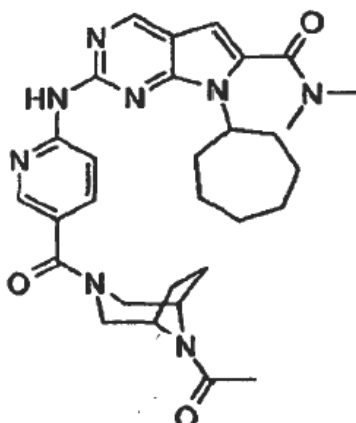


- 15 7-cicloheptil-2-(5-((1R,4R,7R)-7-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con (1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ol lo cual dio 7-cicloheptil-2-(5-((1R,4R,7R)-7-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50 mg) con un rendimiento del 77%.

- 20 ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.79 (s, 0.8 H, Rotámero) 9.58 (s, 0.2 H, Rotámero) 8.93 - 8.82 (m, 1 H) 8.76 - 8.55 (m, 2 H) 7.90 (dd, $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 4.59 - 4.439 (m, 1 H) 4.41 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 4.27 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 4.20 (br. s., 0.8 H, Rotámero) 4.06 (s, 0.8 H, Rotámero) 3.73 - 3.57 (m, 2 H) 3.07 - 3.39 (m, 7 H) 2.75 - 2.54 (m, 2 H) 2.42 (br. s., 0.8 H, Rotámero) 2.35 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 2.20-1.93 (m, 4 H) 1.93 - 1.63 (m, 7 H) 1.62 - 1.42 (m, 3 H); HR-MS (m/z MH $^+$) 518.29 RT 3.66 min

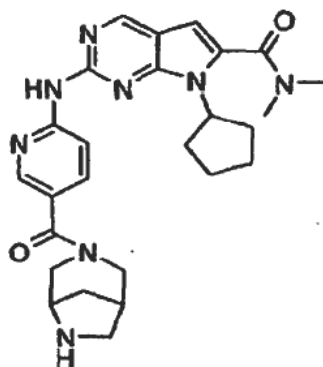
- 25 **EJEMPLO 8**



2-(5-(8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

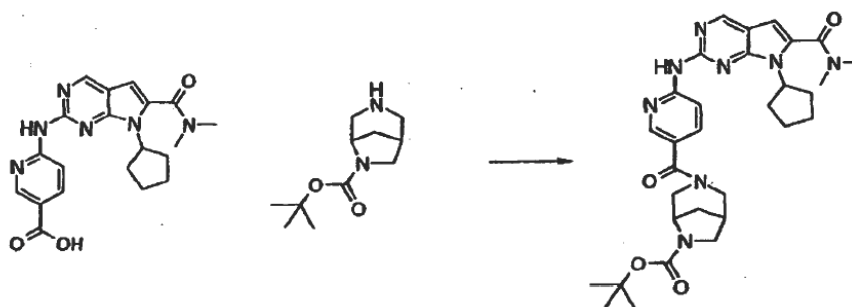
- 5 Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con 1-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)etanona lo cual dio 2-(5-(8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (63mg) con un rendimiento del 88%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.69 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 8.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 4.71 (br. s., 1 H) 4.51 (tt, J=11.12, 4.04 Hz, 1 H) 4.16 (br. s., 1 H) 3.24 - 3.10 (m, 7 H) 2.70 - 2.55 (m, 2 H) 2.18 - 2.06 (m, 4 H) 2.01 (ddd, J=13.64, 7.07, 4.04 Hz, 4 H) 1.95 - 1.79 (m, 5 H) 1.79 - 1.62 (m, 5 H) 1.62 - 1.49 (m, 2 H). HR-MS (m/z MH⁺) 559.31 RT 3.89 min.
- 10

EJEMPLO 9



- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

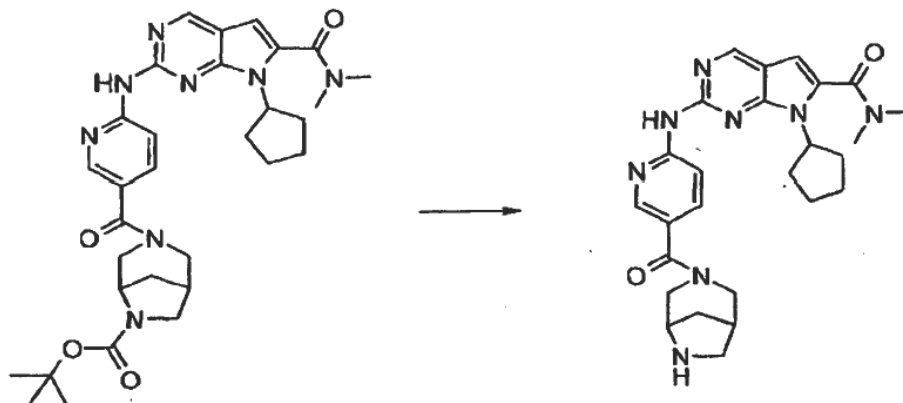
Etapas 1.



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico

- 5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (en una forma de sal con 5 eq. de LiCl) (571 mg, 0.942 mmol) se combinó con 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato (200 mg, 0.942 mmol) de tert-butilo para dar 446 mg de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico con un rendimiento del 80%. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 588.9.

Etapa 2.



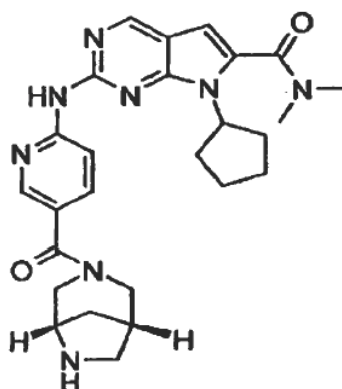
- 10 Preparación de la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 15 Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico se convirtió en la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como la sal de di-clorhidrato (275mg) con un rendimiento del 72%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.58 (1 H, br. s.), 9.01 (1 H, s), 8.46 (1 H, br. s.), 8.05 (1 H, br. s.), 7.92 (1 H, br. s.), 6.88 (1 H, s.), 4.80 (1 H, quin.), 4.0 (1 H, br. s), 3.57 (4 H, br. s), 3.17 (3 H, br. s.), 3.07 (6 H, s), 2.59 - 2.75 (1 H, m), 2.35-2.45 (2 H, br. m), 1.84-2.09 (6 H, m), 1.66-1.70 (2 H, m). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 489.9.

Etapa 3.

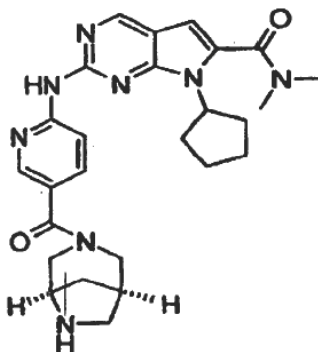
- 20 Se hizo la separación de 215 mg de la mezcla 1 a 1 aproximadamente de enantiómeros del racemato dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando las siguientes condiciones: AS-H, 4.6x100mm, SFC, 4 g/min, 40°C, 30% de MeOH 0.2% de dietil amina dieron aproximadamente 68 mg de cada enantiómero dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1S, 5S)-3, diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (isómero 1) y dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1R, 5R)-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (isómero 2)

EJEMPLO 10



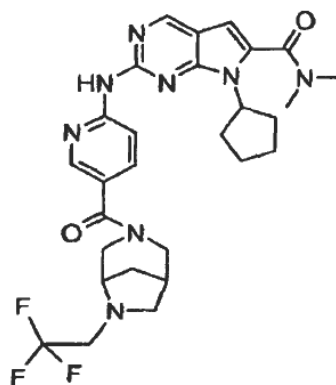
Enantiómero 1: dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-(5-((1S,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.02 (1 H, s), 8.85 (1 H, s), 8.32 - 8.38 (2 H, m), 7.86 (1 H, br. s.), 6.66 (1 H, s), 4.71 - 4.79 (1 H, quin.), 3.32-3.38 (4 H, br. s.), 3.05-3.07 (6 H, d), 2.86 (2 H, br. s.), 2.72 - 2.74 (1 H, d), 2.33 - 2.55 (2 H, m), 1.95 - 2.05 (4 H, br. s.), 1.53 - 1.79 (4 H, m), 1.22 - 1.35 (2 H, m) MS (ESI) m/e (M+H⁺): 489.1

5

EJEMPLO 11

Enantiómero 2: dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-(5-((1R,5R)-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.03 (1 H, br. s), 8.85 (1 H, s), 8.33-8.36 (2 H, d), 7.85 (1 H, br. s.), 6.66 (1H, s), 4.72-4.80 (1 H, quin.), 3.25-3.55 (5 H, br. m), 3.06 (6H, d), 2.77-2.90 (2 H, br. s.), 2.37 - 2.60 (2 H, m), 1.99 (4 H, br. s), 1.66 - 1.79 (4 H, m), 1.24 - 1.37 (2 H, br. s) MS (ESI) m/e (M+H⁺): 489.0

10

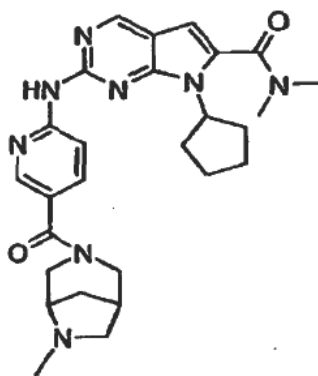
EJEMPLO 12

15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-(5-16-(2,2,2-trifluoro-etil)3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

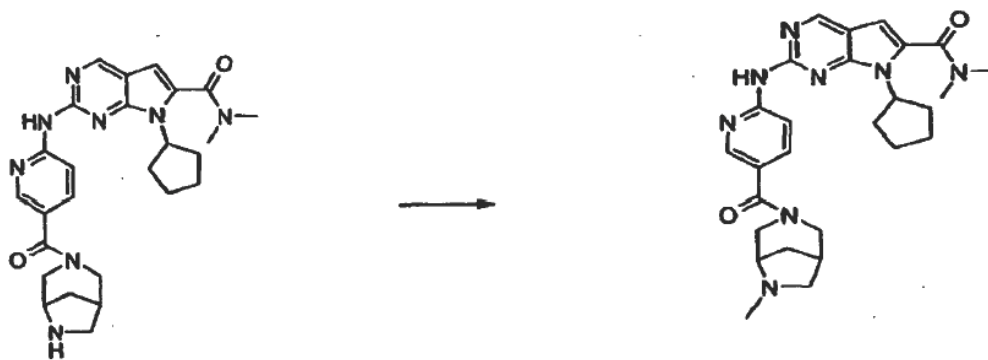


Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-(5-[6-(2,2,2-trifluoro-etil)3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- En un matraz de fondo redondo de 100 mL se combinó dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo [3.2.1] octano-3-carbonil) - piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (165 mg, 0,294 mmol) y DIPEA (0.128 mL, 0.735 mmol), que se diluyeron en dioxano (6.00 mL) dieron una solución heterogénea de color amarillento. A esta mezcla se le agregó entonces carbonato de potasio (406 mg, 2.94 mmol) y trifluoroetiltriflato (0.106 mL, 0.735 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 18 h. LCMS mostró 100% de conversión. La mezcla se diluyó en DCM y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, seguido de un lavado con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un sólido amarillento. Este sólido se trituró con EtOAc para dar 98 mg de la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetil) 3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico con un rendimiento del 58%.
- ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.95 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 8.30 - 8.40 (2 H, m), 7.81-7.83 (1 H, d), 6.65 (1H, s), 4.71 - 4.78 (1 H, quin.), 3.23 - 3.42 (7 H, m), 3.06 (7 H, br. s.), 2.30 - 2.45 (2 H, br. s.), 1.99 (4 H, br. s.), 1.55 - 1.75 (4 H, d), 1.24 - 1.35 (2 H, br. s). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 570.9

EJEMPLO 13

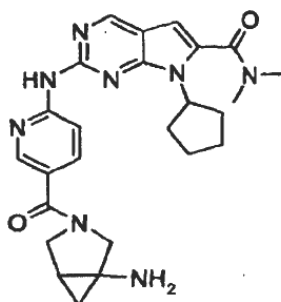
- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(6-metil-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparación de 7-Ciclopentil-2-[5-(6-metil-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

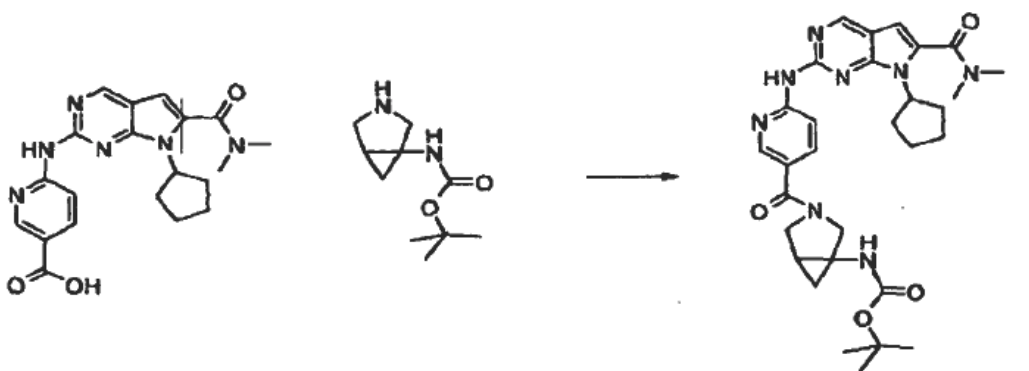
- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se combinó dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo [3.2.1] octano-3-carbonil) - piridin-2-ilamino] 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-6-carboxílico (183 mg, 0.326 mmol) y formaldehído (solución al 37% en agua) (0.135 mL, 4.89 mmol), y en MeOH (4.00 mL)/DCM (4.00 mL) para dar una solución de color amarillento. Después de 1.5 h de agitación a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg, 0.424 mmol) y la reacción se agitó entonces durante otras 12 h. LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se diluyó entonces con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo claro. La trituración con acetato de etilo y luego con diclorometano seguido de filtración dieron 30 mg de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(6-metil-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico con un rendimiento del 18%. ¹H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.81 (1 H, s), 8.54 (2 H, d), 8.42 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, J=8.53 Hz), 6.66 (1 H, s), 4.91 (3 H, s), 4.77 - 4.87 (1H, quin.). 3.30 (4H, br. s), 3.16-3.20 (7 H, m), 2.65 - 2.90 (3 H, br. s.), 2.50 - 2.60 (2 H, m), 1.93 - 2.25 (5 H, m), 1.76 (2 H, br. s). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 502.9

EJEMPLO 14



dimetilamida del ácido 2-[5-(1-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1.

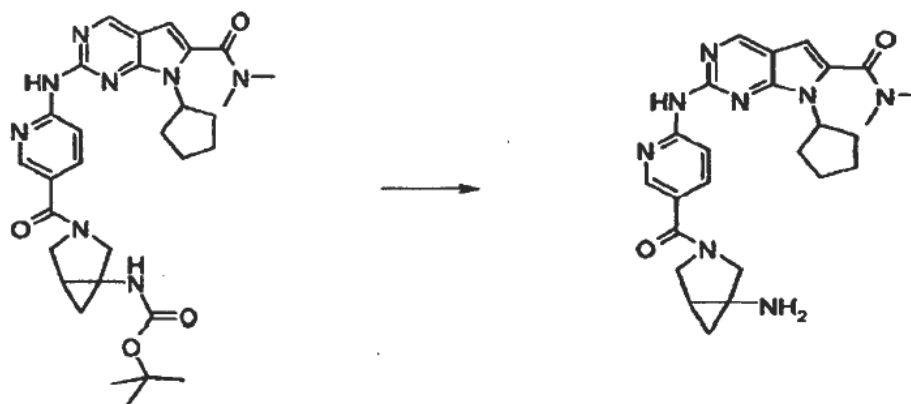


5

Preparación de tert-butil éster del ácido {3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico

10 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (550 mg, 0.907 mmol) se combinó con el tert-butil éster del ácido (3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il)-carbámico (180 mg, 0.907 mmol) lo cual dio 260mg de tert-butil éster del ácido {3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico con un rendimiento del 50%. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 575.4

Etapa 2.



15 Preparación de di-clorhidrato de dimetilamida del ácido 2-[5-(1-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido {3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico (250 mg, 0.435 mmol) se convirtió en di-clorhidrato de dimetilamida del ácido 2-[5-(1-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-

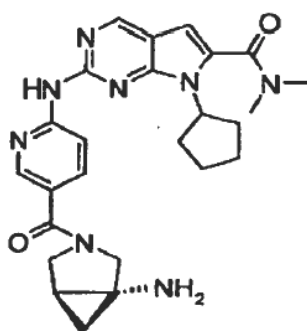
ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (210mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.04 (1 H, s), 8.99 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.11 (1 H, d), 7.83 (1 H, br. s.), 6.86 (1 H, s), 4.75 - 4.84 (1 H, quin.), 3.25 - 4.10 (6 H, m), 3.07 (6 H, s), 2.24-2.40 (2 H, d), 2.00 - 2.08 (5 H, m), 1.65 - 1.67 (2 H, d), 1.31 (1 H, br. s.), 0.82 (1 H, br. s.); MS (ESI) m/e (M+H⁺): 475.1.

5 Etapa 3.

Se hizo la separación de 200 mg de la mezcla 1 a 1 aproximadamente de enantiómeros del racemato dimetilamida del ácido 2-[5-(1-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico usando las siguientes condiciones, As-H, 4.6x100mm, SFC, 4g/min, 40C, 45% de MeOH, 0.2% de DEA en CO_2 dieron aproximadamente 56 mg de cada uno de los enantiómeros dimetilamida del ácido 2-[5-((S)-1-Amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y dimetilamida del ácido 2-[5-((R)-1-Amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

10

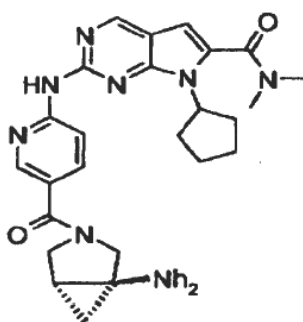
EJEMPLO 15



15 Enantiómero 1: Preparación de dimetilamida del ácido 2-[5-((S)-1-Amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

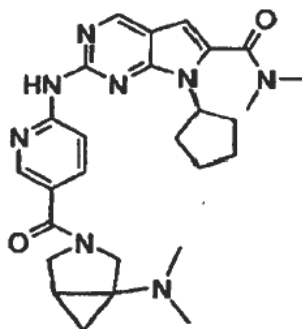
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.07 (1 H, d), 8.86 (1 H, s), 8.41 (1 H, br. s.), 8.34 - 8.37 (1 H, t), 7.88 (1 H, d), 6.66 (1 H, s), 4.73 - 4.80 (1 H, quin.), 3.50 - 4.09 (2 H, m), 3.20 - 3.45 (4 H, br. s), 3.05 - 3.07 (6 H, d), 2.44 (2 H, br. s.), 2.00 (4 H, br. s.), 1.66 (2 H, br. s.), 1.32 (1 H, br. s.), 1.24 (1 H, m), 0.38 (1 H, br. s.); MS (ESI) m/e (M+H⁺): 475.4

20 **EJEMPLO 16**



25 Enantiómero 2: dimetilamida del ácido 2-[5-((R)-1-Amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.07 (1 H, d), 8.86 (1 H, s), 8.33 - 8.39 (1 H, t), 7.86 - 7.88 (1 H, d), 6.66 (1 H, s), 4.73 - 4.80 (1 H, quin.), 3.40 - 4.20 (2 H, m), 3.25-3.37 (4 H, m), 3.05 - 3.07 (6 H, d), 2.44 (2 H, br. s.), 2.00 (4 H, br. s.), 1.66 (2 H, br. s.), 1.24 - 1.37 (2 H, m), 0.38 (1 H, d). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 475.3

EJEMPLO 17



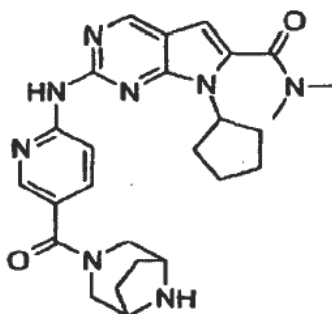
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-dimetilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-dimetilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

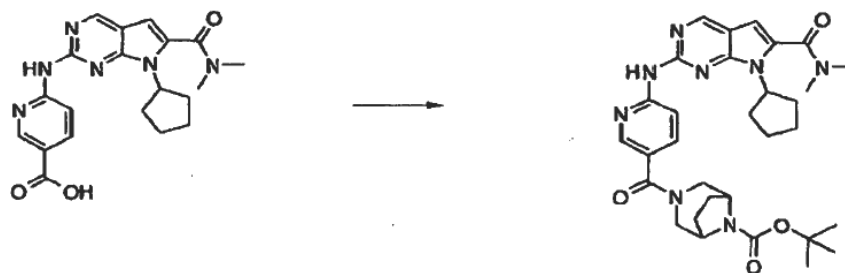
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se combinó dimetilamida del ácido 2-[5-(1-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (k) (200 mg, 0.421 mmol) y formaldehído (37% en agua (0.967 mL, 10.54 mmol) en THF (3.000 mL)/metanol (3.000 mL)/DCM (3.000 mL) para dar una suspensión de color amarillento. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (223 mg, 1.054 mmol) y la reacción se agitó durante otras 16 h. Finalmente, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para dar un sólido de color marrón claro. Este sólido se trituroó con EtOAc para dar 50 mg de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-dimetilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (n) con un rendimiento del 24% y >90% de pureza. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.01 (1 H, br. s.), 8.86 (1H, br. s.), 8.45 (1H, d), 8.33 (1 H, t), 7.91 (1 H, br. s.), 6.65 (1 H, s), 4.69 - 4.90 (1 H, quin.), 3.75 - 3.92 (2 H, m), 3.21 - 3.36 (3 H, m), 3.06 (6 H, br. s.), 2.40 (2 H, br. s.), 2.29 - 2.35 (6 H, d), 2.00 (4 H, br. s.), 1.40 - 1.76 (2 H, m), 1.36 - 1.43 (1 H, d), 0.46 (1 H, br. s.); MS (ESI) m/e (M+H⁺): 503.4

EJEMPLO 18



20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1.



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (400 mg, 1.01 mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (250mg, 1.18 mmol, 1.1eq) lo cual produjo tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico después de la manipulación y se usó inmediatamente en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 589.7 (M+H)⁺.

10

Etapa 2.



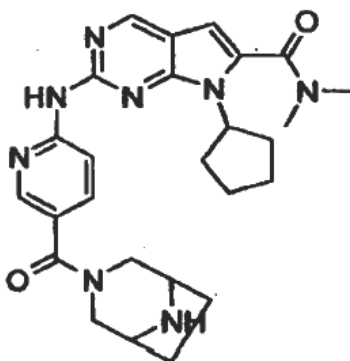
Preparación de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 15 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (0.290 g, 0.594 mmol) con un rendimiento del 59%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.74 (m, 8H), 2.07 (m, 5H), 2.58 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.17 (s, 7H), 4.81 (quin, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.30 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H); MS m/z 489.6 (M+H)⁺.

20

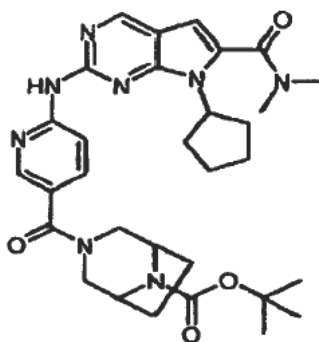
Procedimiento alternativo para el Ejemplo 18.

Síntesis de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octene-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.



Etapa 1: Síntesis del ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico.

5 A una suspensión de 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinato de metilo (2.0 g, 4.9 mmol) en THF (6 mL) se agregó LiOH 1M (ac) (6mL, 1.2 equiv) y la suspensión se agitó a 45 °C durante 12 horas (la suspensión se tornó clara). Después de enfriar a temperatura ambiente, el THF se evaporó y la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N hasta pH = 1-2. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se extrajo con isopropanol al 20%/CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron hasta un sólido de color bronce. El sólido de color bronce se trituró en acetona dando el producto deseado como un sólido de color bronce (1.56 g, rendimiento del 73%) el cual se usó sin purificación adicional. MS: (M+H) = 395.5



10 Etapa 2: Síntesis de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

15 A una solución del ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (400 mg, 1.01 mmol) en DMF (5 mL) se agregó hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU, 580 mg, 1.53 mmol, 1.5 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.55 mL, 3.0 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo [3.2.1]octano-8-carboxílico (250 mg, 1.18 mmol, 1.1 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc, se lavó con HCl 0.5 M, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(M+H) = 589.7

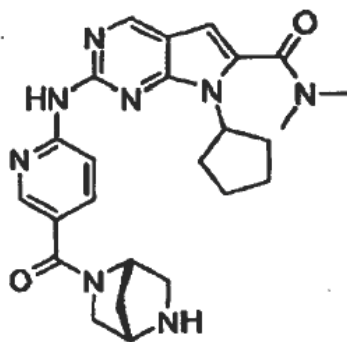
Etapa 3: Síntesis del compuesto del título.

25 A una solución en agitación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0.232 g, 1. mmol) en CH₂Cl₂ (4mL) se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (2.54 mL, 10.14 mmol, 10 eq) a 25°C. Después de 4 horas de agitación a 25 °C la mezcla de reacción se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (5 mL). El residuo se recolectó y se tomó en agua y luego se basificó con NaOH 1 M y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para un sólido de color bronce. El producto crudo se purificó usando cromatografía de columna (Me- OH/CH₂Cl₂) dando el producto deseado como un sólido blanco (0.290 g, 0.594 mmol, 59%).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 6.48 (s, 1H), 4.81 (quin, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.17 (s, 7H), 2.58 (m, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.74 (m, 8H); MS m/z 489.6 (M+H) $^+$.

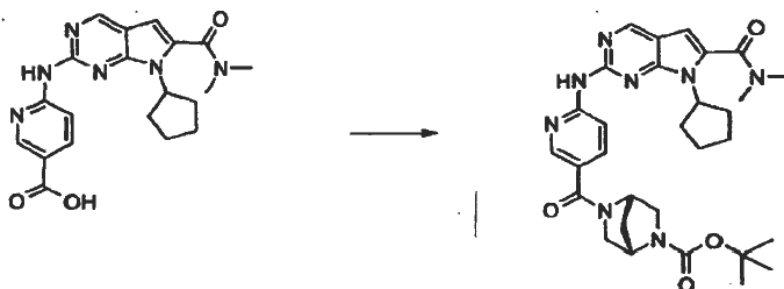
EJEMPLO 19



5

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico

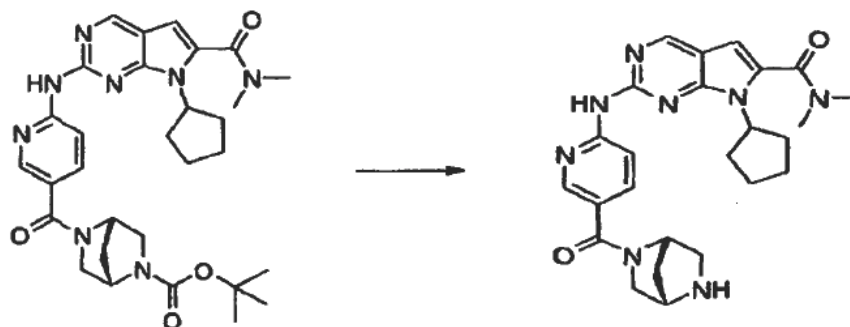
Etaapa 1.



10 Preparación de tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico).

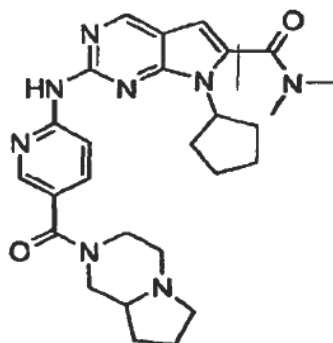
15 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin- 2-ilamino)nicotínico (0.150g, 0.380mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido (S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (100mg, 0.504mmol, 1.3eq), lo cual dio tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z 575.7 (M+H) $^+$.

Etaapa 2.

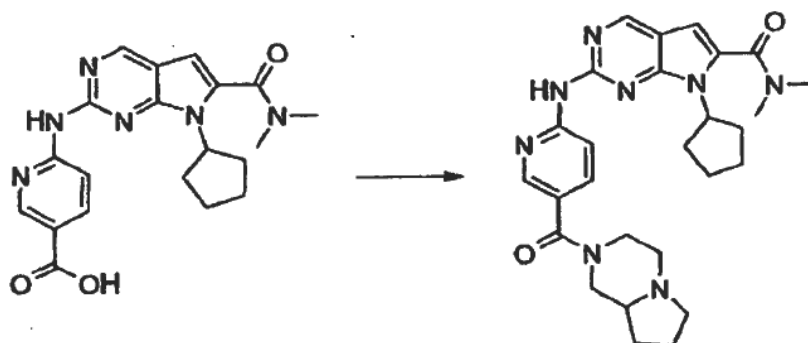


20 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilaminol-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-(S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (55mg, 0.110mmol) con un rendimiento del 29%.
 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91 - 2.14 (m, 5 H), 2.43 - 2.62 (m, 2 H), 2.99 - 3.07 (m, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 3.16 (d, $J=10.11$ Hz, 1 H), 3.35 (d, $J=11.12$ Hz, 1 H), 3.51-3.76 (m, 2 H), 3.80 (br. s., 1 H), 4.74 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 7.77 - 7.96 (m, 1 H), 8.41 - 8.56 (m, 2 H), 8.68 - 8.84 (m, 2 H). MS m/z 475.5 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 20

- 10 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

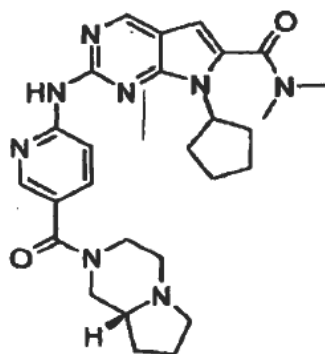


Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

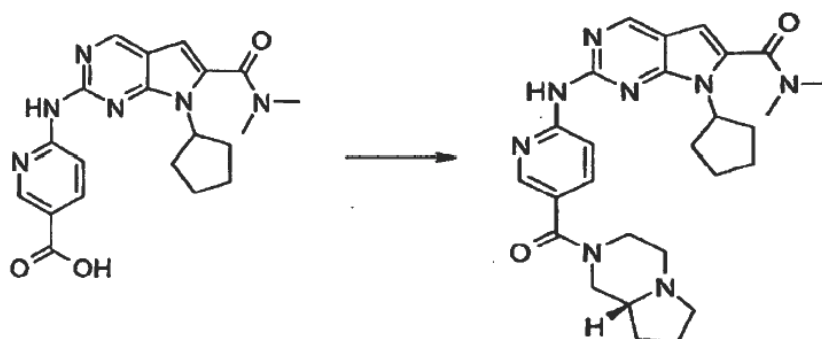
- 15 Siguiendo el método 2 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico que contenía 5 eq de cloruro de litio (88mg, 0.146mmol) se combinó con octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina (0.050mL, 0.264mmol, 16eq) lo cual dio después de la purificación la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (40mg, 0.077mmol) con un rendimiento del 29%.
 20 ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.30 (br. s., 2 H), 1.49 (s, 1 H), 1.57 - 1.84 (m, 6 H), 1.88 (d, $J=10.04$ Hz, 2 H), 2.00 - 2.20 (m, 5 H), 2.35 (br. s., 2 H), 2.59 (dd, $J=12.05$, 9.03 Hz, 2 H), 3.07 - 3.37 (m, 10 H), 4.83 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.83 (dd, $J=8.78$, 2.26 Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=2.01$ Hz, 2 H), 8.59 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H)

HRMS calculado para m/z = 503.2883 y m/z encontrado = 503.2894 (M+H).

EJEMPLO 21



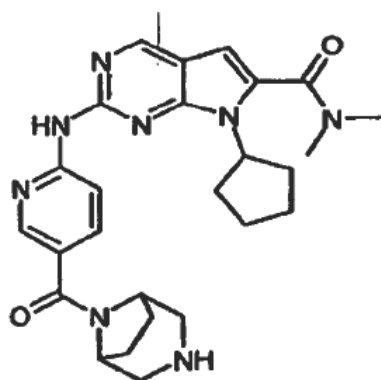
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

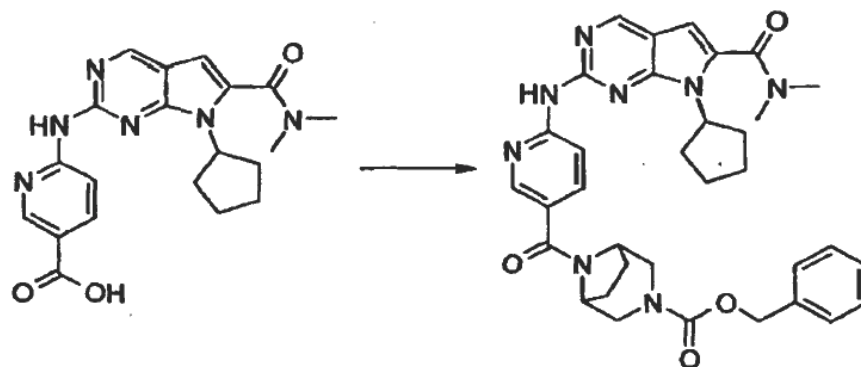
10 Siguiendo el método 2 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico que contenía 5 eq de cloruro de litio (100mg, 0.165mmol) se combinó con (R)-octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina (40mg, 0.317mmol, 1.9eq) lo cual dio después de purificación dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (60mg, 0.113mmol) con un rendimiento del 69%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 2 H), 1.69 (br. s., 3 H), 1.69-1.81 (m, 4 H), 1.81 - 1.95 (m, 2 H), 1.95 - 2.16 (m, 6 H), 2.16 - 2.35 (m, 2 H), 2.48 - 2.68 (m, 2 H), 3.08 - 3.15 (m, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 7 H), 4.80 (quin, *J*=8.78 Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.78, 2.26 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.41 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H); HRMS calculado para *m/z* = 503.2883 y *m/z* encontrado = 503.2898 (M+H).

EJEMPLO 22



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

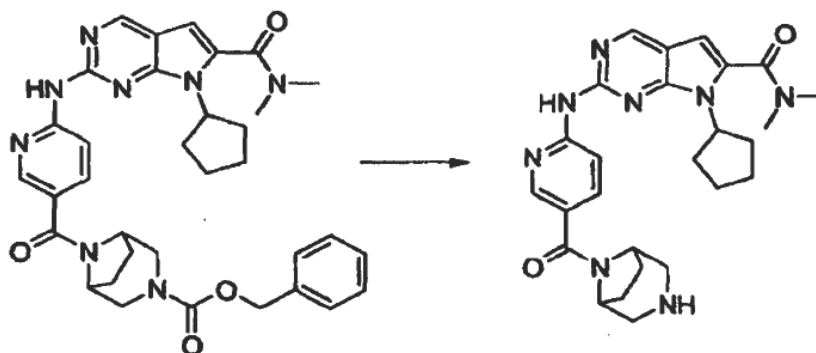
Etapa 1.



Preparación de bencil éster del ácido 8-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]- 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 2-ilamino) nicotínico (700mg, 1.78mmol) se combinó con bencil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (520mg, 2.11mmol, 1.2eq) (Referencia: Solicitud Internacional PCT, 2009067108, 28 de mayo de 2009) lo cual dio después de purificación bencil éster del ácido 8-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico como un sólido blancuzco (550mg, 0.839mmol) con un rendimiento del 47%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 - 1.86 (m, 2 H) 1.91 - 2.18 (m, 8 H) 2.41 - 2.65 (m, 2 H) 2.82 (br. s., 2 H) 2.98 (br. s., 2 H) 3.11 - 3.22 (m, 6 H) 4.17 (br. s., 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.74 - 4.84 (m, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.92 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H); MS *m/z* 623.5 (M+H)⁺.
- 10

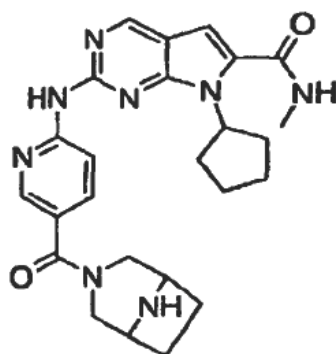
Etapa 2.



- 15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

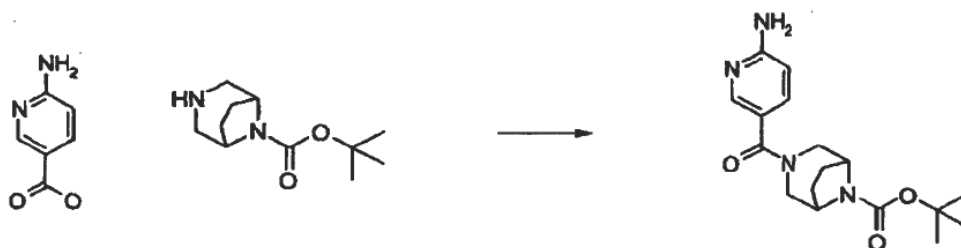
- Una suspensión del bencil éster del ácido 8-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin- 3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (550mg, 0.883mmol) y 10% de Pd/C (100mg, 0.1eq), en metanol (10 mL) fue evacuado y luego se purgó con N₂ 3 veces y luego relleno con hidrógeno bajo presión de globo y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un paño de Celita y el filtrado se concentró hasta un aceite incoloro. Al aceite se le agregó acetato de etilo/heptano y el precipitado resultante se trituró lo cual dio dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico como un sólido de color blanco (260mg, 0.532mmol) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.68 - 1.84 (m, 2 H) 1.94 - 2.12 (m, 8 H) 2.12 - 2.18 (m, 1 H) 2.45 - 2.61 (m, 2 H) 2.77 (br. s., 2 H) 2.93 - 3.11 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 4.16 (br. s., 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.80 (t, *J*=8.84 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.92 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.47 - 8.57 (m, 2 H) 8.85 (s, 1 H); MS *m/z* 489.9 (M+H)⁺.
- 20
- 25

EJEMPLO 23



metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Etapa 1.

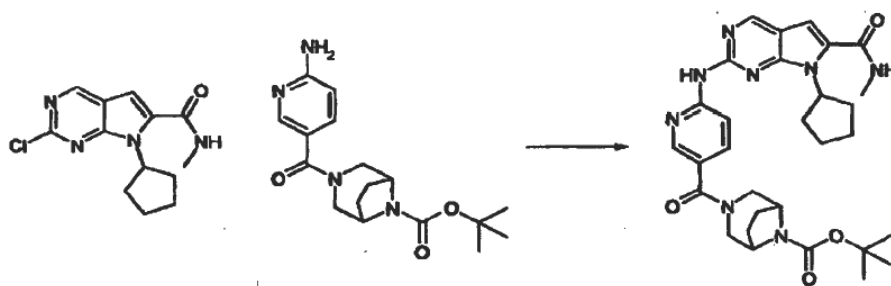


5

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

10 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 2-aminopiridil-5-carboxílico (0.651g, 4.71 mmol), se combinó con tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1.00g, 4.71mmol) lo cual dio después de purificación el tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico como un sólido de color blanco (0.780g, 2.35mmol) con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 -1.54 (m, 17 H) 1.67-1.87 (m, 4 H) 1.94 (br. s., 4 H) 3.10 (br. s., 2 H) 3.18 (br. s., 2 H) 3.82 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 3.94 (br. s., 2 H) 4.81 (br. s., 4 H) 6.53 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 2 H) 8.28 (s, 2 H); MS m/z 277.4 (M+H)⁺.

Etapa 2.

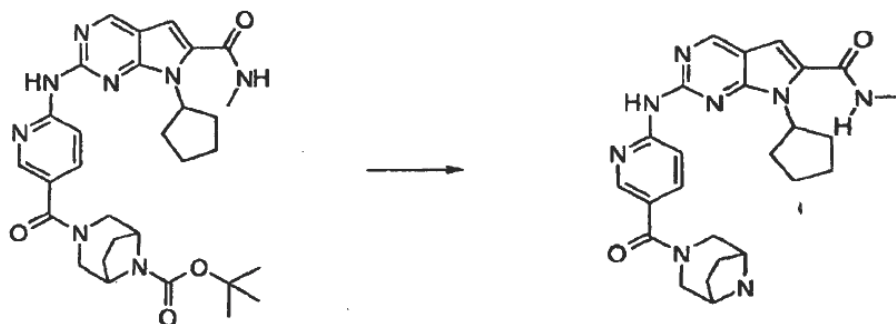


15

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8- diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

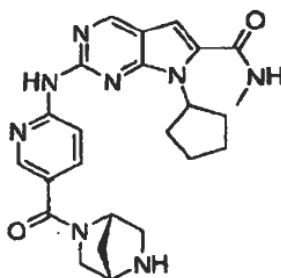
20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, metilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, véase la WO 2010020675, (0.150g, 0.538mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-amino-piridin-3-carbonil)-3,8- diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0.188g, 0.565mmol, 1.05eq), lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil- 6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano- 8-carboxílico como un sólido amarillo y se usó directamente en la etapa 3. MS m/z 575.9 (M+H)⁺.

Etapa 3.



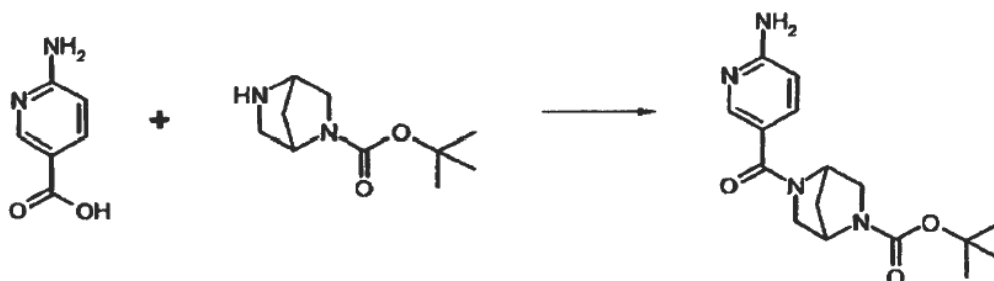
Preparación de metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 5 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (60mg, 0.126mmol) con un rendimiento del 24%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.68 - 1.87 (m, 3 H) 1.92 - 2.04 (m, 3 H) 2.04 - 2.19 (m, 7 H) 2.53 - 2.71 (m, 2 H) 2.84 (d, *J*=12.63 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.11 (br. s., 3 H) 4.22 (br. s., 1 H) 4.68 (br. s., 1 H) 5.49 (quin, *J*=9.01, 8.84 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.91 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H); MS *m/z* 475.1 (M+H)⁺.
- 10

EJEMPLO 24

- 15 metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((*S,S*)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1.

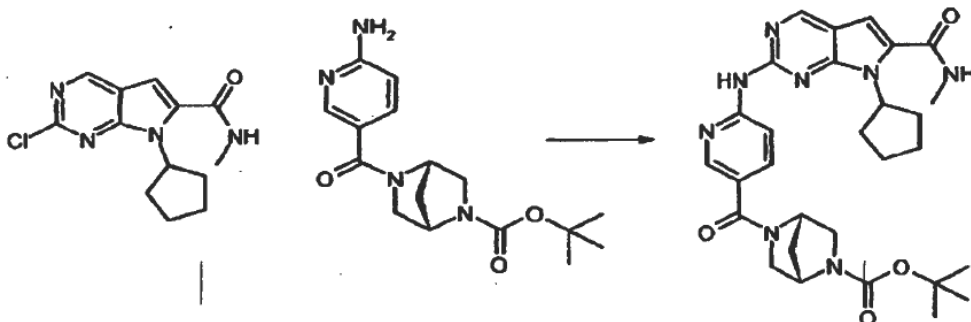


Preparación de tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-(*S,S*)_{2,5}-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

- 20 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 2-aminopiridil-5-carboxílico (0.697g, 5.04mmol), se combinó con tert-butil éster del ácido (*S,S*)-2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.00g, 5.04mmol), 1.0eq) lo cual después de purificación dio tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico como un sólido de color blanco (350mg, 1.01mmol) con un rendimiento del 20%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36-1.63 (m, 10 H) 1.93 (br. s., 2 H) 3.34 - 3.86 (m, 4 H) 4.35 - 5.07 (m, 3 H) 6.55 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.71 (br. s., 1 H) 8.29 (br. s., 1 H); MS m/z 319.4 (M+H) $^+$.

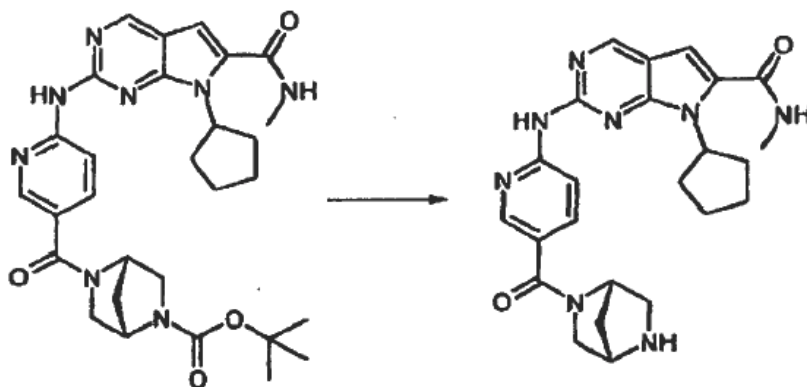
Etapa 2.



- 5 Preparación de tert-butil éster del ácido (1S,4S)-5-[6-(7-Ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, metilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, véase la WO 2010020675, (0.120g, 0.431mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido (1S,4S)-5-(6-amino-piridin-3-carbonil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0.144g, 0.452g, 1.05eq), lo cual dio el tert-butil éster del ácido (1S,4S)-5-[6-(7-Ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico como un sólido de color amarillo. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa 3. MS m/z 561.5 (M+H) $^+$.

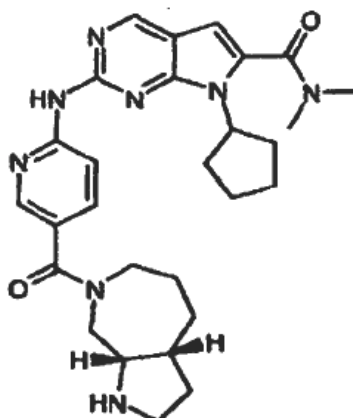
Etapa 3.



- 15 Preparación de metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

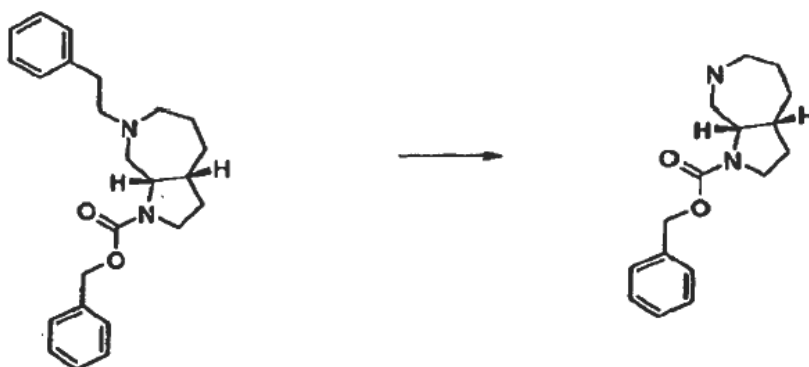
20 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido (1S,4S)-5-[6-(7-Ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico se convirtió en metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (70mg, 0.152mmol) con un rendimiento del 35%. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.70 - 1.85 (m, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.02 - 2.15 (m, 4 H) 2.58 (d, $J=9.09$ Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.01 (t, $J=9.35$ Hz, 1 H) 3.15 (dd, $J=13.89, 10.36$ Hz, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.66 (dd, $J=11.37, 2.27$ Hz, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 5.47 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.83 - 8.02 (m, 1 H) 8.42 - 8.60 (m, 2 H) 8.82 (s, 1 H); MS m/z 461.5 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 25



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((3aR,8aS)-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepine-7-carbonil)-piridin-2-ilaminol-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

Etapa 1.



5

bencil éster del ácido (3aR,8aS)-7-Fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-carboxílico.

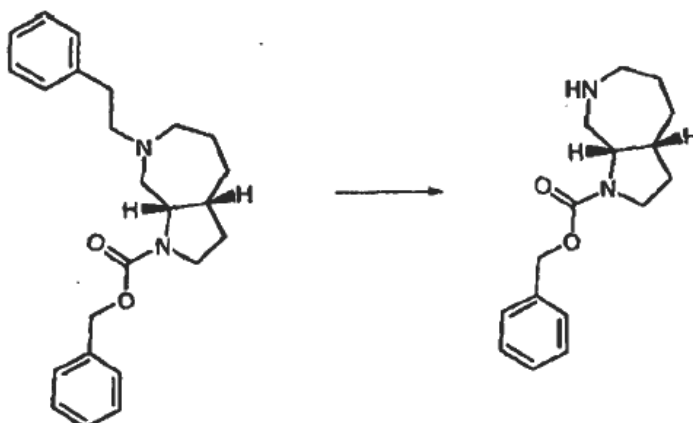
A una suspensión de (3aR,8aS)-7-Fenetil-decahidro-pirrolo[2,3-c]azepina (4.0g, 16.37mmol) (Referencia: Solicitud Internacional PCT, 2005097791, 20-Oct-2005) en acetato de etilo (100mL) se agregó a una solución de carbonato de potasio (6.79g, 49.1mmol, 3.0eq) en agua (100mL). La solución bifásica se enfrió hasta 0 °C y luego se agregó gota a gota bencilcloroformiato (2.80mL, 19.64mmol, 1.2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 23 °C. La mezcla se sometió a partición y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el filtrado se concentró para dar un aceite naranja. El producto crudo se purificó usando cromatografía en sílica gel (1:2 acetato de etilo/heptano a 100% de acetato de etilo seguido de 12:1 CH₂Cl₂/metanol) dando bencil éster del ácido (3aR,8aS)-7-Fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-carboxílico.

10

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 - 1.52 (m, 1 H) 1.52 - 1.81 (m, 3 H) 1.81 - 2.03 (m, 2 H) 2.25 - 2.53 (m, 3 H) 2.53 - 2.68 (m, 2 H) 2.68 - 2.97 (m, 3 H) 3.21 - 3.40 (m, 1 H) 3.40 - 3.55 (m, 1 H) 3.93 - 4.16 (m, 1 H) 5.05 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.12 - 7.30 (m, 6 H) 7.30 - 7.44 (m, 3 H).

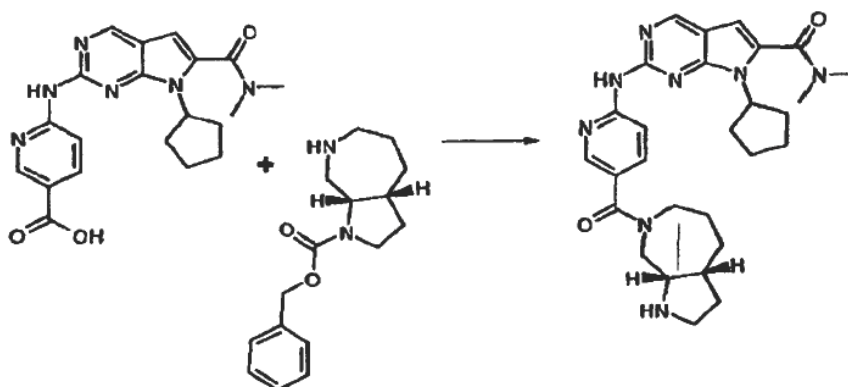
Etapa 2.



bencil éster del ácido (3aR,8aS)-Octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-carboxílico.

A una solución de bencil éster del ácido (3aR,8aS)-7-Fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-carboxílico (1.0g, 2.64mmol) en 1,2-dicloroetano (20mL) se agregó carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (0.286mL, 2.64mmol, 1.0eq) a 0 °C. La reacción se agitó con calentamiento hasta 23 °C durante 1 h, después se sometió a reflujo durante 3 horas. El solvente se eliminó in vacuo y luego se agregaron 20 mL de metanol y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 1 hr. La reacción se concentró y se purificó usando cromatografía (1: 2 acetato de etilo/heptano hasta 100% de acetato de etilo seguido de 12:1 CH₂Cl₂/metanol) dando el bencil éster del ácido (3aR,8aS)-Octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-carboxílico. MS *m/z* 379.3 (M+H)⁺.

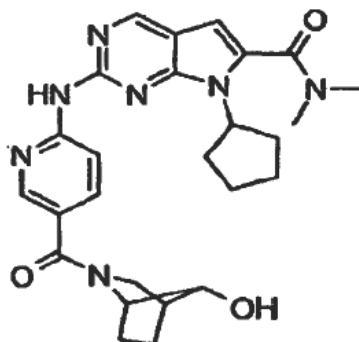
10 Etapa 3.



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((3aR,8aS)-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-7-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Una solución de ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) nicotínico (5 eq de Cloruro de litio) (0.088g, 0.146mmol), HBTU (0.086mg, 0.226mmol, 1.6 eq) y trietilamina (0.100 mL, 0.717mmol, 4.9 eq) en DMF (3 mL) se agitó a 23 °C durante 5 minutos, entonces se agregó bencil éster del ácido (3aR, 8aS)-octahidro-pirrolo [2,3-c]azepin-1-carboxílico (0.040mg, 0.146mmol, 1.0 eq) y la reacción se agitó a 23 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con HCl 0.5 M (ac), luego con agua (3x), salmuera, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó usando cromatografía (metanol/CH₂Cl₂) dando un sólido blanco. Al sólido resultante (42 mg) se agregó 10% de Pd/C (15 mg) seguido de metanol (5 mL). La suspensión se cubrió H₂ en balón con agitación durante 6 horas. Los contenidos de la reacción se filtraron a través de Celita y el filtrado se concentró hasta un sólido blanco que se purificó por trituración en acetato de etilo/heptano, seguido por mezclas de cromatografía (metanol/CH₂Cl₂) dieron dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((3aR,8aS)-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-7-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. (20mg, 0.039mmol, 27%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.62 - 1.84 (m, 5 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 1.99 - 2.20 (m, 4 H) 2.31 (dd, *J*=13.05, 5.02 Hz, 1 H) 2.47 - 2.62 (m, 2 H) 2.63 - 2.80 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.38 - 3.61 (m, 2 H) 3.77 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 3.84 - 3.98 (m, 1 H) 4.04 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 4.80 (quin, *J*=9.03, 8.87 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.93 (dd, *J*=8.78, 2.26 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H); HRMS calculado para *m/z* = 517.3039 y *m/z* encontrado = 517.3044 (M+H)⁺.

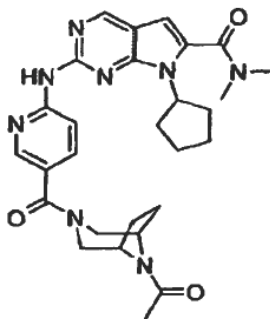
30 EJEMPLO 26



7-cicloheptil-2-(5-((1R,4R,7R)-7-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

5 El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con (1R,4R,7R)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ol seguido por el método 3 de formación de amida lo cual dio 7-cicloheptil-2-(5-((1R,4R,7R)-7-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (47mg, rendimiento del 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.75 (br. s., 0.8 H, Rotámero) 9.60 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 8.88 (s, 1 H) 8.60 - 8.50 (m, 1 H) 8.61 - 8.41 (m, 1 H) 7.93 - 7.81 (m, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 4.86 - 4.71 (m, J=8.97, 8.97, 8.84, 8.59 Hz, 1 H) 4.39 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 4.24 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 4.19 (br. s., 0.8 H, Rotámero) 4.05 (s, 0.8 H, Rotámero) 3.73 (br. s., 0.8 H, Rotámero) 3.67 (s, 0.2 H, Rotámero) 3.65-3.62 (m, 0.8 H, Rotámero) 3.46 (m, 0.2 H, Rotámero) 3.24-3.21 (d, J=11.62 Hz, 0.8 H, Rotámero) 3.16 (d, J=11.62 Hz, 0.2 H, Rotámero) 3.15 (s, 6 H) 2.66-2.6648 (m, 2 H) 2.41 (br. s., 0.8 H, Rotámero) 2.34 (br. s., 0.2 H, Rotámero) 2.15 - 1.93 (m, 6 H) 1.64 - 1.91 (m, 3 H) 1.59 - 1.48 (m, 0.8 H, Rotámero) 1.44 (br. s., 0.2 H, Rotámero); HR-MS (m/z MH⁺) 490.26 RT 3.21 min

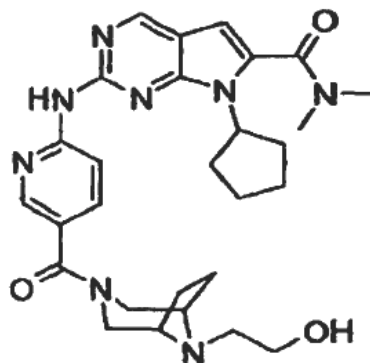
15 EJEMPLO 27



2-(5-(8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

20 El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con 1-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)etanona siguiendo el método 3 de formación de amida lo cual dio 2-(5-(8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (43mg, rendimiento del 62%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.80 (s, 1 H) 8.53 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.80 - 4.73 (m, 1 H) 4.73 - 4.25 (m, 3 H) 3.86 - 3.41 (m, 2 H) 3.16 (s, 7 H) 2.64 - 2.42 (m, 2 H) 2.23 - 1.99 (m, 8 H) 1.91 (br. s., 2 H) 1.83 - 1.61 (m, 3 H); HR-MS (m/z MH⁺) 531.28 RT 4.27 min

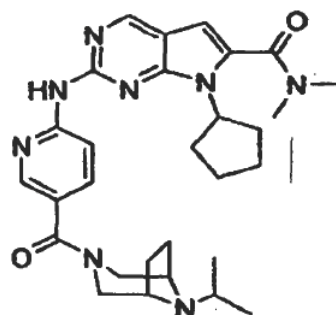
25 EJEMPLO 28



Preparación de 7-ciclopentil-2-(5-(8-(2-hidroxietyl)3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

5 El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con 2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)etanol siguiendo el método 3 de formación de amida lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-(8-(2-hidroxietyl)3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (18mg, 59% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.00-8.87 (m, 1 H) 8.87 - 8.78 (m, 1 H) 8.57 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 7.79 (dd, $J=8.59$, 2.53 Hz, 1 H) 6.54 - 6.43 (m, 1 H) 4.81 (dq, $J=9.09$, 8.93 Hz, 1 H) 4.51 (br. s., 1 H) 3.82-3.49 (m, 4 H) 3.40 - 2.99 (m, 10 H) 2.69 - 2.44 (m, 4 H) 2.16 - 1.99 (m, 4 H) 1.91 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H) 1.83-1.45 (m, 4 H); HR-MS (m/z MH $^+$) 533.30 RT 2.56 min

EJEMPLO 29

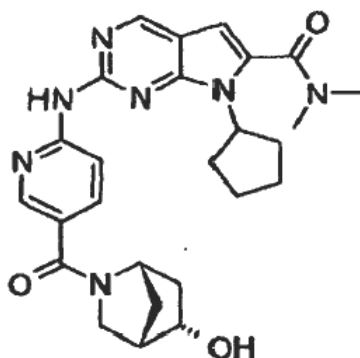


7-ciclopentil-2-(5-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

15 A una solución de 2-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (42mg, 0.086 mmol) en 6 mL de DCM, se agregó acetona (0.6 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 H a temperatura ambiente. Se agregó $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (55 mg, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando LCMS mostró que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 saturada (2X) y salmuera.

20 Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se purificaron por cromatografía de columna (0-20% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_2$) lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (64mg, 88% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.43 (br. s., 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 4.80 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H) 4.39 (br. s., 1 H) 3.74 - 3.30 (m, 4 H) 3.26 - 3.04 (m, 7 H) 2.68 - 2.49 (m, 3 H) 2.18 - 1.95 (m, 4 H) 1.86 (br. s., 2 H) 1.79 - 1.62 (m, 3 H) 1.53 (br. s., 1 H) 1.07 (d, $J=6.06$ Hz, 6 H) HR-MS (m/z MH $^+$) 531.32 RT 2.71 min

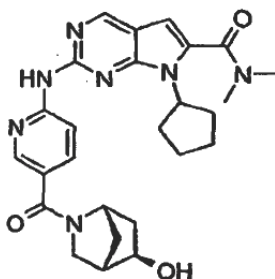
EJEMPLO 30



7-ciclopentil-2-(5-((1S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

5 El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con (1S,4S,5S)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol siguiendo el método 3 de formación de amida lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-((1S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (40mg, 63% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.84 (br. s., 0.4 H, Rotámero) 9.54 (br. s., 0.6 H, Rotámero) 8.98 - 8.82 (m, 1 H) 8.80 (s, 0.4 H, Rotámero) 8.59 (s, 0.6 H, Rotámero) 8.57 - 8.48 (m, 1 H) 7.97 (d, J=7.07 Hz, 0.4 H, Rotámero) 7.86 (d, J=6.57 Hz, 0.6 H, Rotámero) 6.46 (s, 1 H) 4.78 (m, 1 H) 4.74 (br. s., 0.4 H, Rotámero) 4.46 (br. s., 1 H) 4.17 (br. s., 0.6 H, Rotámero) 4.07 (d, J=9.09 Hz, 0.4 H, Rotámero) 3.91 (d, J=11.62 Hz, 0.6 H, Rotámero) 3.64 - 3.49 (m, 0.6 H, Rotámero) 3.49 - 3.269 (m, 1 H + 0.4 H, Rotámero) 3.15 (s, 6 H) 2.73 (m, 0.6 H, Rotámero) 2.67 (m, 0.4 H, Rotámero) 2.57 (m, 2 H) 2.25 - 1.92 (m, 5 H) 1.81 - 1.42 (m, 5 H) HR-MS (m/z MH⁺) 490.26 RT 4.25 min

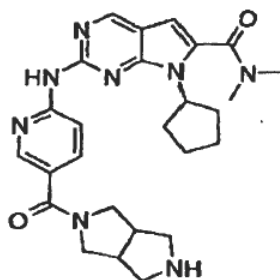
EJEMPLO 31



15 7-ciclopentil-2-(5-((1S,4S,5R)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

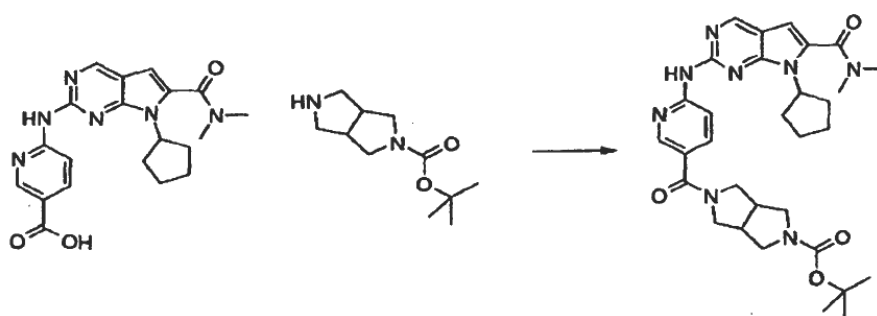
20 El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con (1S,4S,5R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol siguiendo el método 3 de formación de amida lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-((1S,4S,5R)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (40mg) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.51 - 9.43 (m, 0.3 H, Rotámero) 9.43 - 9.35 (m, 0.7 H, Rotámero) 8.87 (s, 1 H) 8.66 - 8.60 (m, 0.3 H, Rotámero) 8.60 - 8.52 (m, 0.7 H, Rotámero + 1 H) 7.94 - 7.84 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.86 - 4.75 (m, 1 H) 4.75 - 4.71 (m, 0.3 H, Rotámero) 4.32 - 4.25 (m, 0.7 H, Rotámero) 4.21 - 4.13 (m, 0.7 H, Rotámero) 4.08 - 4.02 (m, 0.3 H, Rotámero) 3.61 - 3.50 (m, 1 H) 3.15 (s, 6 H) 3.10 - 3.01 (m, 1 H) 2.93 - 2.83 (m, 0.7 H, Rotámero) 2.78 - 2.67 (m, 0.3 H, Rotámero) 2.65 - 2.50 (m, 3 H) 2.36 - 2.20 (m, 1 H) 2.15 - 1.99 (m, 4 H) 1.99 - 1.88 (m, 1 H) 1.80 - 1.65 (m, 2 H) 1.59 (nona, 2 H). HR-MS (m/z MH⁺) 490.26 RT 4.34 min

EJEMPLO 32



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1



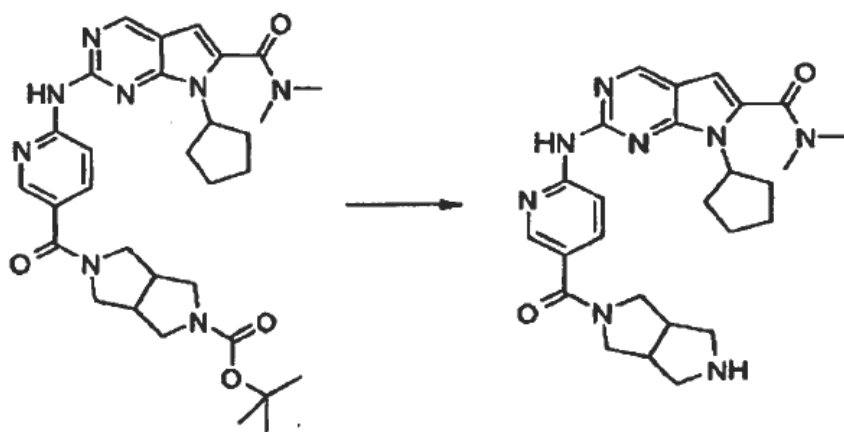
5

Preparación de 5-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotin oil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de tert-butilo siguiendo el método 3 de formación de amida lo cual dio 5-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotin oil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (45mg) con un rendimiento del 63%. HR-MS (m/z MH⁺) 589.33 RT 4.31 min

10

Etapa 2



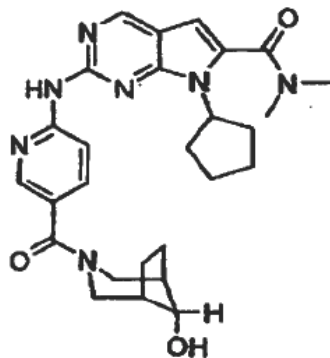
Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

15

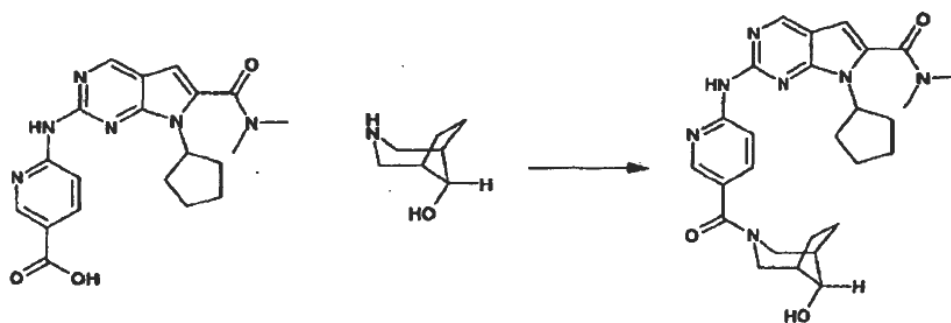
Seguendo el método 1 de desprotección, 5-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotin oil) hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (45mg, 0.076 mmol) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (18mg) con un rendimiento del 48%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (br. s., 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.51 - 8.66 (m, 2 H) 7.90 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.55 - 6.43 (m, 1 H) 4.81 (quin, J=8.84 Hz, 1 H) 3.88 (br. s., 2 H)

20

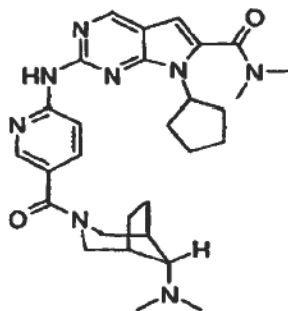
3.57 (br. s., 2 H) 3.24 - 3.05 (m, 8 H) 2.95 - 2.68 (m, 4 H) 2.68 - 2.51 (m, 2 H) 2.44 (br. s., 1 H) 2.18 - 1.96 (m, 4 H) 1.82 - 1.65 (m, 2 H). HR-MS (m/z MH⁺) 489.27 RT 3.30 min

EJEMPLO 33

- 5 7-ciclopentil-2-(5-((1R,5S,8r)-8-hidroxi-3-azabicio[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

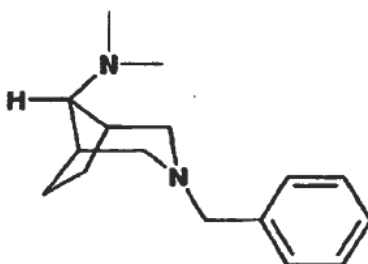


- 10 Preparación de 7-ciclopentil-2-(5-((1R,5S,8r)-8-hidroxi-3-azabicio[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con 3-azabicio[3.2.1]octan-8-ol (para la preparación véase la WO 2007 040282) lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-((1R,5S,8r)-8-hidroxi-3-azabicio[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50mg) con un rendimiento del 71%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.80 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.80 (quin, *J*=8.84 Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.08 (t, *J*=4.80 Hz, 1 H) 3.87 (br. s., 1 H) 3.55 - 3.38 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 2.68 (br. s., 1 H) 2.65 - 2.52 (m, *J*=11.81, 8.75, 8.59 Hz, 2 H) 2.21 - 1.91 (m, 6 H) 1.81 - 1.65 (m, 5 H) 1.49 (br. s., 1 H). HR-MS (m/z MH⁺) 504.27 RT 3.55 min

EJEMPLO 34

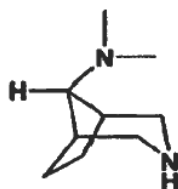
- 20 7-ciclopentil-2-(5-(8-(dimetilamino)-3-azabicio[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1

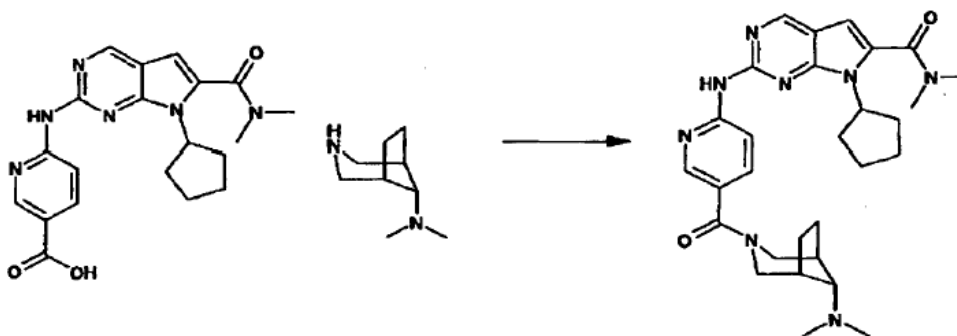


Preparación de 3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona A una solución de 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona (107mg, 0.50 mmol) en DCM (2ml) se agregó dimetilamina (2ml, 1M en THF) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó Na (AcO)3BH (316mg, 1.49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la TLC mostró terminación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se retroextrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna lo cual dio 3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina (80mg) con un rendimiento del 67%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.47 - 7.23 (m, 5 H) 3.86 (s, 2 H) 2.88 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 2.72 (dd, J=12.38, 3.28 Hz, 2 H) 2.52 (s, 7 H) 2.35 (br. s., 2 H) 1.90 - 1.73 (m, 4 H)

Etapa 2



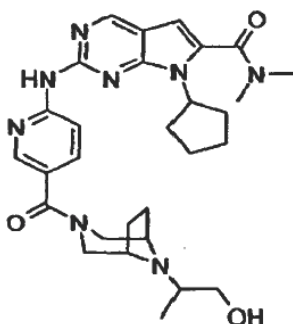
Preparación de N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina. 3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina (80 mg, 0.45 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y la atmósfera se reemplazó con N₂ (3x). Se agregó 10% de Pd/C (cat.) y la atmósfera se reemplazó con H₂ (3X). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente a presión de globo durante la noche. Cuando la TLC no mostró más puntos activos con UV el Pd/C se separó por filtración (manteniendo siempre húmedo con MeOH) y el filtrado se concentró lo cual dio N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina (44mg) con un rendimiento del 87%. ¹H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 3.45 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 2.88 (dd, J=12.38, 2.78 Hz, 2 H) 2.35 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 2.31 - 2.23 (m, 6 H) 2.11 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 2.06 - 1.92 (m, 2 H) 1.89 - 1.79 (m, 2 H)



Preparación de 7-ciclopentil-2-(5-(8-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,Ndimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

El ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico se combinó con N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina siguiendo el método 3 de formación de amida lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-(8-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (12mg) con un rendimiento del 14%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) S ppm 8.82 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 8.55 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.87 - 4.73 (m, 1 H) 4.31 (br. s., 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 3.35 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 2.68 - 2.51 (m, 2 H) 2.30 (s, 7 H) 2.16 - 1.97 (m, 6 H) 1.86 - 1.66 (m, 6 H). HRMS (m/z MH⁺) 531.32 RT 2.67 min

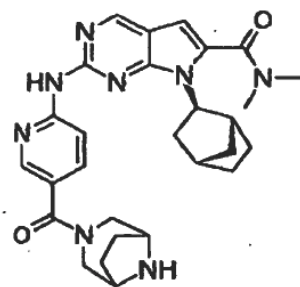
EJEMPLO 35



7-ciclopentil-2-(5-(8-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

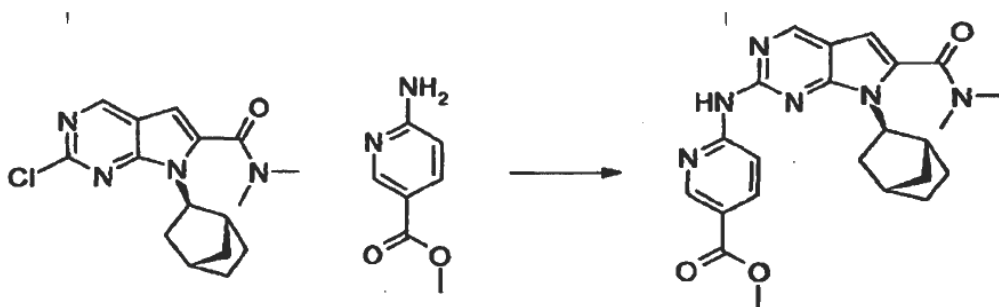
- 5 A una solución de 2-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (105mg, 0.22 mmol) en diclorometano (2ml) se agregó 1-hidroxiopropan-2-ona (2ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 H a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando TLC/LCMS mostraron la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado (2X) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna (0-20% de metanol/diclorometano) lo cual dio 7-ciclopentil- 2-(5-(8-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (39mg, 33% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.57 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 7.78 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.81 (dq, J=9.09, 8.93 Hz, 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 3.75-3.30 (m, 6 H) 3.23 - 3.00 (m, 7 H) 2.69 - 2.50 (m, 3 H) 2.16 - 1.97 (m, 5 H) 1.97 - 1.66 (m, 6 H) 1.10 (d, J=6.06 Hz, 3 H); HR-MS (m/z MH⁺) 547.32 RT 2.54 min.

EJEMPLO 36



- 20 dimetilamida del ácido 7-(1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapas 1



Preparación de metil éster del ácido 6-(7-exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 7-exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (267 mg, 0.84 mmol), se combinó con 6-aminonicotinato (140 mg, 0.92 mmol) de metilo, lo cual dio después de purificación el metil éster del ácido 6-(7-exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (364 mg) y se usó como tal sin caracterización adicional. MS m/z 435.5 (MH⁺)

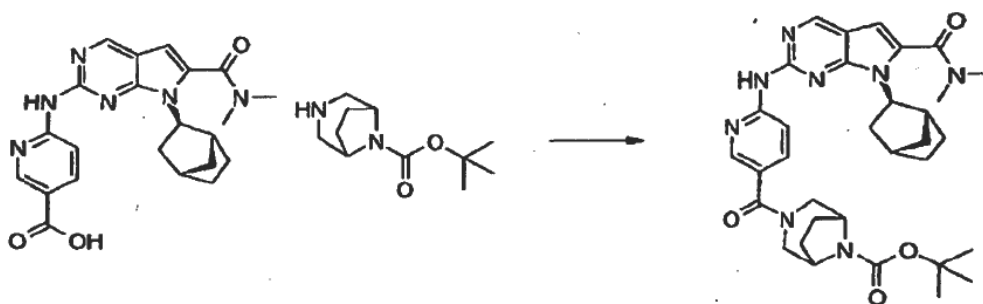
Etapa 2



- 10 Preparaciones del ácido 6-(7-exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico

- 15 Al metil éster del ácido 6-(7-exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (364 mg, 0.84 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL), se añadieron 5 mL de una solución acuosa de hidróxido de litio (176 mg, 4,19 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 18 horas, entonces se enfrió y luego se acidificó con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 4. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con un 20% de propanol en solución de cloroformo (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo cual dio el ácido 6-(7-exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico como un polvo de color marrón y se usó directamente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (br. s, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.22 (dd, *J*=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 6.68(s, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.05 (s, 6 H), 2.85 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H) 1.80 (m, 1 H), 1.57 (m, 2 H), 1.23 (m, 4 H). MS m/z 421.5 (MH⁺),
- 20

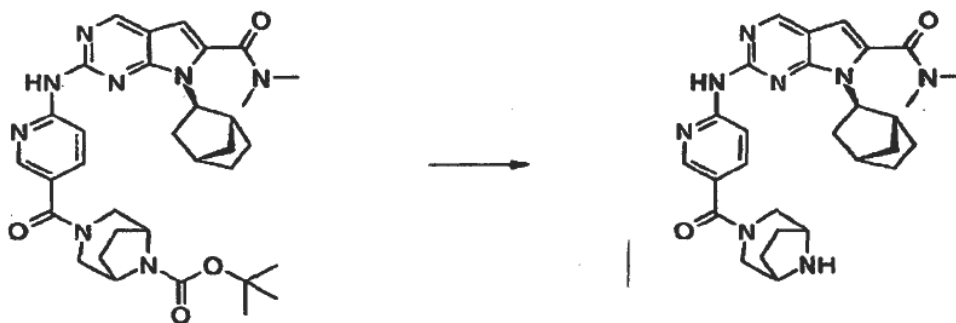
Etapa 3



- 25 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-((1R,2R,4S)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 30 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (100 mg, 0.24 mmol), se combinó con tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (61 mg, 0.29 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-((1R,2R,4S)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico el cual se usó directamente sin purificación o caracterización adicional.

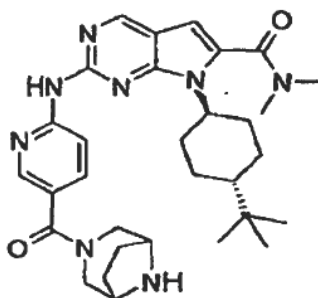
Etapa 4



Siguendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-((1R,2R,4S)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-(1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (40 mg) con un rendimiento del 33%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.28 (m, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.21 (br. s, 1 H), 3.35 (m, 4 H), 3.04 (s, 6 H), 2.88-2.85 (m, 2 H), 2.65 (s, 1 H), 2.35 (m, 1 H) 1.81-1.75 (m, 1 H), 1.61-1.54 (m, 6 H), 1.23 (m, 3 H).

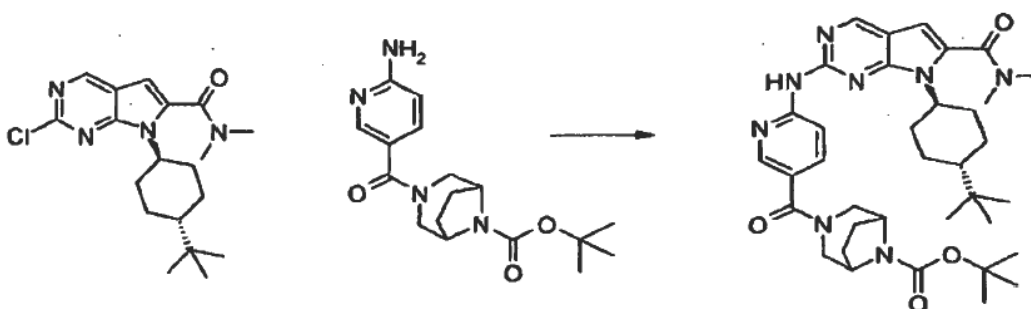
MS *m/z* 515.7 (MH⁺),

10 EJEMPLO 37



dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-ciclohexil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1



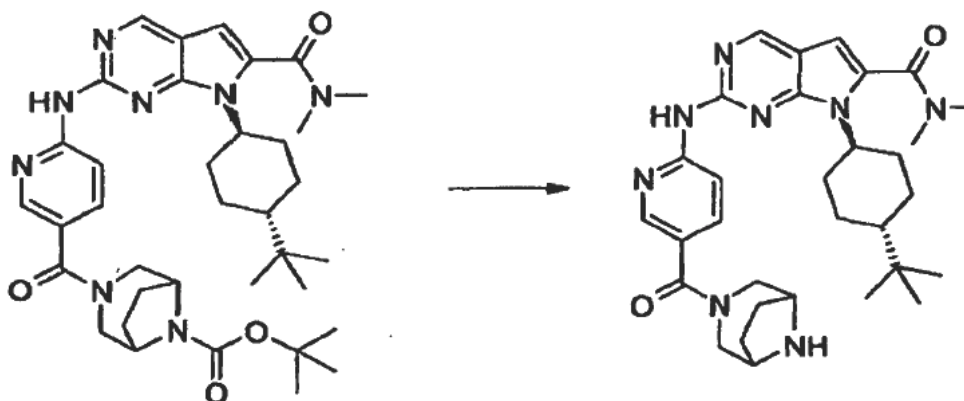
15

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-[7-(4-tert-Butil-ciclohexil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

20

Siguendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C la dimetilamida del ácido trans-7-(4-tert-butil-ciclohexil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (157 mg, 0.43 mmol), se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, lo cual dio tras manipulación tert-butil éster del ácido 3-[6-[7-(4-tert-Butilciclohexil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y se usó como tal.

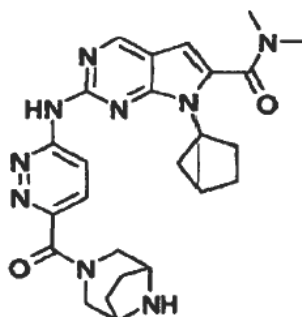
Etapa 2



Preparación de dimetilamida del ácido trans-7-(4-tert-Butil-ciclohexil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

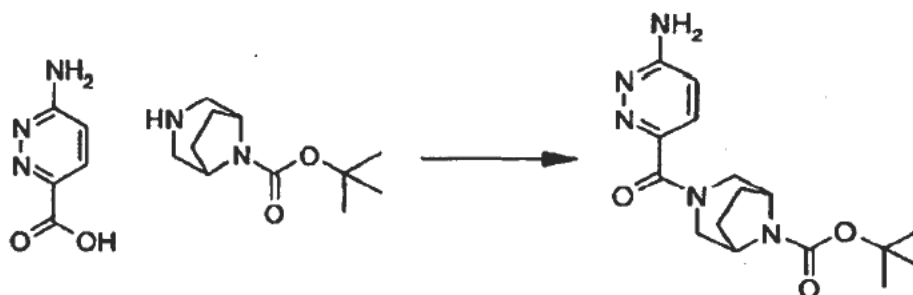
- 5 Siguiendo el método 2 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-(6-[7-(4-tert-Butil-ciclohexil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido trans-7-(4-tert-Butil-ciclohexil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (90 mg) con un rendimiento del 37%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.47-8.43 (m, 2 H), 7.78 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.83 (m, 2 H), 2.61 (m, 4 H), 1.94-1.81 (m, 8 H), 1.15 (m, 3 H), 0.91 (s, 9H). MS *m/z* 559.7 (MH⁺)
- 10

EJEMPLO 38



- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

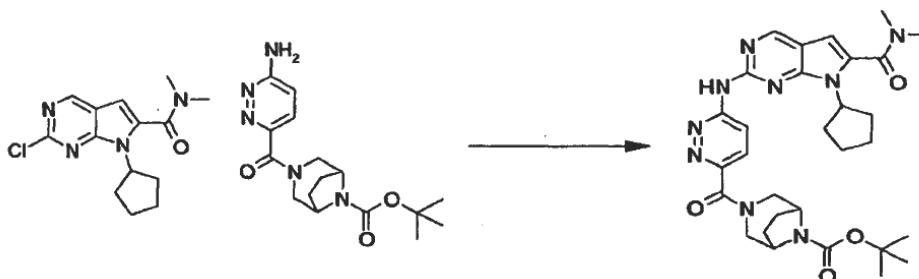
Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridazin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-amino-piridazin-3-carboxílico (212 mg, 1.0 mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (139 mg, 1.0 mmol), lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridazin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico como un sólido de color blanco (169 mg, 0.51 mmol) con un rendimiento del 51%. MS m/z 334.4 (M+H)⁺.

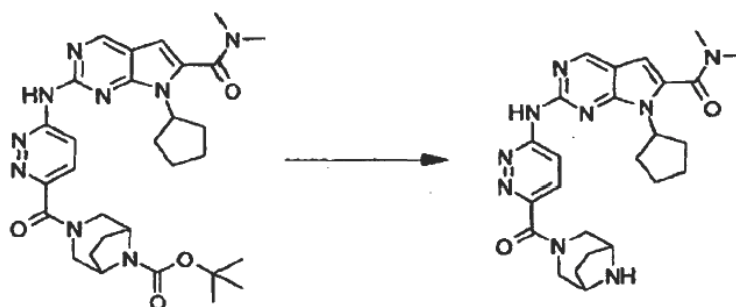
5 Etapa 2



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (98 mg, 0.336 mmol), se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-amino-piridazin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (112 mg, 0.336 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (115 mg, 0.195 mmol) con un rendimiento del 58%. MS m/z 590.6 (M+H)⁺.

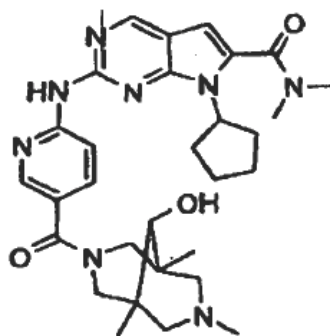
Etapa 3



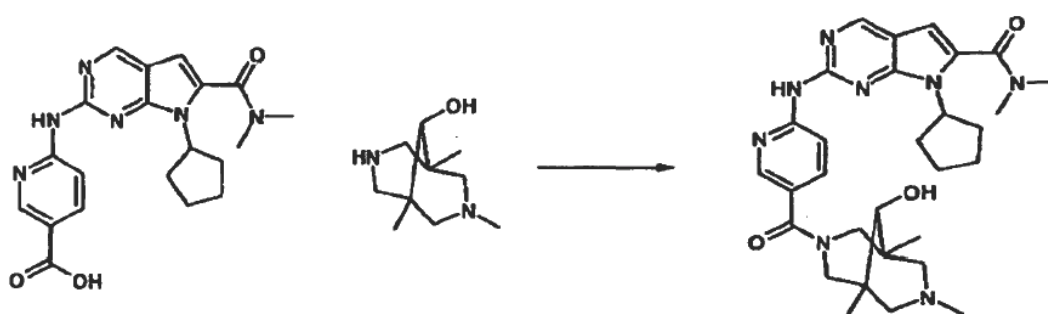
15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

20 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (110 mg, 0.187 mmol) se convirtió en la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (55 mg, 0.112 mmol) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ, 10.71 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.81-4.72 (m, 1 H), 4.22 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3.53 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3.48 (br s, 1 H), 3.29 (br s, 1 H), 3.27 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H) 2.93 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.42-2.33 (m, 2 H), 2.01-1.96 (m, 4 H), 1.72-1.58 (m, 6 H). HRMS calculado para C₂₅H₃₁N₉O₂.H⁺ (M+H)⁺ + 490.2679, encontrado 490.2676 (M+H)⁺.

EJEMPLO 39



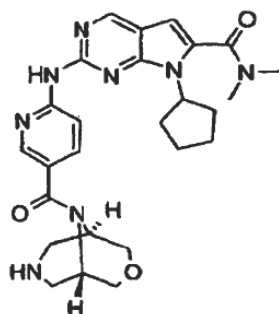
7-Ciclopentil-2-(5-(9-hidroxi-1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil- 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida



- 5 Preparación de 7-Ciclopentil-2-(5-(9-hidroxi-1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida.

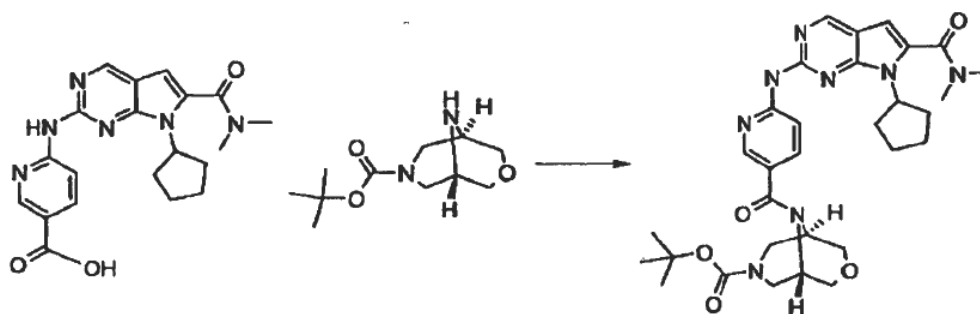
10 Siguiendo el método 1 de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)nicotínico con 5 equiv de LiCl y 1,3,5-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol se combinaron y dieron 7-ciclopentil-2-(5-(9-hidroxi-1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil- 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (266 mg) con un rendimiento del 68%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 1 H), 8.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.81 (m, 2 H), 3.74 (br m, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.18 (s, 6 H), 3.07 (br m, 1 H), 2.70 - 2.56 (m, 4 H), 2.29 (br m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.15 - 2.03 (m, 4 H), 1.89 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.00 (br s, 3 H), 0.83 (br s 3 H) HRMS *m/z* 561.3301 (M+H)⁺.

EJEMPLO 40



- 15 2-(5-((1*R*,5*S*)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida

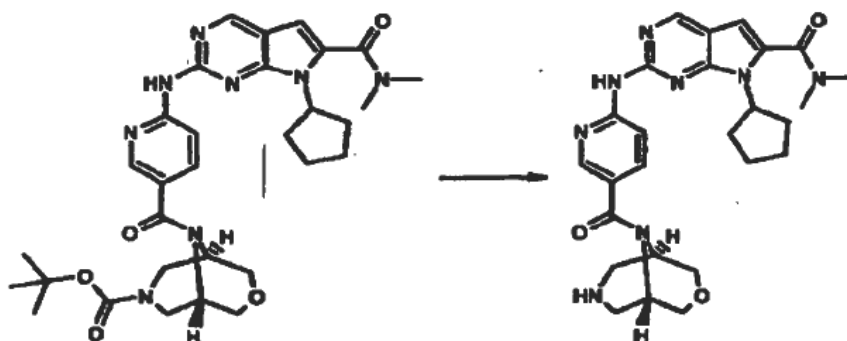
Etapla 1



Preparación de 2-(5-((1R,5S)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

- 5 Siguiendo el método 2 general de formación de amida, se combinaron el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico con 5 equiv de LiCl y 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo y dieron 9-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo (115 mg) con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 1 H), 8.60 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 2.02 Hz, 2 H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.59 Hz, *J*₂ = 2.02 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.59-3.75 (m, 6 H), 3.17 (s, 4 H), 3.02 (s, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.57 (m, 1 H), 2.09 (m, 4 H), 1.75 (m, 1 H), 1.49 (m, 9 H) LCMS *m/z* 604.9 (M+H)⁺.

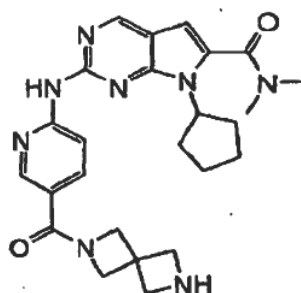
Etapa 2



Preparación de 2-(5-((1R,5S)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

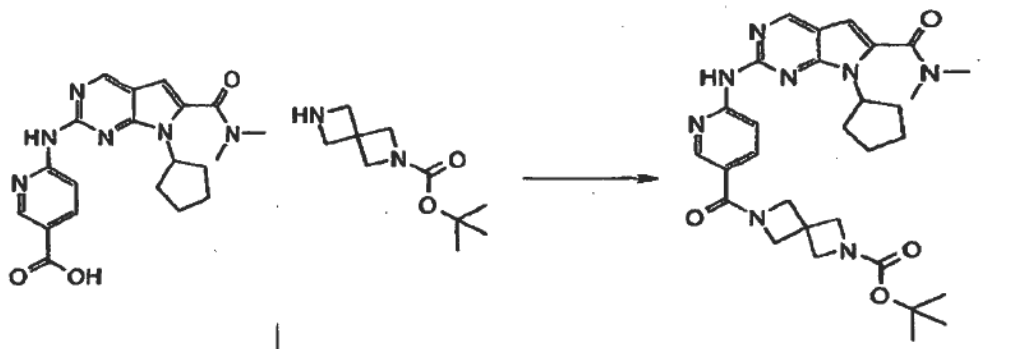
- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, 9-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo se convirtió en 2-(5-((1R,5S)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (80 mg) se obtuvo con un rendimiento del 83%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (s, 1 H), 8.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, *J*₁ = 8.78 Hz, *J*₂ = 2.26 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.09 (m, 4 H), 3.77 (s, 1 H), 3.45-3.21 (m, 4 H), 3.19 (s, 6 H), 2.59 (m, 2 H), 2.11 (m, 5 H), 1.77 (m, 2 H). HRMS *m/z* 505.2665 (M+H)⁺.

EJEMPLO 41



2-(5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

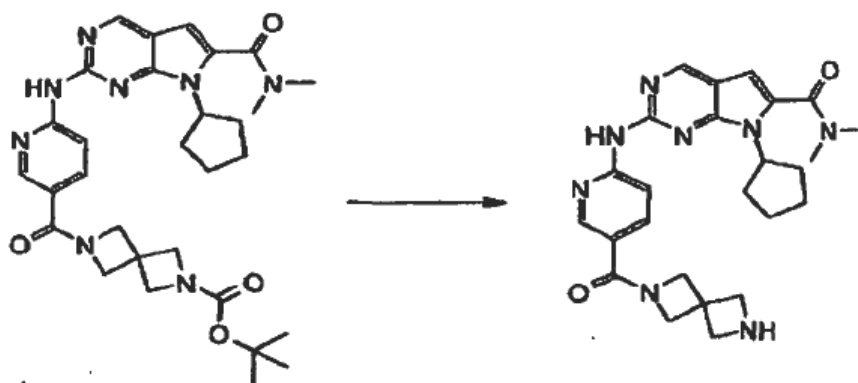
Etapa 1



5 Preparación de 6-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo.

10 Siguiendo el método 1 de formación de amida, se combinaron el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (199 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) de tert-butilo y dieron 6-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo como un sólido de color blanco (214 mg, 0.37 mmol) con un rendimiento del 74%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.79 (s, 1 H) 8.53 - 8.66 (m, 2 H) 8.08 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 4.74 - 4.92 (m, 1 H) 4.20 - 4.61 (m, 4 H) 4.07 - 4.16 (m, 4 H) 3.18 (br s, 6 H) 2.47 - 2.65 (m, 2 H) 2.03 - 2.20 (m, 4 H) 1.68 - 1.85 (m, 3 H) 1.46 (s, 9 H). MS (*m/z*, MH⁺): 575.6

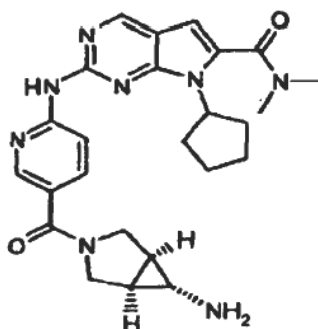
Etapa 2



15 Preparación de 2-(5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

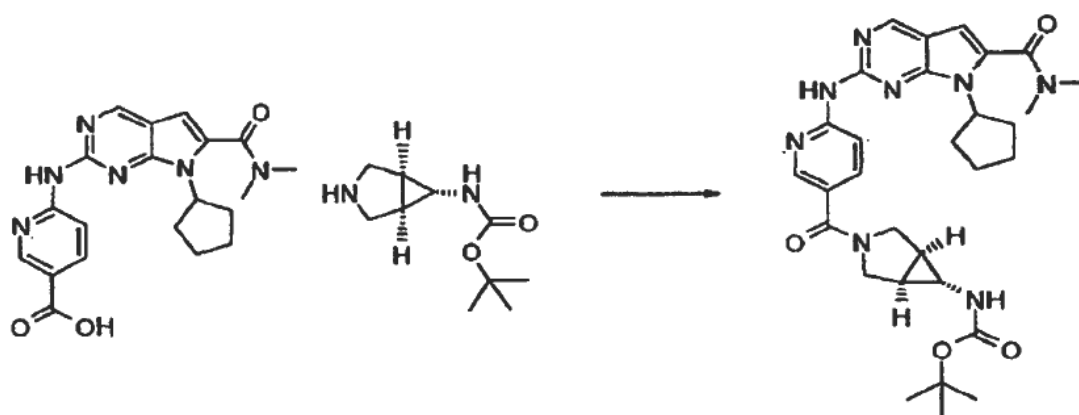
20 Siguiendo el método 2 de desprotección, 6-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) se convirtió en 2-(5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (35 mg, 0.076 mmol) con un rendimiento del 36%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.89 (br. s., 1 H) 8.84 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.58 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (dd, *J*=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 4.74 - 4.92 (m, *J*=9.09, 8.84, 8.72, 8.72 Hz, 1 H) 4.51 (br. s., 2 H) 4.33 (br s, 2 H) 3.83 (d, *J*=8.08 Hz, 4 H) 3.18 (s, 6 H) 2.51 - 2.69 (m, 2 H) 2.01 - 2.19 (m, 4 H) 1.63 - 1.91 (m, 3 H). HR-MS (*m/z*, MH⁺): 475.2584.

25 **EJEMPLO 42**



dimetilamida del ácido 2-[5-((1S,5R,6S)-6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1:



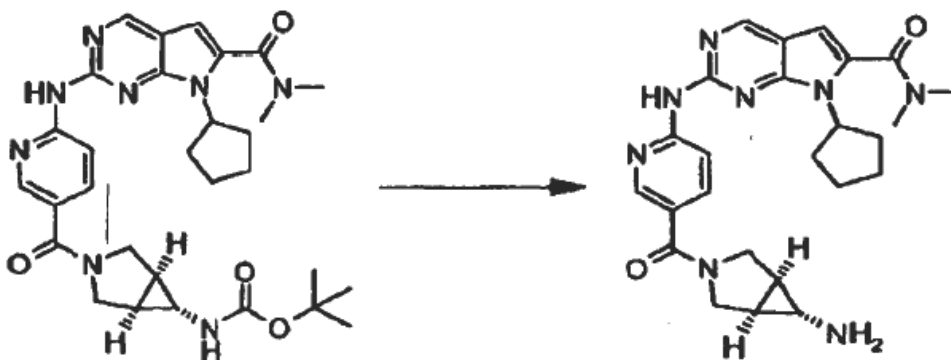
5

Preparación de tert-butil éster del ácido {(1S,5R,6S)-3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il}-carbámico

10

Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (100 mg, 0.254 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido (1S,5R,6S)-3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il}-carbámico como un aceite (165 mg) y se utilizó directamente sin purificación. MS m/z 575.4 (M+H)⁺

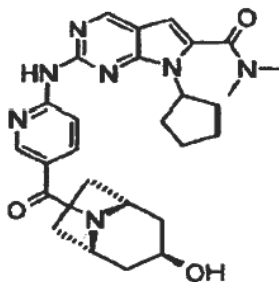
Etapa 2:



15

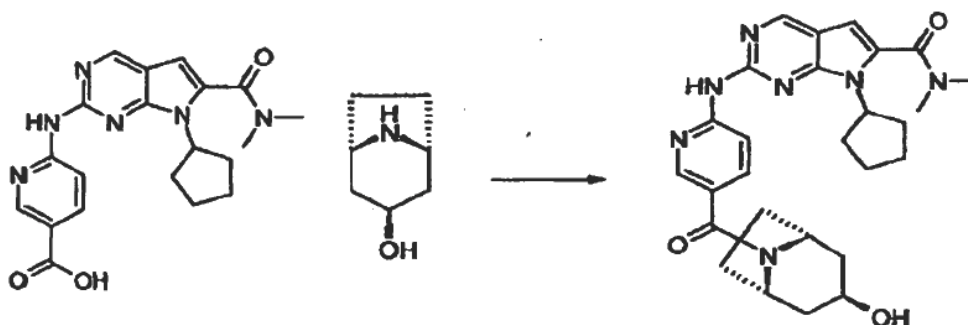
Preparación de dimetilamida del ácido 2-[5-((1S,5R,6S)-6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido {(1S,5R,6S)-3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-carbámico se convirtió en dimetilamida del ácido 2-[5-((1S,5R,6S)-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-6-carboxílico (76 mg) con un rendimiento del 56%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (br. s., 2 H) 1.66 (br. s., 3 H) 2.00 (br. s., 6 H) 2.34 - 2.48 (m, 2 H) 2.69 (s, 1 H) 3.06 (br. s., 7 H) 3.36 - 3.53 (m, 2 H) 3.75 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.76 (quin, J=8.84 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.87 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.95 (s, 1 H). MS m/z 475.5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 43

10

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,3S,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilaminol-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-6-carboxílico



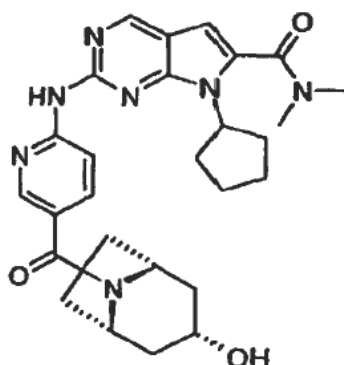
15

Preparación de la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,3S,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilaminol-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-6-carboxílico

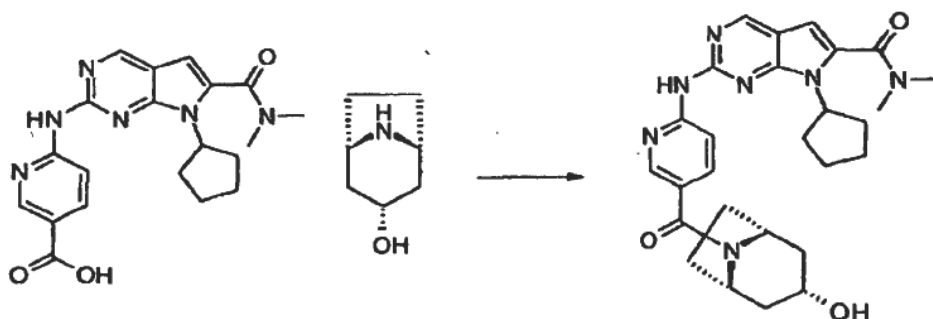
20

Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino-nicotínico (120 mg, 0.304 mmol, 1.0 eq) se combinó con (1S,3S,5R)-8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (46.4 mg, 0.365 mmol, 1.2 eq) lo cual dio la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1S,3S,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilaminol-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-6-carboxílico (110 mg) con un rendimiento del 72%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.58 - 1.71 (m, 2 H) 1.79 (br. s., 2 H) 1.88 - 2.11 (m, 8 H) 2.22 (d, J=7.58 Hz, 3 H) 2.42 - 2.58 (m, 2 H) 3.08 (s, 6 H) 4.16 (br. s., 2 H) 4.72 (quin, J=8.84 Hz, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.81 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.38 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 8.68 (s, 1 H). MS m/z 504.6 (M+H)⁺.

EJEMPLO 44



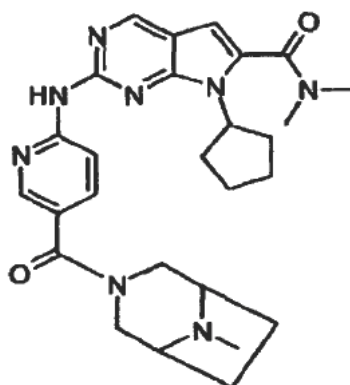
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico



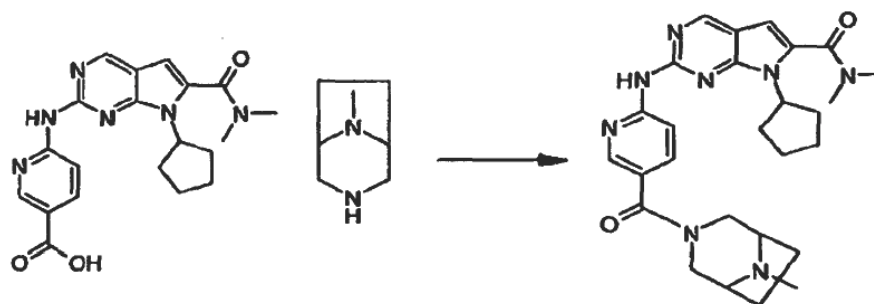
- 5 Preparación de la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]- 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin- 2-ilamino)-nicotínico se combinó con (1S,3R,5R)-8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol lo cual dio la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil- 2-[5-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico.

EJEMPLO 45



dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico

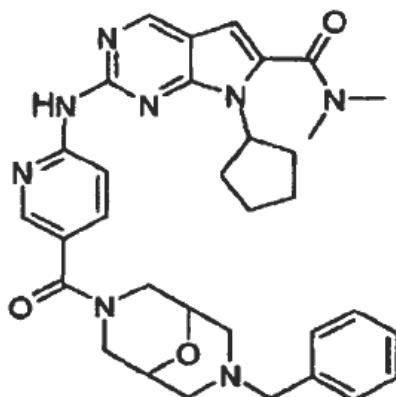


Preparación de la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

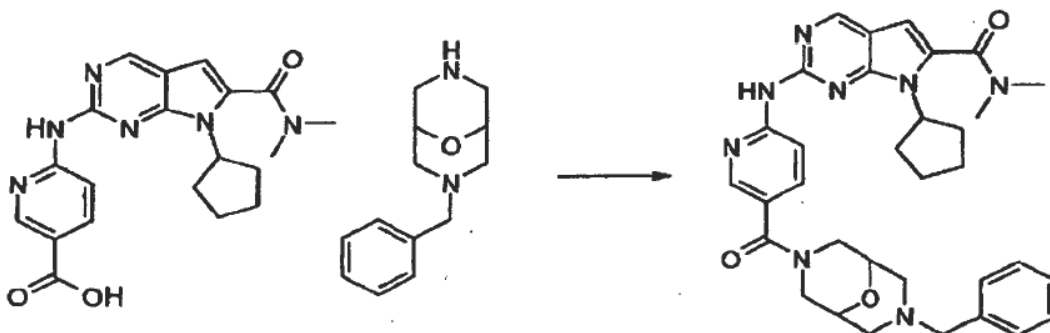
5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (100 mg, 0.254 mmol, 1.0 eq) se combinó con 8-Metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil-2-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido (77 mg) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.76 (m, 4 H) 2.01 (br. s., 6 H) 2.44 (br. s., 4 H) 3.06 (br. s., 8 H) 3.33 (br. s., 4 H) 3.49 (br. s., 4 H) 4.76 (quin, *J*=8.84 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 1 H) 8.33 - 8.41 (m, 2 H) 8.85 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) MS *m/z* 503.6 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 46



dimetilamida del ácido 2-[5-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

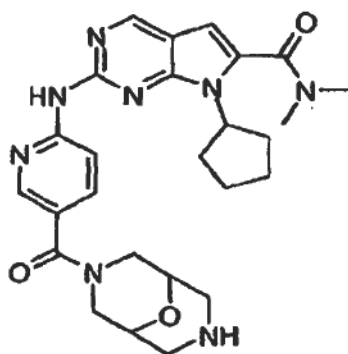


15

Preparación de la dimetilamida del ácido 2-[5-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

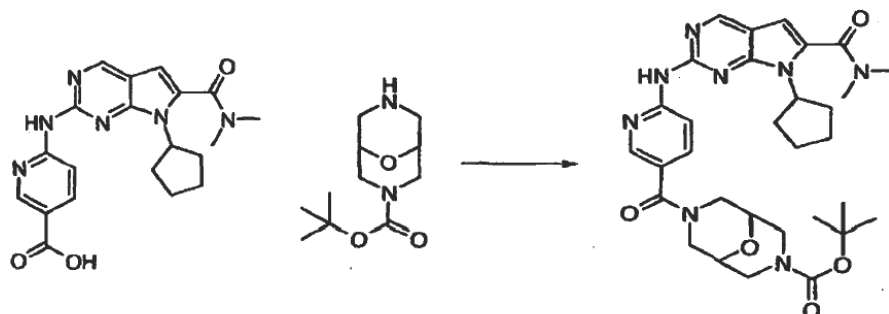
20 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (200 mg, 0.507 mmol, 1.0 eq) se combinó con 3-bencil-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (162 mg, 0.558 mmol, 1.1 eq) (Referencia: Solicitud Internacional PCT 2006137769, 2 de diciembre de 2006) lo cual dio la dimetilamida del ácido 2-[5-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-

5 carbonil)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido (131 mg) con un rendimiento del 39%. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.64 - 1.83 (m, 3 H) 2.04 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H) 2.12 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 2.58 (br. s., 4 H) 3.18 (s, 6 H) 3.45 (br. s., 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.67 - 3.80 (m, 1 H) 3.84 (br. s., 2 H) 4.02 (br. s., 1 H) 4.66 - 4.88 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 5 H) 7.85 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.51 (br. s., 1 H) 8.78 (s, 1 H). MS m/z 595.6 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 47

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

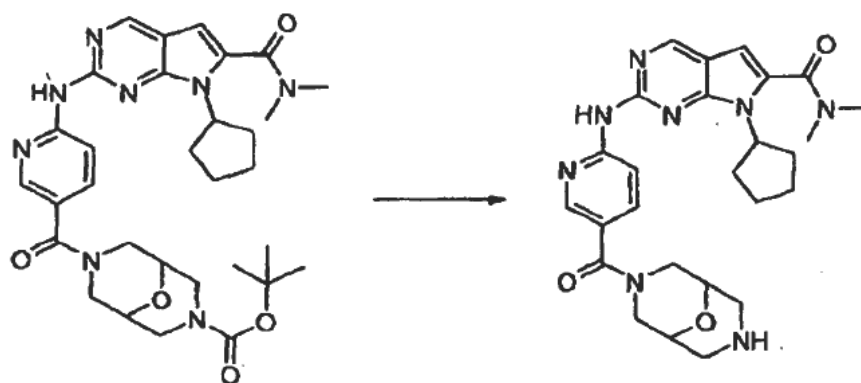
10 Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 7-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilmino)-piridin-3-carbonil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico.

15 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 2-ilamino)-nicotínico (266 mg, 0.438 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 9-Oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano- 3-carboxílico (100 mg, 0.438 mmol, 1.0 eq) lo cual dio el tert-butil éster del ácido 7-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico como un polvo de color rosa claro (90 mg) con un rendimiento del 34%. MS m/z 605.2 (M+H) $^+$.

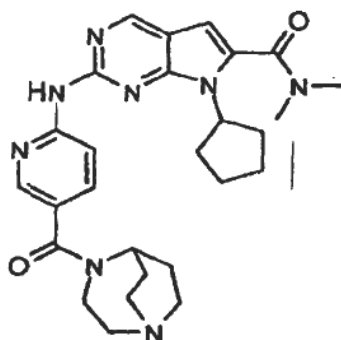
20 Etapa 2:



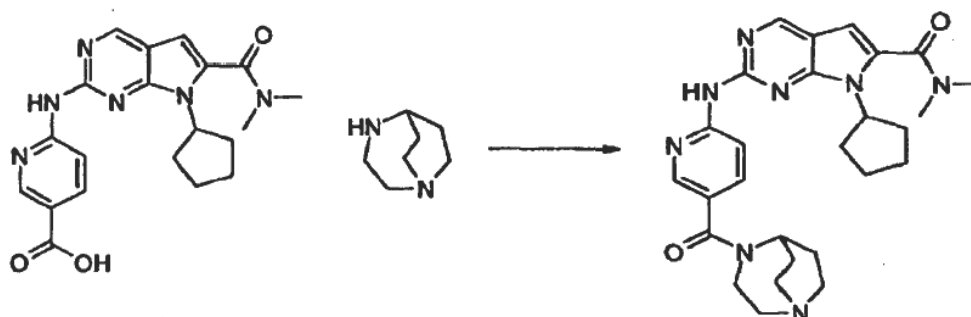
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 7-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico se convirtió en la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (15 mg) con un rendimiento del 18%. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.75 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 5 H) 2.49 - 2.66 (m, 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 3.18 (s, 6 H) 3.42 (dd, $J=12.63, 2.02$ Hz, 2 H) 3.63 (br. s., 1 H) 3.81 (br. s., 2 H) 4.83 (t, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.85 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H) 8.45 - 8.51 (m, 1 H) 8.60 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H) MS m/z 505.1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 48



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

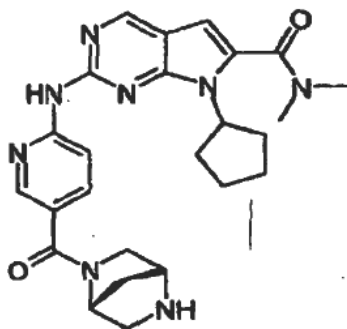


15 Preparación de la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

20 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (120 mg, 0.198 mmol, 1.0 eq) se combinó con 1,4-Diaza-biciclo[3.2.2]nonano (43.3 mg, 0.218 mmol, 1.1 eq) lo cual dio la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (25 mg) con un rendimiento del 23%. ^1H RMN(400

MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 1.64 - 1.81 (m, 2 H) 1.86 (br. s., 2 H) 2.00 - 2.22 (m, 6 H) 2.51 - 2.70 (m, 2 H) 3.03 - 3.16 (m, 5 H) 3.18 (s, 7 H) 3.79 (br. s., 2 H) 4.83 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.81 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 8.35 - 8.44 (m, 2 H) 8.58 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H). HRMS m/z , (M+H)⁺: 503.2891

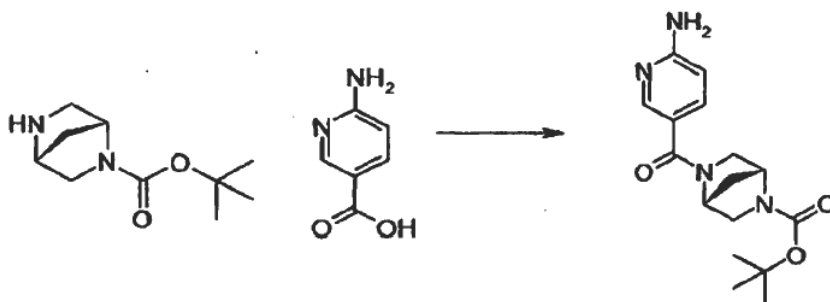
EJEMPLO 49



5

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Etapas 1:

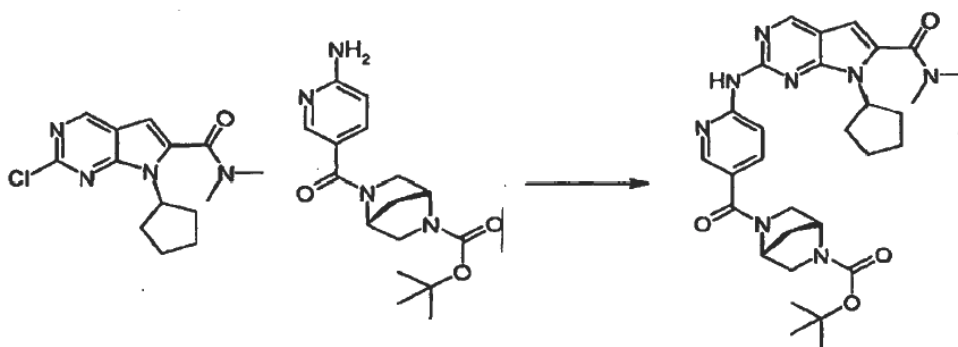


- 10 Preparación de tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-(R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

Utilizando el método 1 de formación de amida, el tert-butil éster del ácido (R,R)-2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.0 g, 4.26 mmol, 1.0 eq) se combinó con el ácido 6-Amino-nicotínico (588 mg, 4.26 mmol, 1.0 eq) para dar el tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-(R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (420 mg, 31% de rendimiento).

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1.35 - 1.40 (m, 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 9 H) 1.89 (br. s., 2 H) 3.31 - 3.50 (m, 2 H) 3.55 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 3.67 (dd, $J=13.14, 6.57$ Hz, 1 H) 4.50 (br. s., 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.91 (br. s., 1 H) 6.51 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 7.64 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 1 H); MS m/z 637.0 (M+H)⁺.

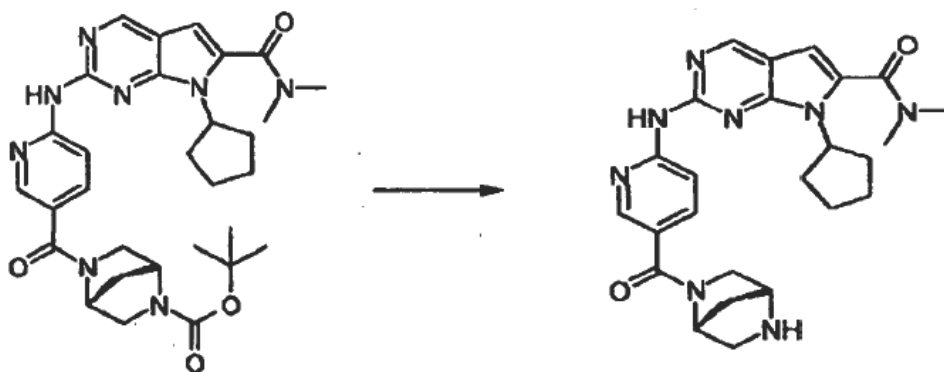
Etapas 2:



Preparación de tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-(R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (200 mg, 0.683 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-(R,R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (217 mg, 0.683 mmol, 1.0 eq) lo cual dio
- 10 tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Ciclopentil- 6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-(R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano- 2-carboxílico (100 mg) con un rendimiento del 25%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.47 (br. s., 5 H) 1.52 (br. s., 5 H) 1.69 - 1.83 (m, 2 H) 1.83 - 2.00 (m, 2 H) 2.06 - 2.20 (m, 4 H) 2.59 (br. s., 2 H) 3.18 (s, 6 H) 3.38 - 3.58 (m, 2 H) 3.58 - 3.82 (m, 3 H) 4.56 (br. s., 1 H) 4.75 - 4.91 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.35 (br. s., 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 8.59 (br. s., 1 H) 8.78 (s, 1 H) HRMS m/z, (M+H)⁺: 575.3109.

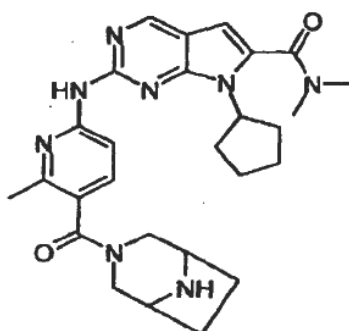
Etapa 3:



Preparación de la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

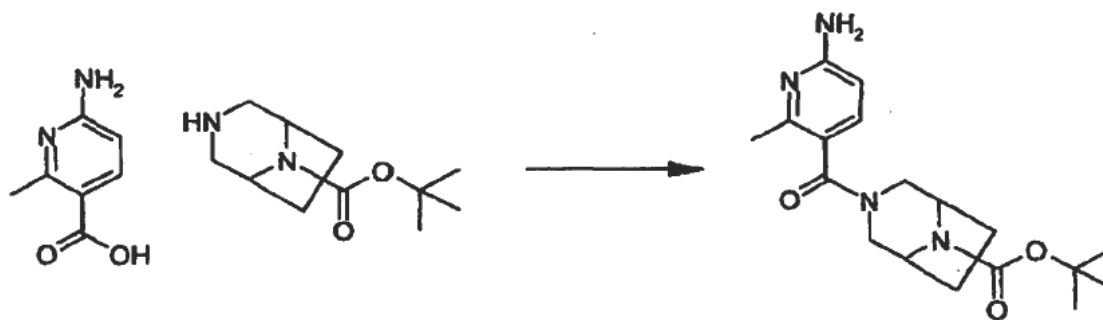
- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 5-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-(R,R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico se convirtió en
- 20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R,R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico (20 mg) con un rendimiento del 22%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.65 - 1.85 (m, 4 H) 2.03 (s, 2 H) 2.06 - 2.19 (m, 6 H) 2.59 (br. s., 2 H) 3.18 (s, 7 H) 3.33 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 3.52 (br. s., 1 H) 3.78 (br. s., 2 H) 4.72 - 4.94 (m, 1 H) 6.38 - 6.54 (m, 1 H) 7.96 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.61 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H); HRMS m/z, (M+H)⁺: 475.2582.

EJEMPLO 50



- 25 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-6-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

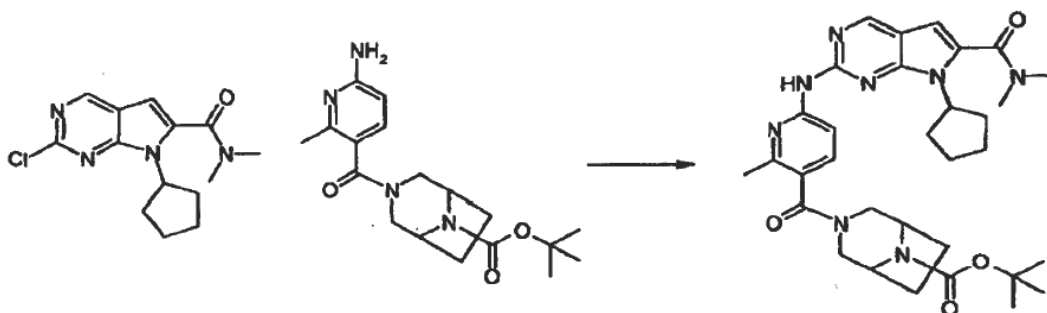
Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido (3-(6-Amino-2-metil-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (279 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq) se combinó con el ácido 6-amino-2-metilnicotínico (200 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq) lo cual dio el tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-2-metil-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (400 mg) con un rendimiento del 88%. MS m/z 346.6 (M+H)⁺.

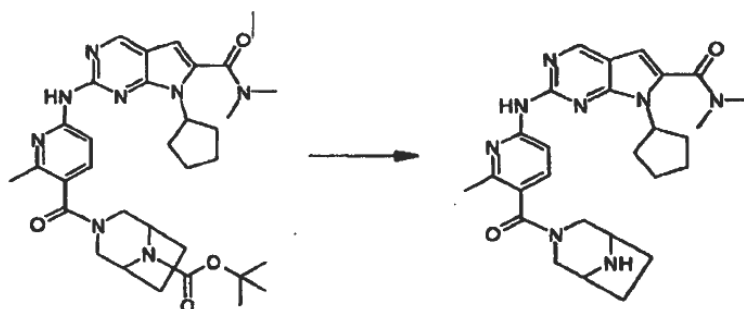
Etapa 2:



- 10 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metil-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (127 mg, 0.433 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-2-metil-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (180 mg, 0.520 mmol, 1.2 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metil-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (70 mg) con un rendimiento del 27%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.51 (s, 10 H) 1.61 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 1.95 - 2.18 (m, 7 H) 2.48 (br. s., 2 H) 2.56 (d, $J=8.59$ Hz, 3 H) 2.62 (br. s., 1 H) 3.09 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 3.18 (s, 7 H) 3.26 - 3.36 (m, 1 H) 3.40 (br. s., 1 H) 4.17 (br. s., 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 4.58 (d, $J=13.14$ Hz, 1 H) 4.74 - 4.89 (m, $J=9.09, 8.84, 8.72, 8.72$ Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.50 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 8.38 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H). HRMS m/z , (M+H)⁺: 603.3417.

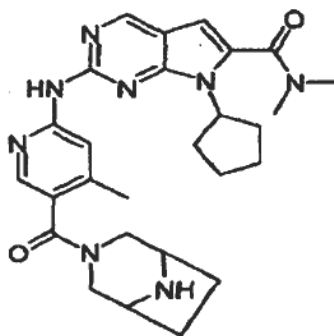
Etapa 3:



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-6-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

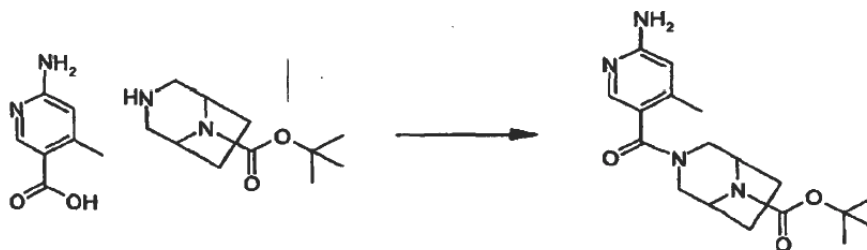
5 Siguiendo el método 2 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metil-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-6-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (36 mg) con un rendimiento del 71%. ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 1.61 - 1.79 (m, 3 H) 1.79 - 1.97 (m, 3 H) 1.97 - 2.18 (m, 5 H) 2.50 (br. s., 3 H) 2.52 - 2.70 (m, 3 H) 3.09 (d, $J=12.63$ Hz, 1 H) 3.18 (s, 7 H) 3.34 (q, $J=11.79$ Hz, 2 H) 3.46 (br. s., 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 4.55 (d, $J=12.13$ Hz, 1 H) 4.81 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H). HRMS m/z , (M+H) $^+$: 503.2904.

EJEMPLO 51



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-4-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

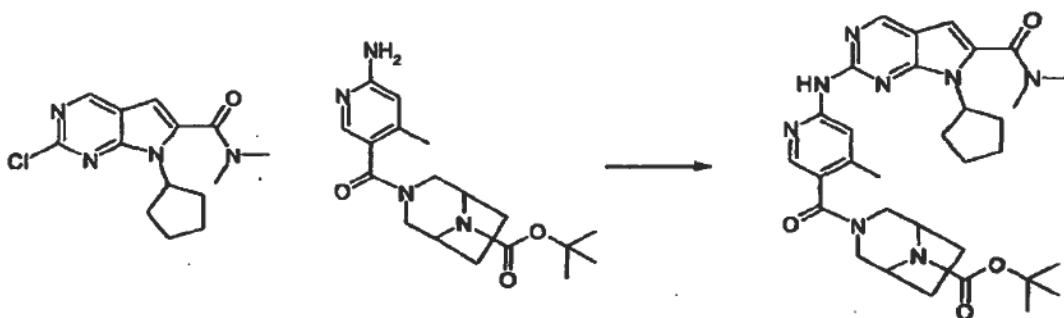
15 Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-4-metil-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

20 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, tert-butil éster del ácido 3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (279 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq) se combinó con el ácido 6-Amino-4-metilnicotínico (200 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq) para dar tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-4-metil-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (251 mg) con un rendimiento del 55%. MS m/z 347.0 (M+H) $^+$.

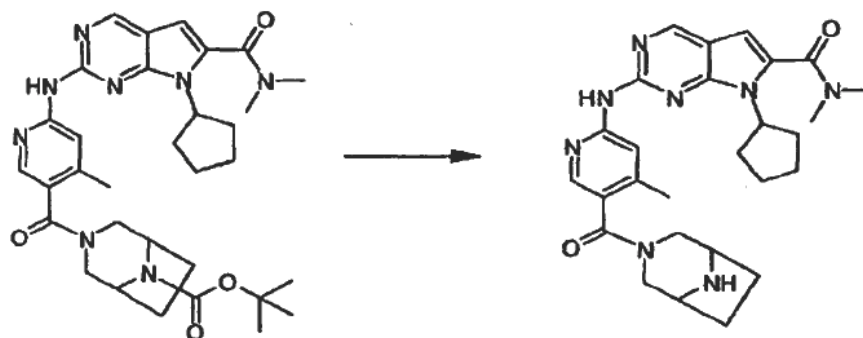
Etapa 2:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metil-piridin-3- carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 1, 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (140 mg, 0.479 mmol, 1.0 eq) se combinó con el tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-4-metil-piridin-3-carbonil)- 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (199 mg, 0.574 mmol, 1.2 eq) lo cual dio el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil- 6-dimetilcarbamoi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metil-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (114 mg) con un rendimiento del 38%. ¹H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.51 (s, 10 H) 1.59 (d, *J*=9.60 Hz, 2 H) 1.67 - 1.80 (m, 2 H) 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 1.99 (br. s., 2 H) 2.07 (s, 4 H) 2.42 - 2.66 (m, 5 H) 3.01 - 3.14 (m, 1 H) 3.18 (s, 6 H) 3.26 - 3.36 (m, 1 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 4.17 (br. s., 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 4.58 (d, *J*=12.63 Hz, 1 H) 4.75 - 4.88 (m, *J*=9.09, 8.84, 8.72, 8.72 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.50 (br. s., 1 H) 8.39 (br. s., 1 H) 8.75 (s, 1 H) HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 603.3405.

Etapa 3:

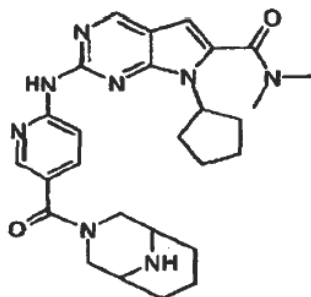


- 15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-4-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 20 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2- ilamino)-4-metil-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]odane-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-4-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico (50 mg) con un rendimiento del 57%. ¹H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.61 - 1.80 (m, 5 H) 1.80 - 1.98 (m, 4 H) 1.99 - 2.18 (m, 6 H) 2.34 - 2.64 (m, 7 H) 3.08 - 3.23 (m, 10 H) 3.27 - 3.38 (m, 2 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.50 (br. s., 1 H) 4.57 (d, *J*=13.64 Hz, 1 H) 4.81 (quin, *J*=8.84 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H)

HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 503.2894.

25 EJEMPLO 52



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Etapa 1:



5

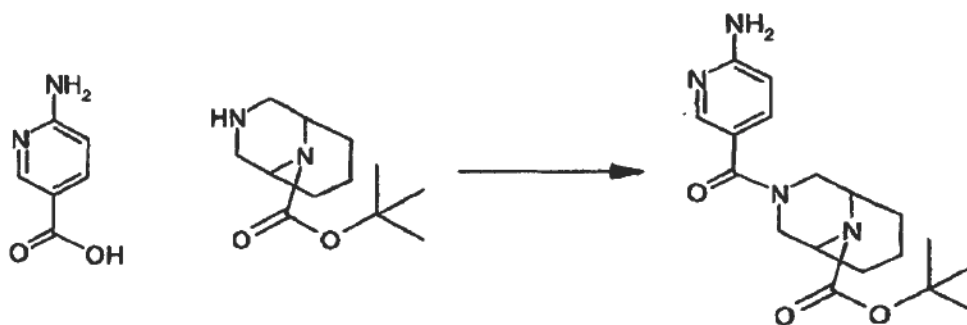
Preparación de tert-butil éster del ácido 3-Bencil-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico. A una solución de 3-bencil-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (755 mg, 3.49 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (10mL) se agregó di-tert-butilcarbonato (990 mg, 4.54 mmol, 1.3 eq) y trietilamina (0.730 mL, 5.24 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 23 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase orgánica se recolectó y se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró hasta un aceite. El producto crudo se purificó usando cromatografía en sílica gel eluyendo con mezclas de acetato de etilo/heptano, lo cual dio el producto deseado como un aceite incoloro (477 mg) con un rendimiento del 41%. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.51 - 1.64 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.75 - 1.93 (m, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.79 - 2.92 (m, 3 H) 3.40 (s, 2 H) 4.06 (br. s., 1 H) 4.18 (br. s., 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 1 H) 7.34 (d, $J=4.55$ Hz, 4 H).

15 Etapa 2:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3,9-Diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico. Una mezcla de tert-butil éster del ácido bencil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (477 mg, 1.51 mmol, 1.0eq) e hidróxido de paladio sobre carbono (466 mg) en etanol (10 mL) se agitó con hidrogenación bajo presión de balón hasta que no hubo más absorción de hidrógeno. La reacción se filtró entonces a través de celita y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía (MeOH/acetato de etilo) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3,9-Diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (170 mg) con un rendimiento del 47%. ^1H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.49 (s, 11 H) 1.57 - 1.70 (m, 1 H) 1.70-1.79 (m, 2 H) 1.79 - 2.01 (m, 2 H) 2.43 - 2.58 (m, $J=19.14, 12.69, 6.32, 6.32$ Hz, 1 H) 2.93 - 3.05 (m, 2 H) 3.05 - 3.18 (m, 2 H) 3.99 (br. s., 1 H) 4.11 (br. s., 1 H)

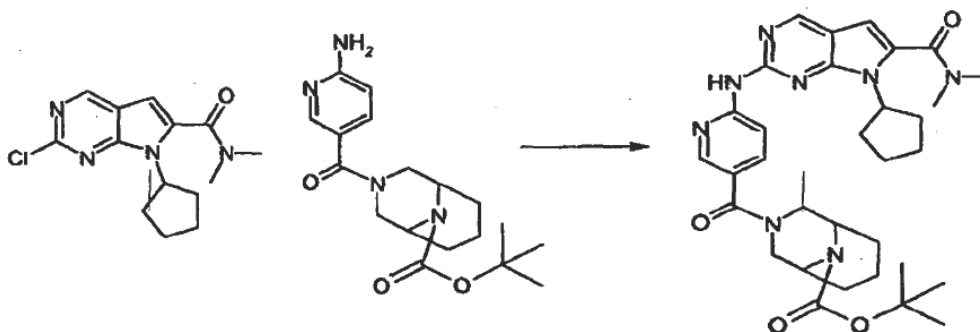
25 Etapa 3:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico.

5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el tert-butil éster del ácido 3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (170 mg, 0.751 mmol, 1.1 eq) se combinó con ácido 6-amino-nicotínico (94 mg, 0.683 mmol, 1.0 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6- amino-piridin-3-carbonil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (170 mg) con un rendimiento del 72%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.55 - 1.72 (m, 2 H) 1.74 - 1.98 (m, 4 H) 3.20 (qd, J=7.41, 4.55 Hz, 3 H) 3.65 - 3.82 (m, J=13.20, 6.66, 6.66, 4.29 Hz, 2 H) 4.18 (br. s., 1 H) 4.28 (br. s., 1 H) 4.66 (br. s., 1 H) 4.85 (br. s., 1 H) 6.58 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.16 (d, J=2.02 Hz, 1 H) MS *m/z* 291.4 (M+H)⁺.

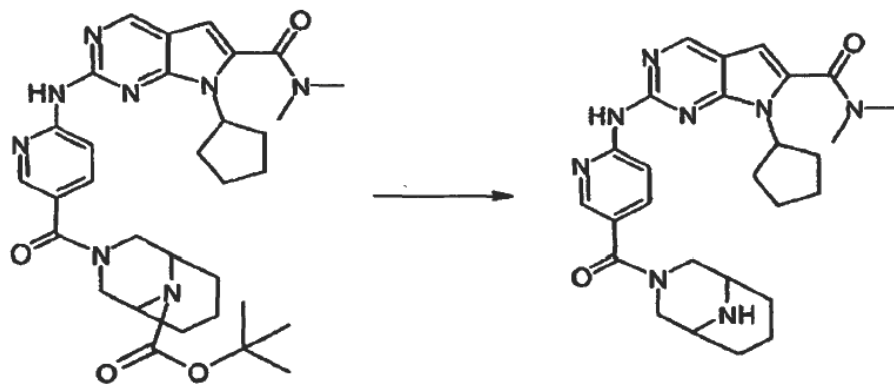
10 Etapa 4:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]- 3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico.

15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.342 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (130 mg, 0.376 mmol, 1.1 eq) lo cual dio el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (121 mg) con un rendimiento del 59%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 10 H) 1.56 - 1.70 (m, 3 H) 1.70 - 1.81 (m, 3 H) 1.88 (br. s., 3 H) 2.05-2.24 (m, 6 H) 2.50 - 2.67 (m, 2 H) 3.18 (s, 7 H) 3.55 (br. s., 1 H) 3.91 (br. s., 1 H) 4.25 (br. s., 1 H) 4.78 - 4.90 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.80 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.59 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H); MS *m/z* 603.6 (M+H)⁺.

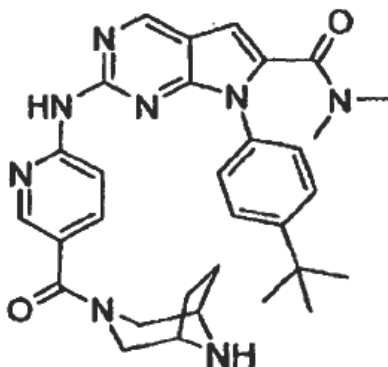
Etapa 5:



5 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil- 2-[5-(3,9-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (86 mg) con un rendimiento del 96%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 1.71 - 1.82 (m, 3 H) 2.02 - 2.21 (m, 8 H) 2.60 (dd, $J=12.13, 8.59$ Hz, 2 H) 3.18 (s, 6 H) 3.36 (br. s., 2 H) 4.83 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.61 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H)

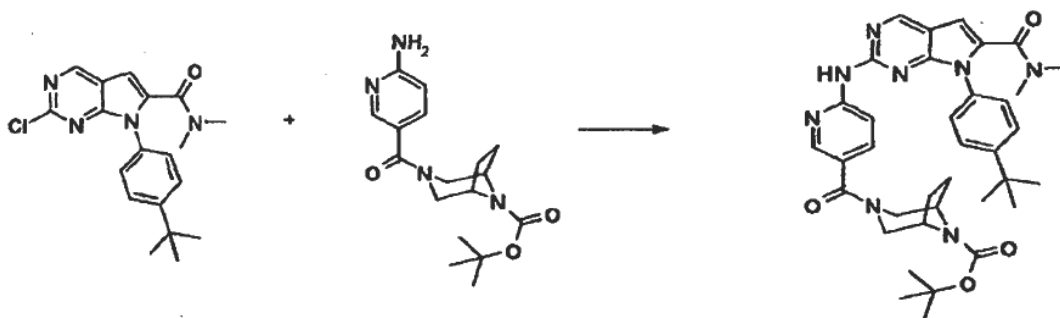
HRMS m/z , $(\text{M}+\text{H})^+$: 503.2893.

EJEMPLO 53



10 dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

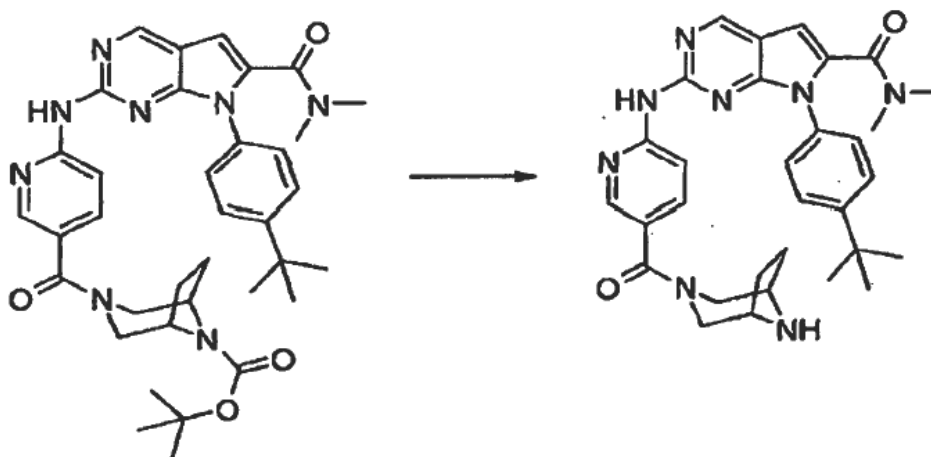
Etapas 1:



15 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-[7-(4-tert-Butil-fenil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil)- 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-fenil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.280 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (93 mg, 0.280 mmol, 1.0 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6-[7-(4-tert-Butil-fenil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (112 mg) con un rendimiento del 58%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 1.43 (s, 9 H) 1.47 - 1.69 (m, 2 H) 1.80 (br. s., 2 H) 2.90 (br. s., 3 H) 3.05 (br. s., 3 H) 4.12 (br. s., 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.41 (m, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.59 (m, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.68 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.28 - 8.34 (m, 2 H) 8.95 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H). MS *m/z* 653.7 (M+H)⁺.

Etapa 2:

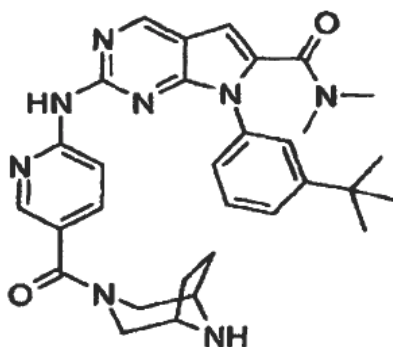


10

Preparación de dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-(6-[7-(4-tert-Butil-fenil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (67 mg) con un rendimiento del 79%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 1.61 (br. s., 3 H) 2.86 (br. s., 3 H) 2.94 (br. s., 3 H) 3.39 (br. s., 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.33 - 7.45 (m, 2 H) 7.45 - 7.57 (m, 2 H) 7.61 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H). MS *m/z* 552.9 (M+H)⁺.

15

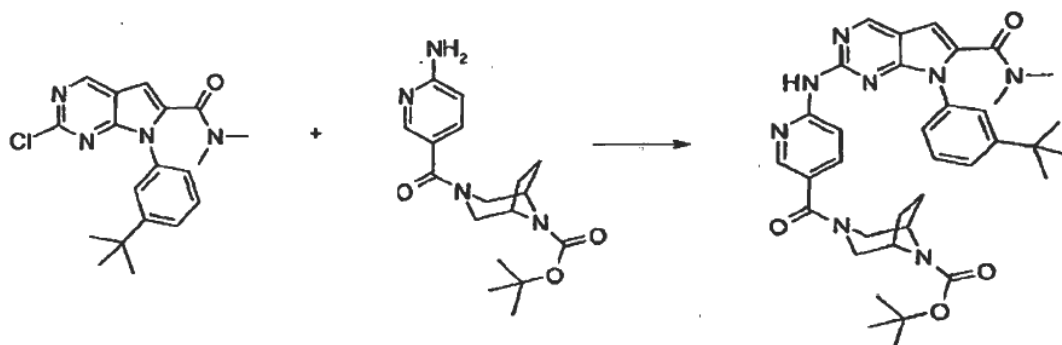
EJEMPLO 54



20

dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

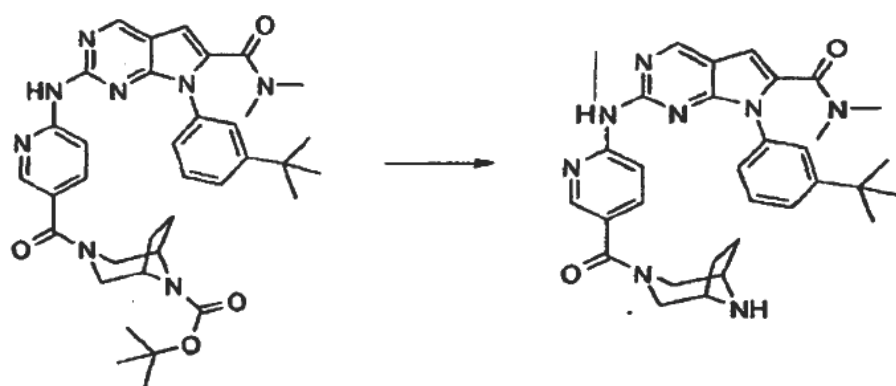
Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(3-tert-Butil-fenil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil}- 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico (100 mg, 0.280 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-
 10 Amino-piridin-3-carbonil)-3,8- diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (93 mg, 0.280 mmol, 1.0 eq) para dar tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(3-tert-Butil-fenil)- 6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil}-
 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano- 8-carboxílico (116 mg) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 1.43 (s, 9 H) 1.59 (br. s., 2 H) 1.81 (br. s., 2 H) 2.86 (br. s., 3 H) 2.94 (br. s., 3 H) 4.12 (br. s., 2 H)
 6.91 (s, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.45 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=5.81, 2.78 Hz, 2 H) 8.96 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H). MS m/z 653.7 (M+H)⁺.

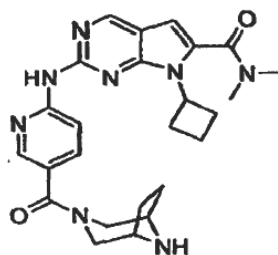
Etapa 2:



15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

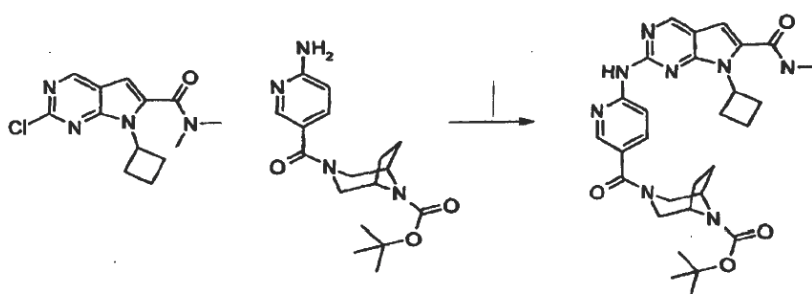
20 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(3-tert-Butil-fenil)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 2-ilamino]-piridin-3-carbonil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico (75 mg) con un rendimiento del 89%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 10 H) 1.60 (br. s., 2 H) 1.70 (br. s., 2 H) 2.90 (br. s., 3 H) 3.05 (br. s., 3 H) 3.57 (br. s., 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.41 (m, J=8.59 Hz, 2 H) 7.59 (m, J=8.59 Hz, 2 H) 7.66 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H). MS m/z 552.9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 55



dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

Etapas 1:



5

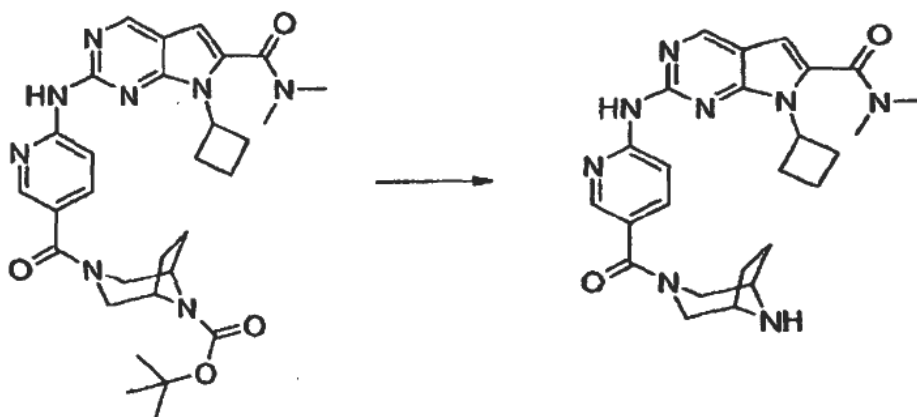
Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclobutil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8- diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

10

Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2, 3-d]pirimidin-6-carboxílico (200 mg, 0.718 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (262 mg, 0.789 mmol, 1.1 eq) para dar tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclobutil-6-metilcarbamoil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (218 mg, 50% de rendimiento). ^1H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 1.62 (br. s., 1 H) 1.67 (br. s., 1 H) 1.77 - 2.07 (m, 6 H) 2.41 - 2.58 (m, 2 H) 3.17 (s, 6 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.64 (br. s., 1 H) 4.28 (br. s., 2 H) 4.54 (br. s., 1 H) 5.01 (dq, $J=8.84, 8.67$ Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.83 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=2.02$ Hz, 2 H) 8.67 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H); MS m/z 574.9 (M+H) $^+$.

15

Etapas 2:



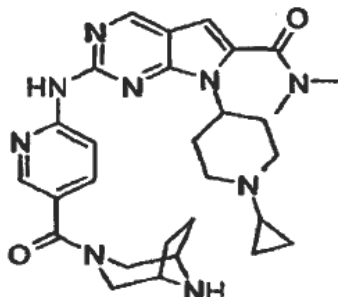
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

20

Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclobutil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil- 2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (128 mg) en 74%. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.78 - 2.08 (m, 10 H) 2.45 - 2.57 (m, 2

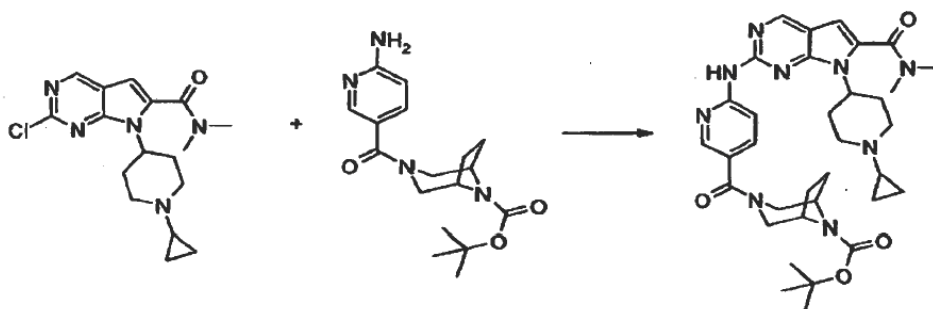
H) 3.17 (s, 6 H) 3.20 - 3.31 (m, 3 H) 3.56 (br. s., 3 H) 4.53 (br. s., 1 H) 5.01 (quin, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.59, 2.02$ Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.67 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H); MS m/z 474.9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 56



- 5 dimetilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

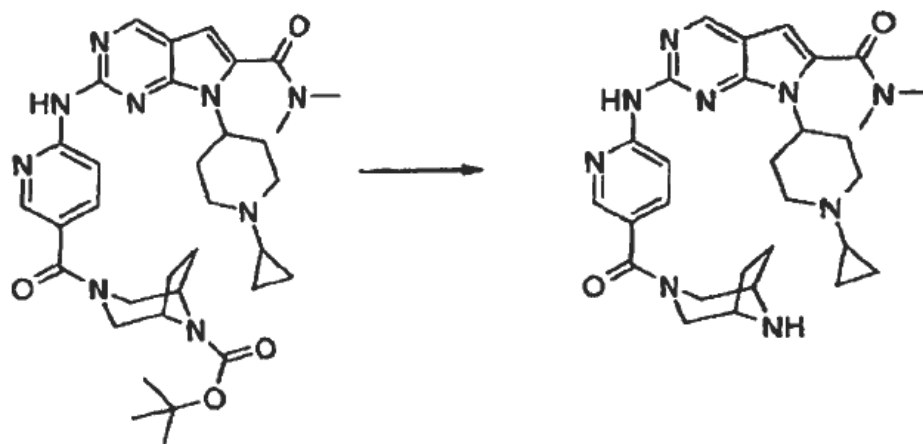
Etapa 1:



- 10 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 15 Usando el método 1 general de Buchwald, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (95 mg, 0.273 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (100 mg, 0.300 mmol, 1.1 eq) para dar el tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (131 mg, 71% de rendimiento). ¹H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.46 (br. s., 2 H) 0.54 (br. s., 2 H) 1.52 (s, 10 H) 1.61 (br. s., 2 H) 1.71 (br. s., 2 H) 1.88 (d, $J=10.11$ Hz, 3 H) 1.96 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H) 2.37 (t, $J=11.62$ Hz, 2 H) 2.79 - 3.01 (m, 2 H) 3.20 (s, 10 H) 3.63 (br. s., 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.63 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H); MS m/z 644.6 (M+H)⁺.

- 20 Etapa 2:

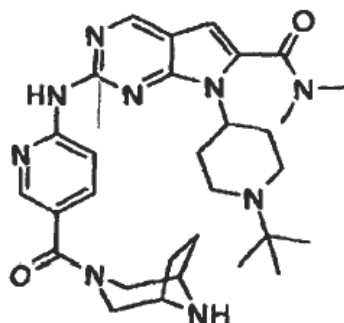


Preparación de dimetilamida del ácido 7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-(6-[7-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en la dimetilamida del ácido 7-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (25 mg) en 27%. ¹H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.44 - 0.62 (m, 4 H) 1.28 (d, *J*=4.55 Hz, 2 H) 1.75 (br. s., 1 H) 1.91 (br. s., 3 H) 2.02 (br. s., 2 H) 2.41 (br. s., 2 H) 2.93 (dd, *J*=12.38, 3.79 Hz, 2 H) 3.20 (s, 6 H) 3.78 (br. s., 2 H) 4.43 (t, *J*=12.38 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.71 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.46 (br. s., 1 H) 8.64 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H); MS *m/z* 544.6 (M+H)⁺.

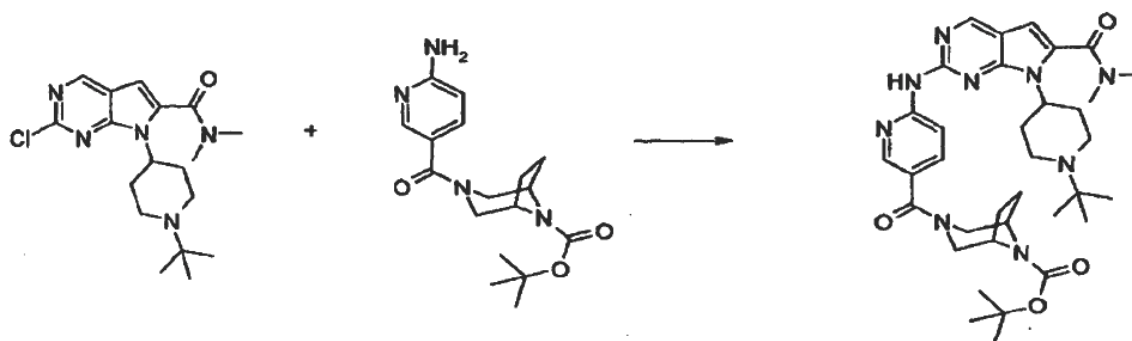
10

EJEMPLO 57



dimetilamida del ácido 7-(1-tert-Butil-piperidin-4-il)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

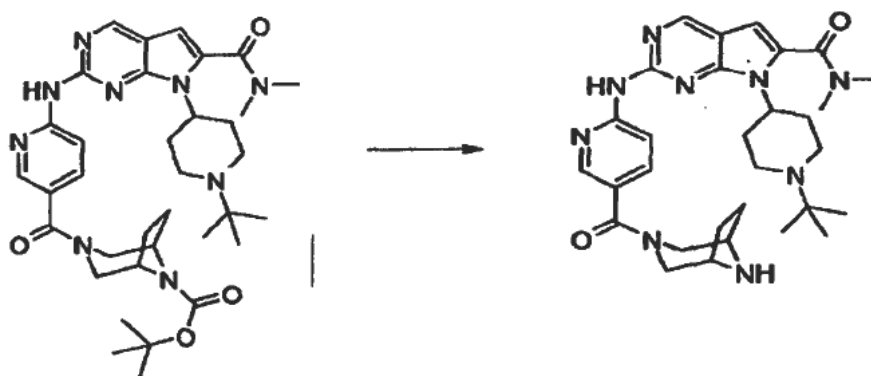
15 Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-[7-(1-tert-Butil-piperidin-4-il)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 1, 7-(1-tert-Butil-piperidin-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (90 mg, 0.247 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (90 mg, 0.272 mmol, 1.1 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(1-tert Butil-piperidin-4-il)-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (80 mg) con un rendimiento del 47%. MS m/z 660.3 (M+H)⁺.

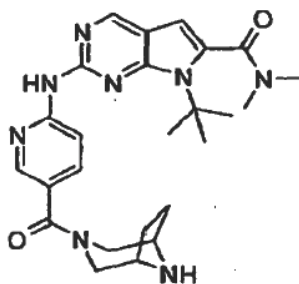
Etapa 2:



- 10 Preparación de dimetilamida del ácido 7-(1-tert-Butil-piperidin-4-il)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

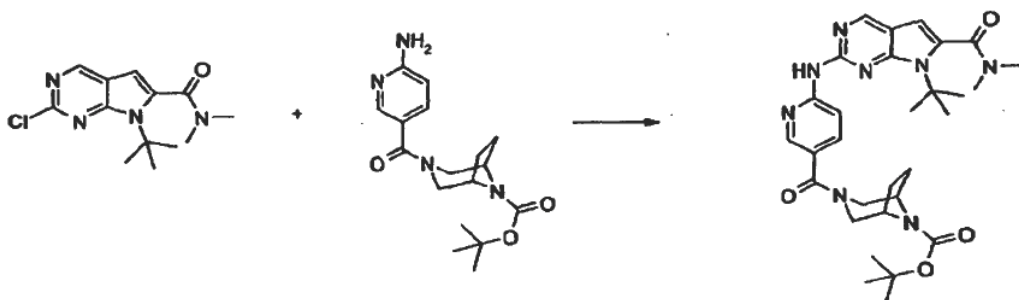
- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-{6-[7-(1-tert-Butil-piperidin-4-il)-6-dimetilcarbamoil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-carbonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-(1-tert-Butil-piperidin-4-il)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (42 mg) con un rendimiento del 59%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 1.55 - 1.66 (m, 2 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H) 2.09 - 2.15 (m, 2 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 3.07 (d, J=11.12 Hz, 6 H) 3.16 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 4.18 - 4.28 (m, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.70 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.96 (s, 1 H). MS m/z 560.6 (M+H)⁺.

EJEMPLO 58



- 20 dimetilamida del ácido 7-tert-Butil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

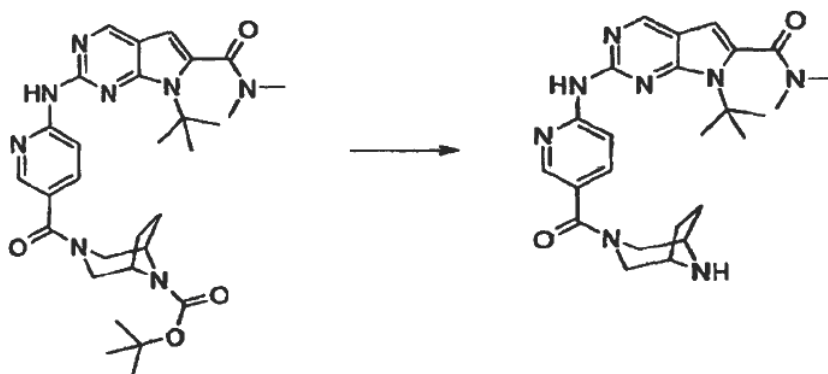
Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-tert-Butil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8- diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 7-tert-Butil-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (150 mg, 0.534 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (178 mg, 0.534 mmol, 1.0 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-tert-Butil-6-dimetilcarbamoil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (189 mg) con un rendimiento del 61%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (s, 10 H) 1.59 (br. s., 2 H) 1.74 - 1.84 (m, 12 H) 3.00 (d, *J*=2.53 Hz, 7 H) 4.14 (br. s., 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.85 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.28 - 8.39 (m, 2 H) 8.80 (s, 1 H) 9.89 (s, 1 H). MS *m/z* 577.6 (M+H)⁺.
- 10

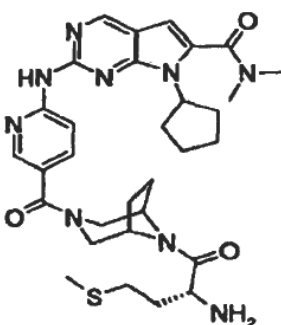
Etapa 2:



dimetilamida del ácido 7-tert-Butil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

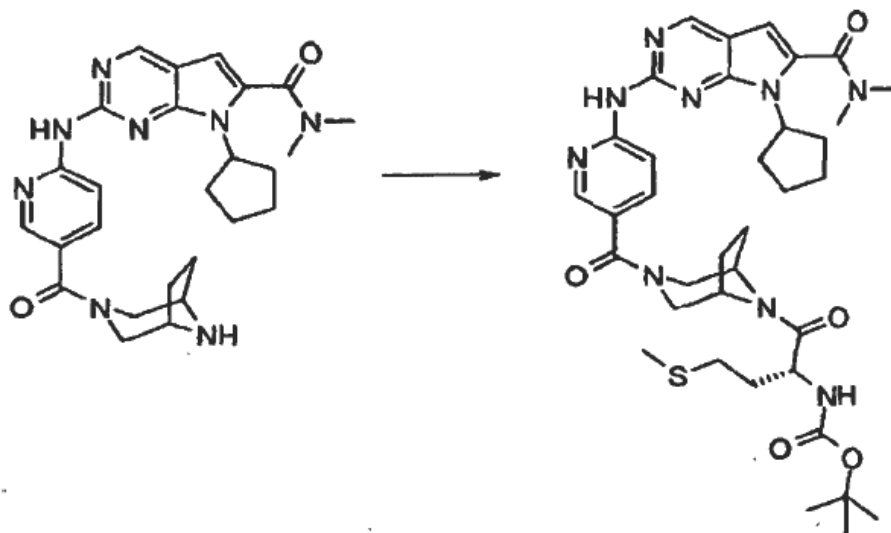
- 15 Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-tert-Butil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-tert-Butil- 2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (80 mg) con un rendimiento del 48%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 - 1.69 (m, 4 H) 1.78 (s, 9 H) 3.00 (d, *J*=2.53 Hz, 6 H) 3.42 (br. s., 4 H) 4.20 (br. s., 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.79 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.29 - 8.35 (m, 2 H) 8.80 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H). MS *m/z* 476.8 (M+H)⁺.
- 20

EJEMPLO 59



dimetilamida del ácido 2-[5-[8-((R)-2-Amino-4-metilsulfanil-butiril)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

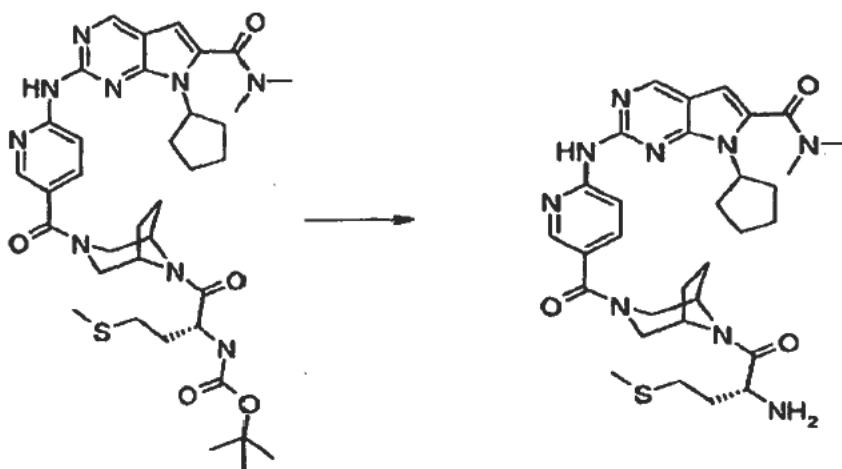
Etapa 1:



- 5 Preparación de tert-butil éster del ácido ((R)-1-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil]-3-metilsulfanil-propil)-carbámico

10 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.205 mmol), 1.0 eq) se combinó con BOC-D-Metionina (51 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido ((R)-1-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil]-3-metilsulfanil-propil)-carbámico (105 mg) con un rendimiento del 68%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 14 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.68 - 1.82 (m, 3 H) 1.82 - 1.99 (m, 4 H) 1.99 - 2.18 (m, 10 H) 2.48 - 2.68 (m, 5 H) 3.18 (s, 7 H) 3.73 (dd, *J*=10.36, 6.82 Hz, 1 H) 4.51 (br. s., 1 H) 4.69 (br. s., 3 H) 4.77 - 4.89 (m, 2 H) 5.28 (t, *J*=10.11 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.80 (d, *J*=6.57 Hz, 1 H) 8.36 (br. s., 1 H) 8.42 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.59 (br. s., 1 H) 8.80 (s, 1 H). HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 720.3682.

Etapa 2:

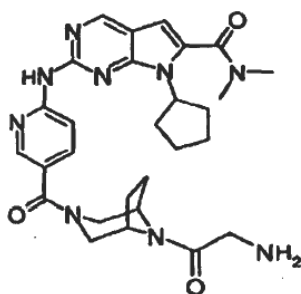


Preparación de dimetilamida del ácido 2-[5-[8-((R)-2-Amino-4-metilsulfanil-butiril)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 20 Siguiendo el método 2 de desprotección, tert-butil éster del ácido ((R)-1-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil]-3-metilsulfanil-propil)-

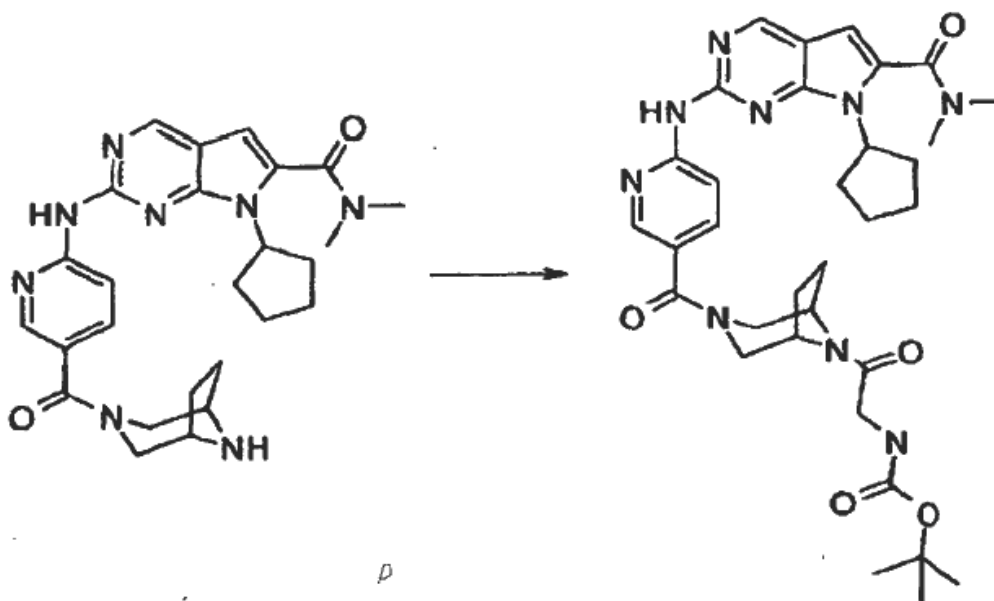
carbámico se convirtió en dimetilamida del ácido 2-{5-[8-((R)-2-Amino-4-metilsulfanil-butiril)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (60 mg, 91%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.67 - 1.83 (m, 3 H) 1.88 (br. s., 3 H) 1.98 - 2.21 (m, 10 H) 2.53 - 2.67 (m, 3 H) 2.67 - 2.84 (m, 2 H) 3.18 (s, 7 H) 3.84 (br. s., 1 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.45 (br. s., 1 H) 4.83 (dq, *J*=9.09, 8.93 Hz, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.83 (d, *J*=6.57 Hz, 1 H) 8.44 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 8.53 - 8.66 (m, 1 H) 8.85 (s, 1 H). HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 620.3113.

EJEMPLO 60



10 dimetilamida del ácido 2-{5-[8-(2-Amino-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico

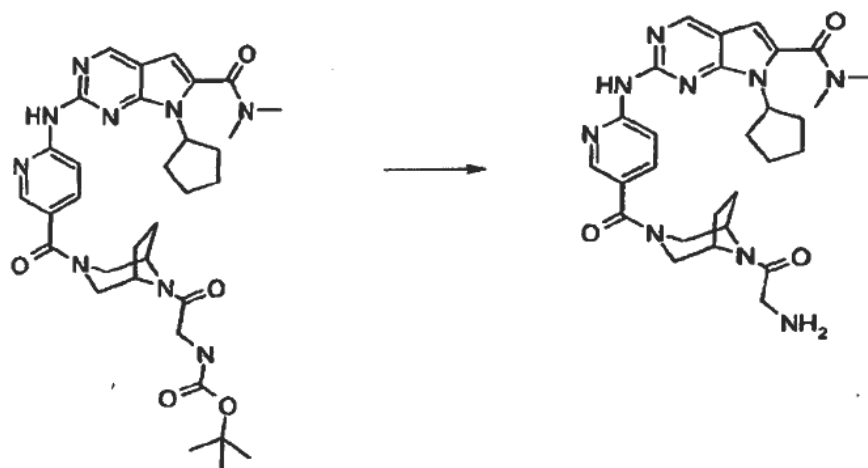
Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido (2-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-2-oxo-etil)carbámico

15 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, la dimetilamida del ácido 1,7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq) se combinó con BOC-Glicina (39.4 mg, 0.225 mmol, 1.1 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido (2-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il}-2-oxo-etil)carbámico (71 mg) con un rendimiento del 53%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.42 - 1.59 (m, 1 H) 1.59 - 1.75 (m, 3 H) 1.85 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.00 (dd, *J*=14.65, 7.58 Hz, 5 H) 2.41 - 2.60 (m, 2 H) 3.09 (s, 6 H) 3.89 (br. s., 2 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.53 - 4.81 (m, 2 H) 5.35 (br. s., 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.71 (dd, *J*=8.84, 2.3 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H); HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 646.3467.

Etapa 2:

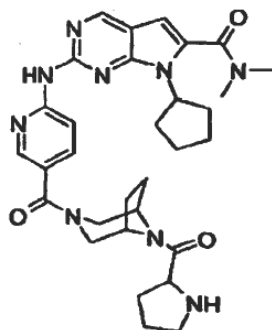


Preparación de dimetilamida del ácido 2-{5-[8-(2-Amino-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido (2-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-2-oxo-etil)carbámico se convirtió en dimetilamida del ácido 2-{5-[8-(2-amino-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (48 mg) con un rendimiento del 89%. ¹H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.06 (s, 3 H) 1.37 (s, 2 H) 1.46 (br. s., 3 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.82 (d, J=17.68 Hz, 5 H) 2.30 (br. s., 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 6 H) 3.79 (br. s., 2 H) 3.98 (br. s., 1 H) 4.43 (br. s., 2 H) 4.49 - 4.69 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.64 (br. s., 1 H) 8.28 (br. s., 4 H) 8.72 (br. s., 1 H). HRMS m/z, (M+H)⁺: 546.2932.

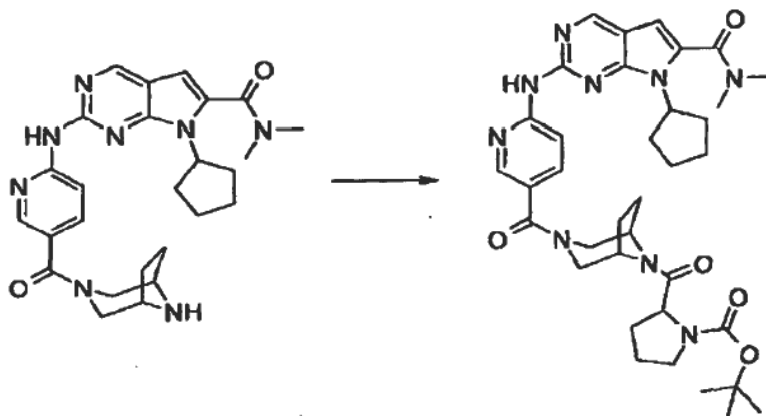
10

EJEMPLO 61



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-{5-[8-(pirrolidin-2-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

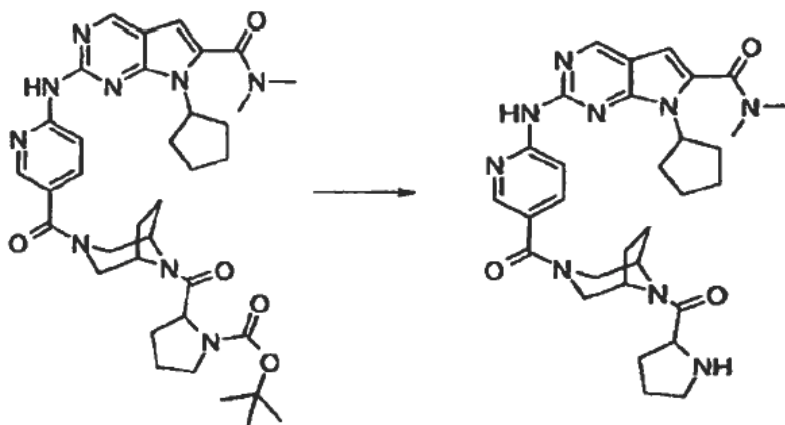
15 Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 2-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-pirrolidin-1-carboxílico

5 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq) se combinó con BOC-Proлина (48.5 mg, 0.225 mmol, 1.1 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 2-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-pirrolidin-1-carboxílico (95 mg) con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.36 - 1.57 (m, 12 H) 1.63 - 1.86 (m, 5 H) 1.91 (br. s., 4 H) 1.99 - 2.29 (m, 10 H) 2.45 - 2.67 (m, 2 H) 3.18 (s, 7 H) 3.43 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 3.60 (br. s., 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.56 (br. s., 2 H) 4.68 - 4.94 (m, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 7.83 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.58 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.76 - 8.80 (m, 1 H). HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 686.3769.

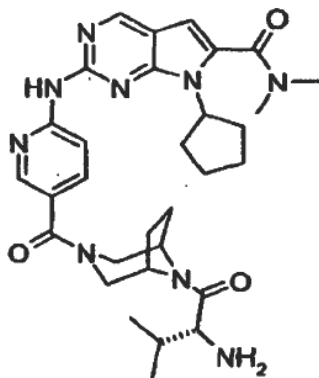
Etapa 2:



15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-[8-(pirrolidin-2-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

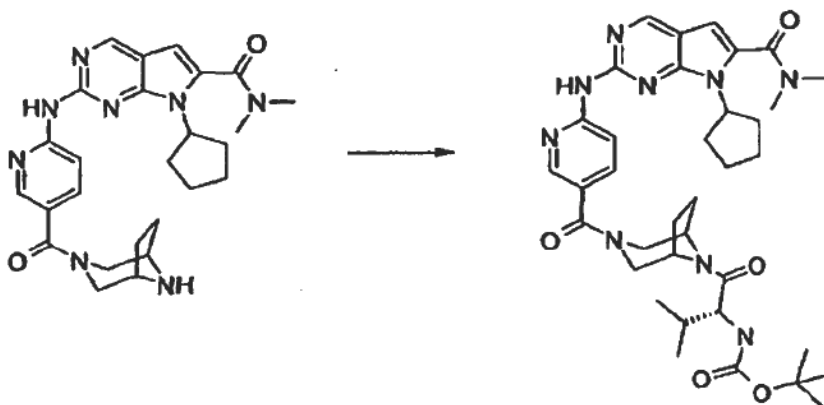
20 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 2-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-pirrolidin-1-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-[8-(pirrolidin-2-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (36 mg) con un rendimiento del 65%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 3 H) 1.90 (dd, *J*=13.14, 6.57 Hz, 3 H) 1.99 - 2.28 (m, 10 H) 2.45 - 2.69 (m, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.38 - 3.67 (m, 3 H) 4.31 (br. s., 1 H) 4.71 (br. s., 1 H) 4.76 - 4.89 (m, 2 H) 4.92 (dd, *J*=8.84, 6.82 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.63 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.86 (s, 1 H) HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 586.3278.

EJEMPLO 62



dimetilamida del ácido 2-{5-[8-((R)-2-Amino-3-metil-butiril)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1:



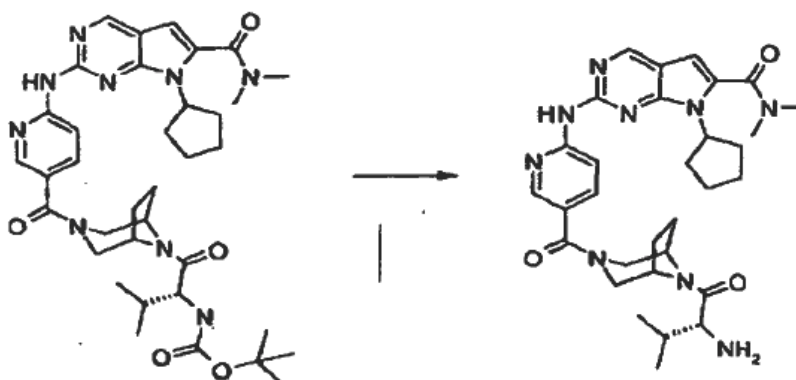
5

Preparación de tert-butil éster del ácido ((R)-1-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

10

Siguiendo el método 1 general de formación de amida, la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (60 mg, 0.123 mmol, 1.0 eq) se combinó con BOC-D-Valina (26.7 mg, 0.123 mmol, 1.0 eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido ((R)-1-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (82 mg) con un rendimiento del 92%. HRMS m/z, (M+H)⁺: 688.3961.

Etapa 2:

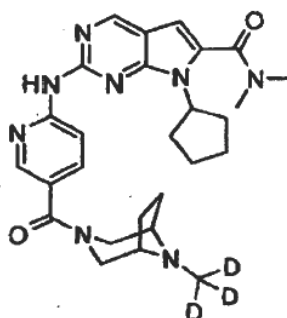


Preparación de dimetilamida del ácido 2-{5-[8-((R)-2-Amino-3-metil-butiril)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2-ilamino}-7- ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

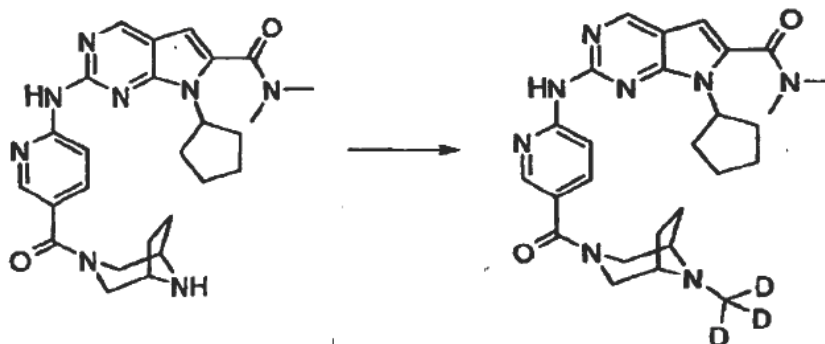
Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido ((R)-1-{3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-

2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico se convirtió en dimetilamida del ácido 2-{5-[8-((R)-2-amino-3-metil-butiril)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil]-piridin-2- ilamino}-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (20 mg) con un rendimiento del 28%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.05 (d, *J*=6.06 Hz, 6 H) 1.13 (br. s., 1 H) 1.81 (d, *J*=6.06 Hz, 4 H) 1.99 (br. s., 4 H) 2.13 (br. s., 6 H) 2.65 (br. s., 3 H) 2.87 (s, 8 H) 3.23 (s, 7 H) 3.68 (br. s., 1 H) 4.39 (br. s., 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.81 - 5.07 (m, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 8.67 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.92 (br. s., 1 H). HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 588.3424.

EJEMPLO 63



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-metil-d3-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico

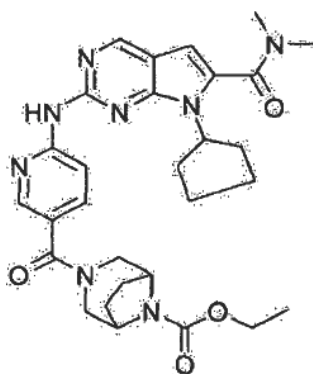


15

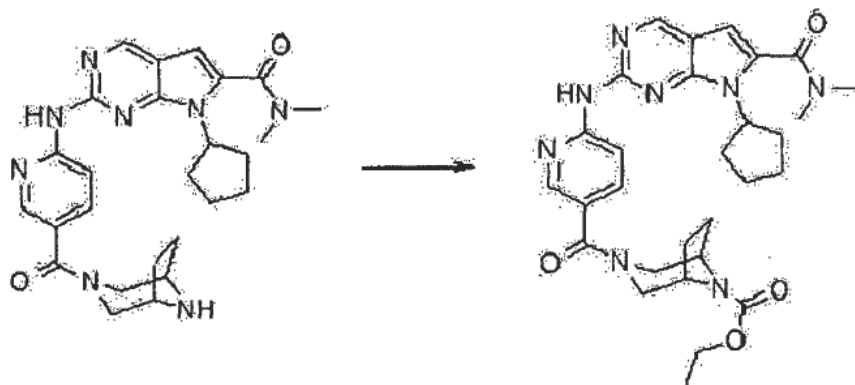
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-metil-d3-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. A una mezcla de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (111 mg, 0.227 mmol, 1.0 eq), Carbonato de potasio (37.7 mg, 0.273 mmol, 1.2eq) en Acetonitrilo (1mL) se agregó yodometano-*d*₃ (0.021 mL, 0.341 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se recolectaron y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía (acetato de etilo/heptano) lo cual dio el producto deseado (15 mg) con un rendimiento del 12%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.61 - 1.83 (m, 3 H) 2.02 - 2.18 (m, 7 H) 2.46 - 2.68 (m, 2 H) 3.18 (s, 7 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.42 (br. s., 2H) 3.60 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 3.71 (br. s., 1 H) 3.79 (br. s., 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.83 (quin, *J*=8.84 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.83 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 8.50 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.60 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.85 (s, 2 H). HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 506.3029.

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 64

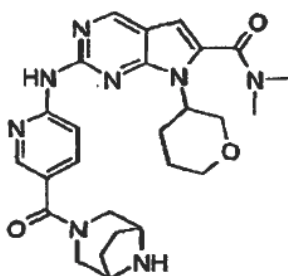


etil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



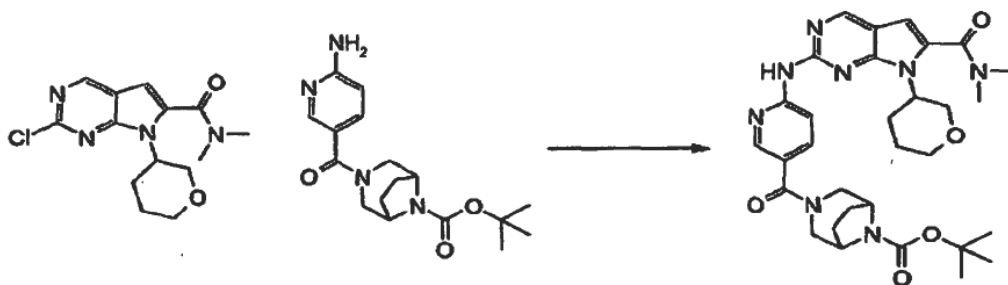
- 5 Preparación de etil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. A una solución de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq) y Diisopropiletamina (0.071 mL, 0.409 mmol, 2.0 eq) en CH₂Cl₂ (5mL) se agregó Cloroformiato de Etilo(0.022 mL, 0.225 mmol, 1.1 eq) diluido en 3.0 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1 hora y luego se diluyó con agua. La fase orgánica se recolectó y se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró. La reacción cruda se purificó usando cromatografía sobre sílica gel lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (25 mg) con un rendimiento del 21%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.22 - 1.37 (m, 4 H) 1.60 (br. s., 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 3 H) 1.97 (br. s., 3 H) 2.04 - 2.20 (m, 4 H) 2.56 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 3.19 (s, 6 H) 3.60 (br. s., 2 H) 4.21 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.36 (br. s., 2 H) 4.56 (br. s., 1 H) 4.83 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 7.82 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.59 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H). HRMS *m/z*, (M+H)⁺: 561.2946.
- 10
- 15

EJEMPLO 65



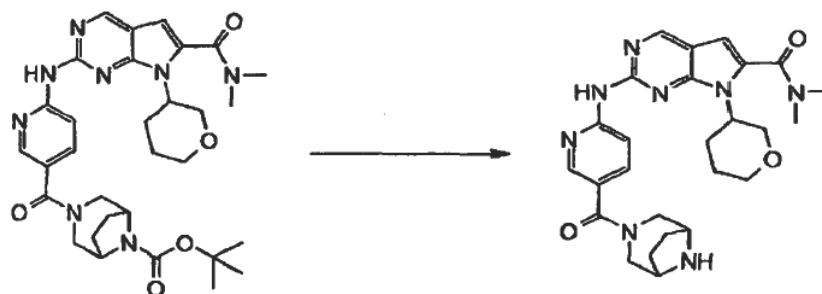
- 20 2-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1



5 Preparación de 3-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo. Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro- N,N-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (80 mg, 0.26 mmoles) se combinó con 3-(6-aminonicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (82 mg, 0.26 mmoles) lo cual dio 3-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (40 mg) con un rendimiento del 25%. ¹H RMN(400 MHz, CD₂Cl₂) 8.84 (s, 1 H), 8.72 - 8.65 (m, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 7.89 - 7.82 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.63 - 4.52 (m, 1 H), 4.52 - 4.41 (m, 1 H), 4.26 (br, 2 H), 4.08 - 3.96 (m, 2 H), 3.70 - 3.49 (m, 3 H), 3.16 (s, 6 H), 3.23 - 3.02 (m, 1 H), 3.03 - 2.88 (m, 1 H), 2.18-2.07 (m, 1 H), 2.02 - 1.57 (m, 7 H), 1.51 (s, 9 H). HR-MS *m/z* 605.3201 (M + H)⁺

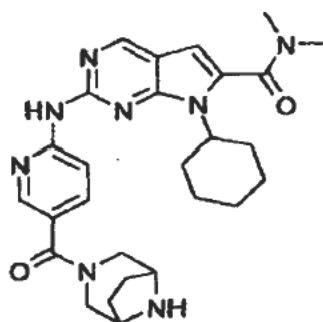
Etapa 2



15 Preparación de 2-(5-(3-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

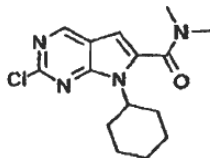
20 Siguiendo el método 1 de desprotección, 3-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (35 mg, 0.058 mmoles) se convirtió en 2-(5-(3-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotinoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida como una forma de base libre (11 mg) con un rendimiento del 37%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1 H), 8.60 - 8.55 (m, 1 H), 8.48-8.35 (m, 1 H), 7.99 - 7.85 (m, 1 H), 6.93 - 6.71 (m, 1 H), 4.59 - 4.35 (m, 2 H), 4.04-3.95 (m, 2 H), 3.63 - 3.50 (m, 3 H), 3.50 - 3.39 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.97 - 2.77 (m, 2 H), 2.15-1.96 (m, 2 H), 1.93 - 1.74 (m, 5 H), 1.70- 1.56 (m, 1 H); HR-MS *m/z* 505.2657 (M + H)⁺

EJEMPLO 66



dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

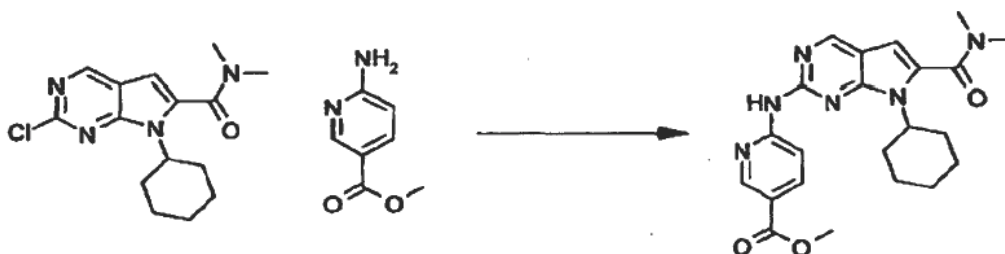
Etapa 1



5 Preparación de dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Siguiendo el Procedimiento General A, se sintetizó la dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2.4 g, 17% de rendimiento global) MS m/z 307.5 (M+H)⁺.

Etapa 2



10 Preparación de metil éster del ácido 6-(7-Ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico.

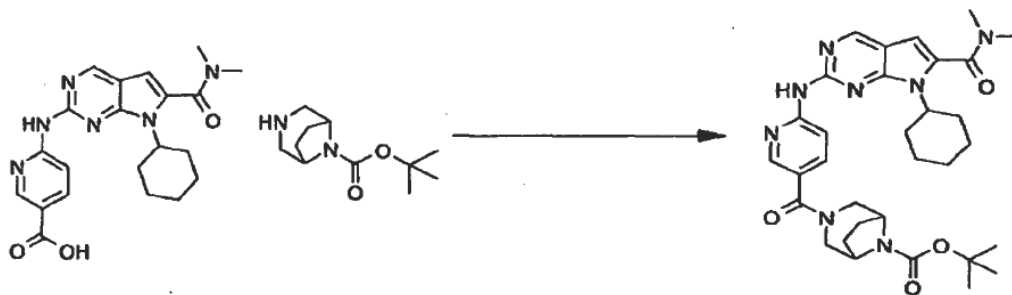
Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (800 mg, 2.61 mmol), se combinó con metil éster del ácido 6-amino-nicotínico (397 mg, 2.61 mmol) lo cual dio el metil éster del ácido 6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (720 mg, 1.70 mmol) con un rendimiento del 65%. MS m/z 423.6 (M+H)⁺.

15 Etapa 3



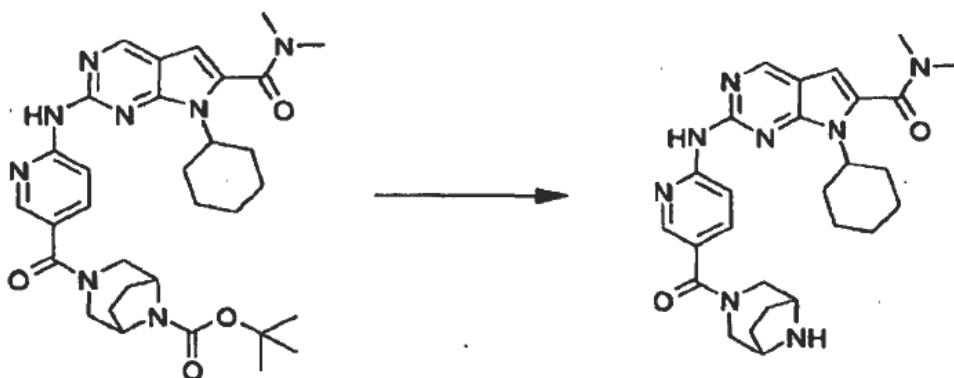
20 Preparación del ácido 6-(7-Ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico. A 25 mL de solución de THF, agua, y MeOH (2:2:1) que contenía metil éster del ácido 6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (860 mg, 2.04 mmol) se agregó LiOH sólido (244 mg, 10.2 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 90 m, la reacción se acidificó hasta pH 6 con HCl 1 M y luego se sometió a partición en dos fases con una mezcla de agua, alcohol isopropílico y cloroformo. La capa orgánica se eliminó y se concentró para producir el ácido 6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (805 mg, 1.97 mmol) con un rendimiento del 97%. MS m/z 409.6 (M+H)⁺.

Etapa 4



- 5 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. A un 1 mL de solución de DMF del ácido 6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-nicotínico (50 mg, 0.122 mmol) se agregó DIPEA (32 mg, 0.043 mmol) y HBTU (49 mg, 0.129 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente se agregó tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (31.2 mg, 0.147 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se detuvo vertiéndola en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por NP-LC (Analogix, 10% de MeOH en EtOAc) para producir tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (60 mg, 0.10 mmol). MS m/z 603.5 (M+H)⁺.

Etapa 5

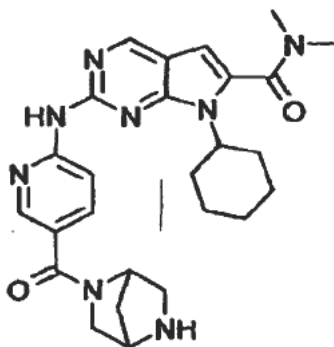


- 15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (105 mg, 0.174 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclohexil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (78 mg, 0.155 mmol) con un rendimiento del 89%.

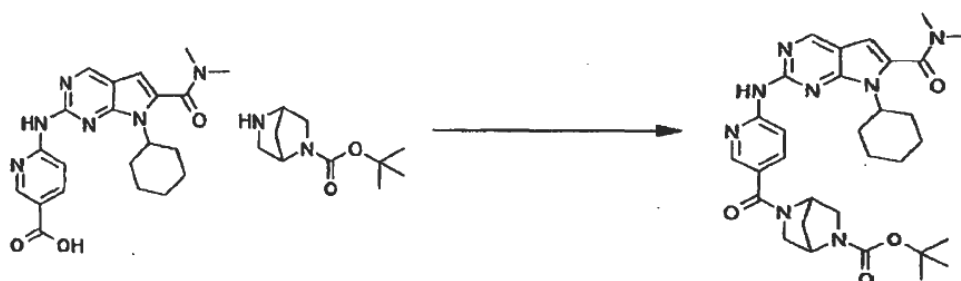
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.10 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.47 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 3.36 (br. s., 10 H), 3.07 (d, J=14.56 Hz, 6 H), 2.56 (m, 1 H), 1.85 (m, 3 H), 1.74 (d, J=9.54 Hz, 1 H), 1.65 (br. s., 4 H), 1.33 (m, 2 H). MS m/z 503.5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 67



dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapla 1



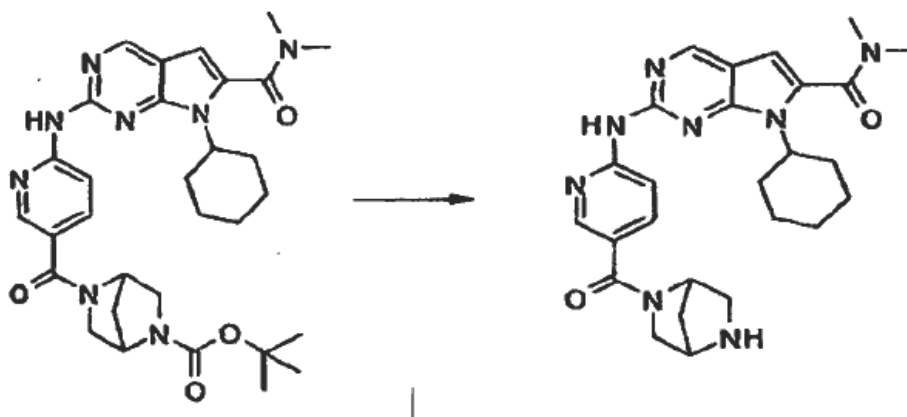
5

Preparación de tert-butil éster del ácido 5-[2-(7-Ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-pirimidin-5-carbonil]- 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

10

Siguiendo el método 1 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 2-ilamino)-nicotínico (50 mg, 0.122 mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (29.1 mg, 0.147 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 5-[2-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-pirimidin-5-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (60 mg, 0.102 mmol) con un rendimiento del 84%. MS m/z 589.5 (M+H)⁺.

Etapla 2



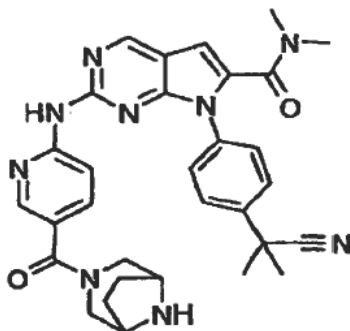
15

Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico.

Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 5-[2-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- pirimidin-5-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (110 mg, 0.187 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclohexil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-

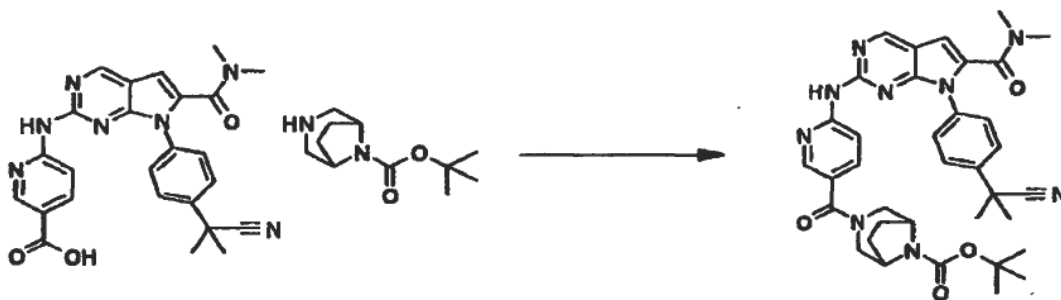
ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (78 mg, 0.160 mmol) con un rendimiento del 86%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.10 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.47 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J=8.78, 2.26$ Hz, 1 H), 6.76 (m, 0 H), 6.66 (s, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 8 H), 3.07 (d, $J=14.56$ Hz, 7 H), 1.85 (m, 5 H), 1.71 (m, 6 H), 1.33 (m, 4 H). MS m/z 489.5 (M+H) $^+$.

5 EJEMPLO 68



dimetilamida del ácido 7[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapas 1



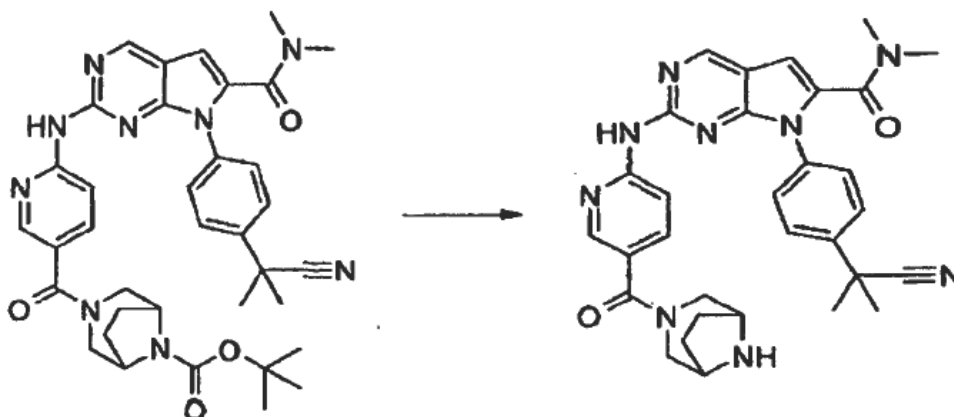
10

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-{7-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

15

Seguendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-cloro-7-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (70 mg, 0.190 mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (63.3 mg, 0.190 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6-{7-[4-(cianodimetil-metil)-fenil]-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridin-3-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (63 mg, 0.095 mmol) con un rendimiento del 50%. MS m/z 664.2 (M+H) $^+$.

Etapas 2

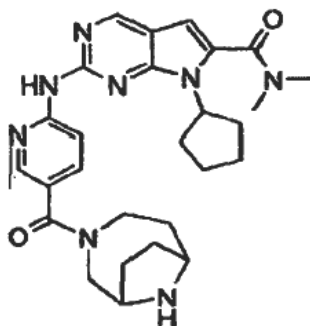


Preparación de dimetilamida del ácido 7-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5 Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-(6-{7-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (63 mg, 0.095 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, (48 mg, 0.085 mmol) con un rendimiento del 89%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.08 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.28 (m, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.68 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 3.41 (m, 4 H), 3.01 (m, 8 H), 1.77 (m, 5 H), 1.63 (d, *J*=4.04 Hz, 4 H), 1.26 (m, 1 H), 0.86 (s, 1 H). MS *m/z* 564.5 (M+H)⁺.

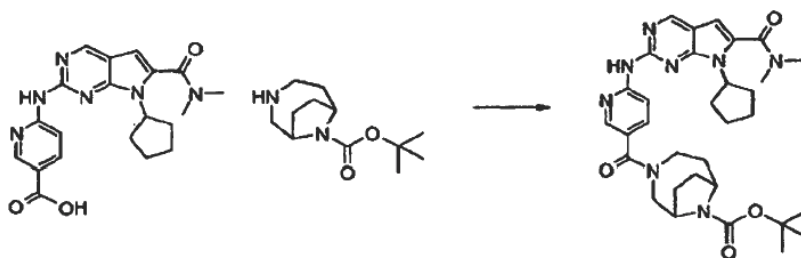
10

EJEMPLO 69



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

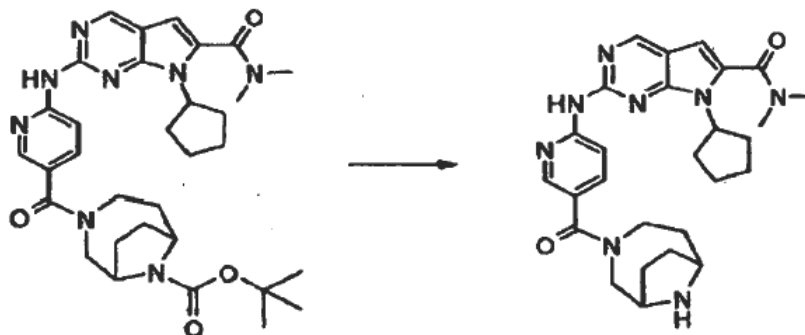
15 Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico

- 5 Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (0.2 g, 0.507 mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (0.136 g, 0.6 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (0.269 g, 0.433 mmol) con un rendimiento del 85%. MS m/z 602.7 (M+H)⁺.

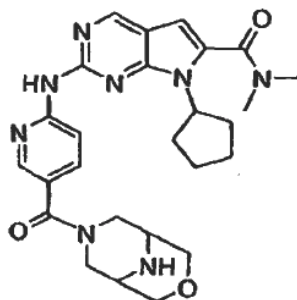
Etapa 2



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

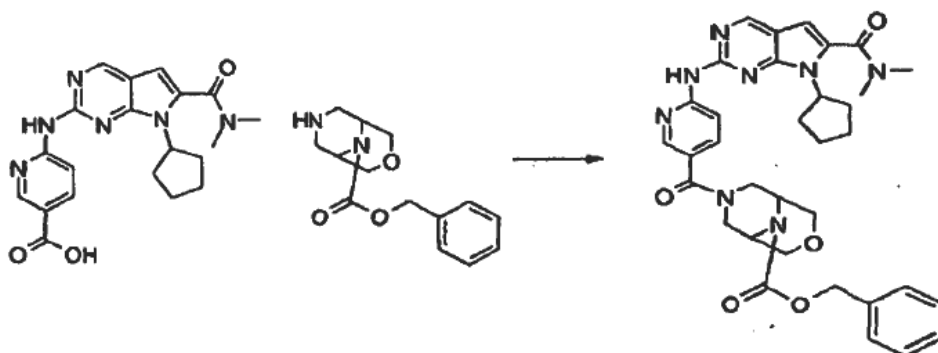
- 10 Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (0.24 g, 0.398 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (203 mg, 0.363 mmol) con un rendimiento del 91.4%. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.7 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.8 (m, 2 H), 4.1 (m. amplio, 2 H), 3.7 (m. amplio, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.3 (m. amplio, 2 H), 2.25-1.7 (m. amplio, 8 H), 1.65 (m. amplio, 2 H). MS m/z 502.7 (M+H)⁺.
- 15

EJEMPLO 70



- 20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

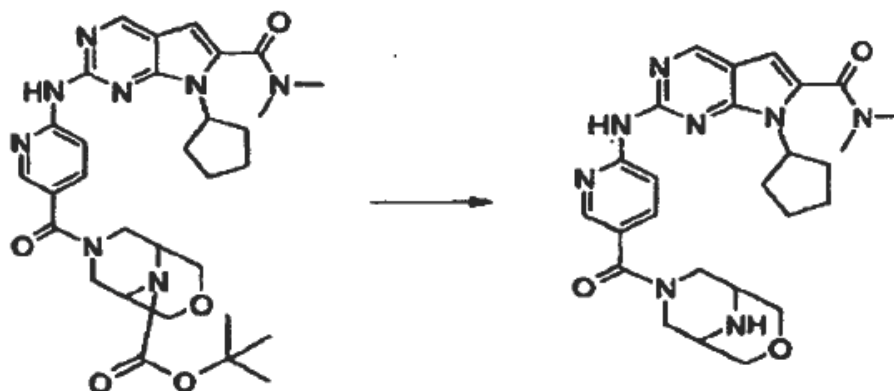
Etapa 1



Preparación de bencil éster del ácido 7-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (406 mg, 1.03 mmoles) se combinó con bencil éster del ácido 3-Oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (266 mg, 0.9 mmol) lo cual dio bencil éster del ácido 7-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (0.466 g, 0.723 mmol) con un rendimiento del 80%. MS m/z 639.3 (M+H)⁺.

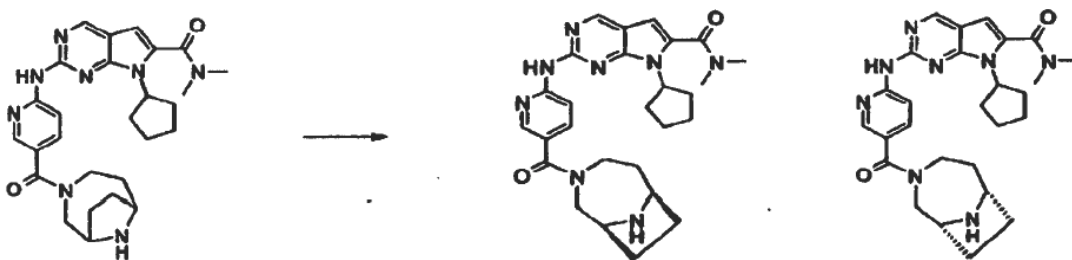
Etapa 2



- 10 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

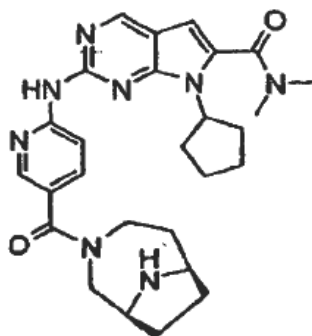
- 15 En un matraz de fondo redondo se combinó bencil éster del ácido 7-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (0.461 g, 0.722 mmol), metanol, acetato de etilo (12 mL), THF (3 mL), metanol (3 mL), y Pd sobre C/10%. La mezcla se puso bajo un globo de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de la adición de cloruro de metileno adicional. las fases orgánicas se combinaron y se concentraron hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel lo cual dio dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (338 mg, 0.67 mmol) con un rendimiento del 93%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 ppm 8.82 (s, 1 H), 8.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, *J*₁ = 8.78 Hz, *J*₂ = 2.26 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.09 (m, 4 H), 3.77 (s, 1 H), 3.45-3.21 (m, 4 H), 3.19 (s, 6 H), 2.59 (m, 2 H), 2.11 (m, 5 H), 1.77 (m, 2 H); HRMS m/z 505.2665 (M+H)⁺.
- 20

EJEMPLOS 71-72



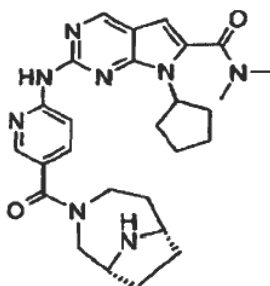
5 El racémico dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico se separó quiralmente por cromatografía de SFC, Chiralpak AD-H (Chiral Technologies), 21.2 x 250 mm, 5 mm, 10% de metanol, 100 mbar CO₂. flujo de 75 g/min, sistema Thar SFC Prep-80, lo cual dio el Ejemplo 71, dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico el cual tiene un tiempo de retención de ~2.5 min y el Ejemplo 2, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil- 2-[5-((1R,6S)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico el cual tiene un tiempo de retención de ~3.3 min

EJEMPLO 71



10

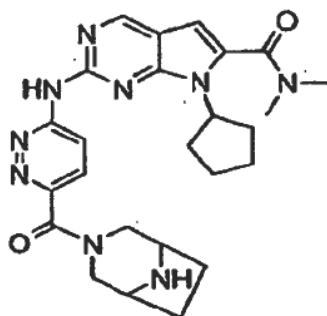
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.7 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.8 (m, 2 H), 4.1 (m. amplio, 2 H), 3.7 (m. amplio, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.3 (m. amplio, 2 H), 2.25-1.7 (m. amplio, 8 H), 1.65 (m. amplio, 2 H). MS *m/z* 502.7 (M+H)⁺.

15 **EJEMPLO 72**

20

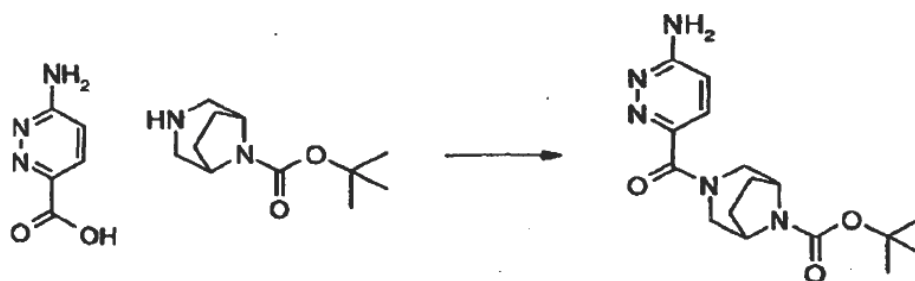
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.7 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.8 (m, 2 H), 4.1 (m. amplio, 2 H), 3.7 (m. amplio, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.3 (m. amplio, 2 H), 2.25-1.7 (m. amplio, 8 H), 1.65 (m. amplio, 2 H). MS *m/z* 502.7 (M+H)⁺.

EJEMPLO 73



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1

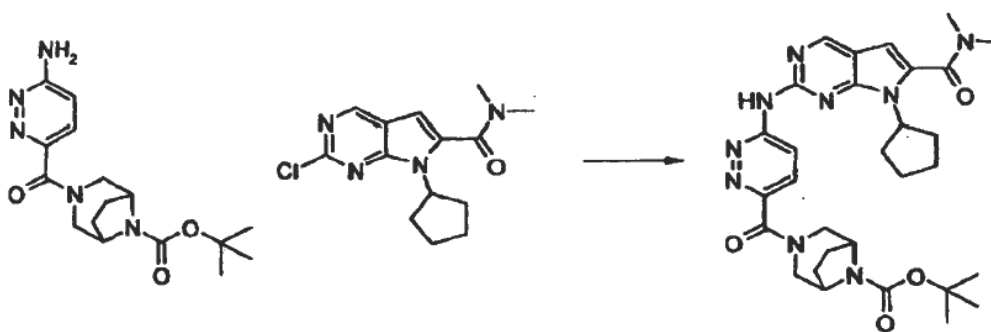


5

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridazin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. A una solución de ácido 6-amino-piridazin-3-carboxílico (212 mg, 1.0 mmol) en DMF (5 mL) se agregó tert-butil éster del ácido 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (139 mg, 1.0 mmol), HATU (456 mg, 1.2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.52 mL, 3.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche después de lo cual se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó sobre sílica normal con 0-20% de MeOH/DCM lo cual dio un sólido blanco (169 mg, 0.51 mmol). MS m/z 334.4 (M+H)⁺.

10

Etapa 2

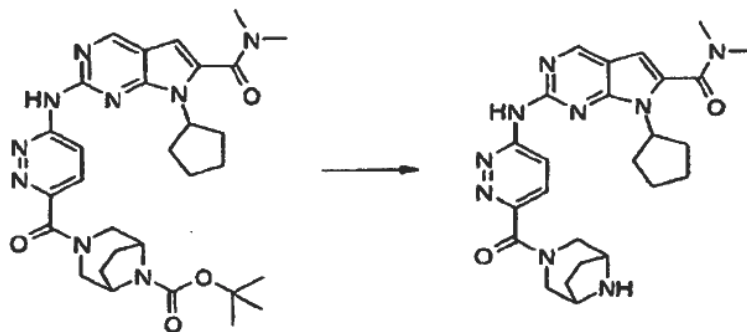


15

20

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoyl-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridazin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. En un vial de microondas de 4 mL se agregaron juntos dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (98 mg, 0.336 mmol), tert-butil éster del ácido 3-(6-amino-piridazin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (112 mg, 0.336 mmol), BINAP (10.5 mg, 0.017 mmol), Cs_2CO_3 (164 mg, 0.504 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.8 mg, 0.017 mmol). El tubo se tapó y luego se purgó tres veces con N_2 . Se agregó dioxano (1.68 mL) y el tubo tapado se calentó hasta 120 °C durante 20 min en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con heptano dando como resultado que el producto crudo precipitó. El producto crudo se aisló por filtración, se resuspendió en agua y se sometió a agitación vigorosa y sonicación. Después de reaislar por filtración el producto se purificó por cromatografía en sílica de fase normal con un gradiente de 0 a 20% MeOH/EtOAc, lo cual dio un sólido de color bronce claro (115 mg, 0.195 mmol). MS m/z 590.6 (M+H)⁺.

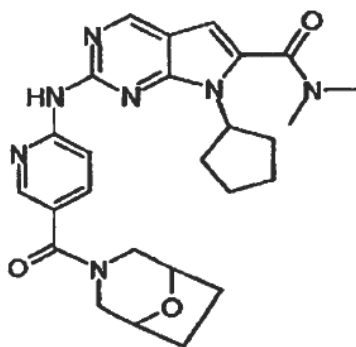
Etapa 3:



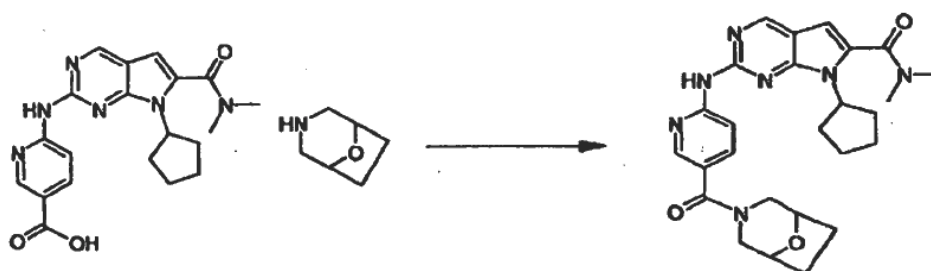
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 5 A una solución de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (110 mg, 0.187 mmol) en DCM (1 mL) a -78°C se agregó TFA (1 mL, 13.0 mmol). Después de calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 h, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso resultante se disolvió en 2 mL de MeOH, purgada a través de un cartucho PL-HCO₃ MP-resina para eliminar TFA, luego se purificó mediante HPLC lo cual dio un sólido de color blanco (55 mg, 0.112 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ , 10.71 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.81-4.72 (m, 1 H), 4.22 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 3.48 (br s, 1 H), 3.29 (br s, 1 H), 3.27 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.93 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 2.42-2.33 (m, 2 H), 2.01-1.96 (m, 4 H), 1.72-1.58 (m, 6 H).; HRMS calculado para C₂₅H₃₁N₉O₂.H⁺ (M+H)⁺ 490.2679, encontrado 490.2676 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 74



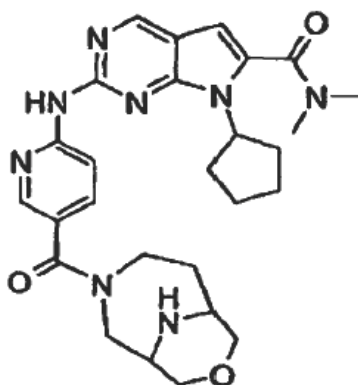
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 20 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

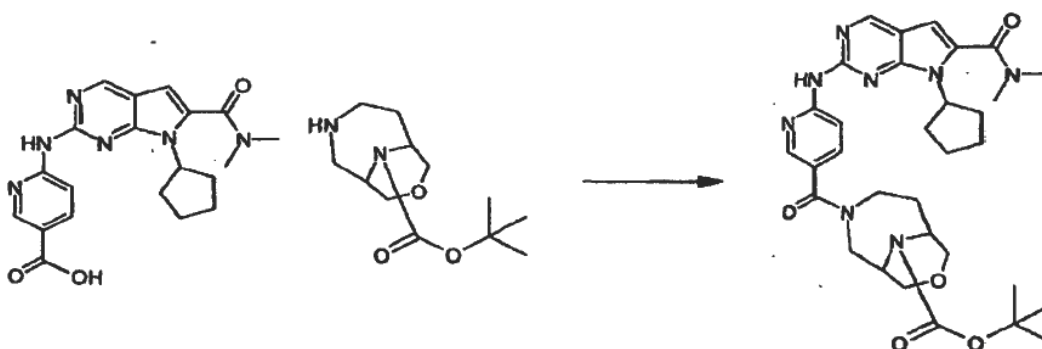
- 5 Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (528 mg, 1.34 mmoles) se combinó con 8-Oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (199 mg, 1.34 mmol) lo cual dio la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (213 mg, 0.435 mmol) con un rendimiento del 32.5%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.74 (m, 8H), 2.07 (m, 5H), 2.58 (m, 2H), 3.17 (s, 7H), 4.81 (dd, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 7.79 (dd, 8.30 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.77 (s, 1H) MS m/z 490.5 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 75



- 10 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

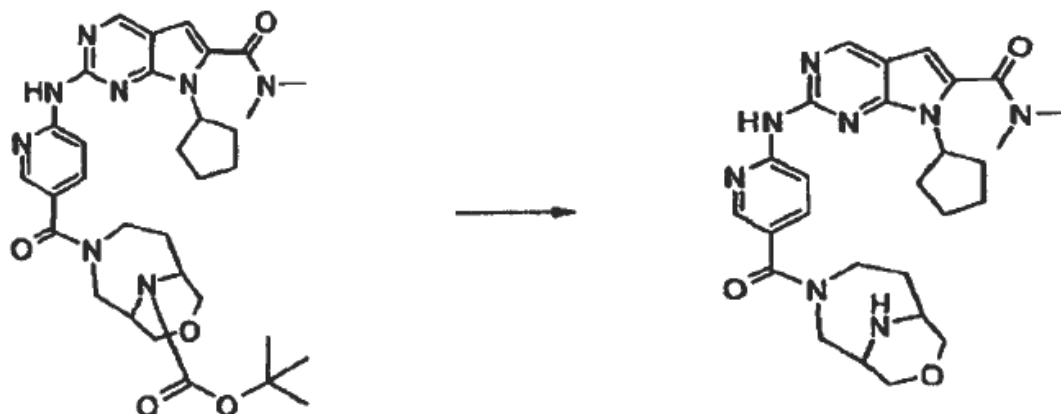
Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico

- 15 Siguiendo el método 3 general de formación de amida, el ácido 6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)nicotínico (385 mg, 0.97 mmoles) se combinó con tert-butil éster del ácido 8-Oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (215 mg, 0.887 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (323 mg, 0.522mmol) con un rendimiento del 59%. MS 619.7 (M+H) $^+$.

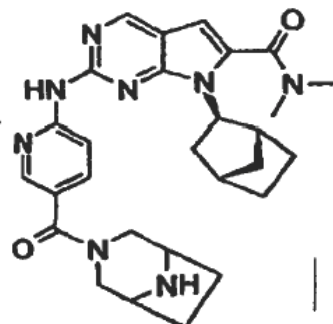
- 20 Etapa 2



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

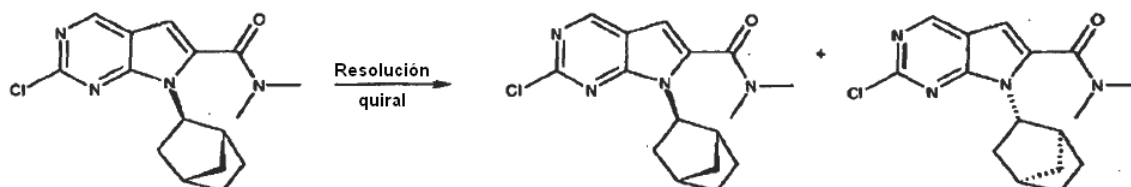
- 5 Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (313 mg, 0.506 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (187 mg, 0.35 mmol) con un rendimiento del 69.1%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1.75 (d, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 5 H) 2.49 - 2.66 (m, 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 3.18 (s, 6 H) 3.42 (dd, 2.0 Hz, 2 H) 3.63 (br. s., 1 H) 3.81 (br. s., 2 H) 4.83 (t, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.85 (dd, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H) 8.45 - 8.51 (m, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 8.79 (s, 1 H). MS 518.6 (M+H)⁺.
- 10

EJEMPLO 76



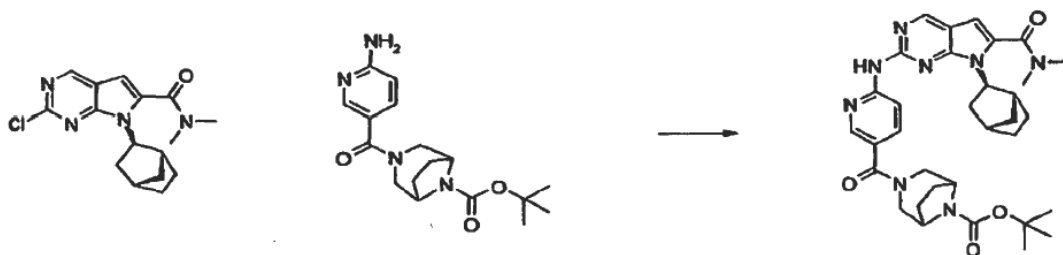
dimetilamida del ácido 7-(1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 15 Etapa 1



- 20 El racémico dimetilamida del ácido 7-exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico fue separado quiralmente por cromatografía de SFC, Chiralpak AD-H (Chiral Technologies), 21.2 x 250 mm, 5 mm, 10% metanol, 100 mbar CO_2 , flujo de 75 g/min, Sistema Thar SFC Prep-80, lo cual dio el enantiómero 1: dimetilamida del ácido 7-(1 R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (enantiómero 1 tiempo de retención 1.9 min), y el enantiómero 2: dimetilamida del ácido 7-(1S,2S,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (enantiómero 2 tiempo de retención 2.4 min)

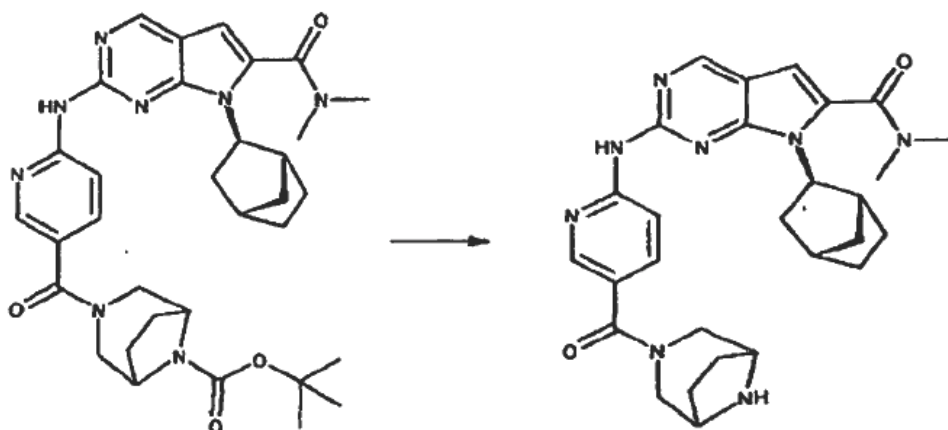
Etapa 2



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-((1R,2R,4S)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 1 7-(1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (90 mg, 0.28 mmol) con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (99 mg, 0.30 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-((1R,2R,4S)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y fue utilizado como tal sin caracterización adicional.

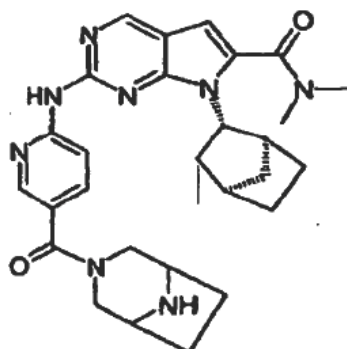
10 Etapa 3



Preparación de dimetilamida del ácido 7-(1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

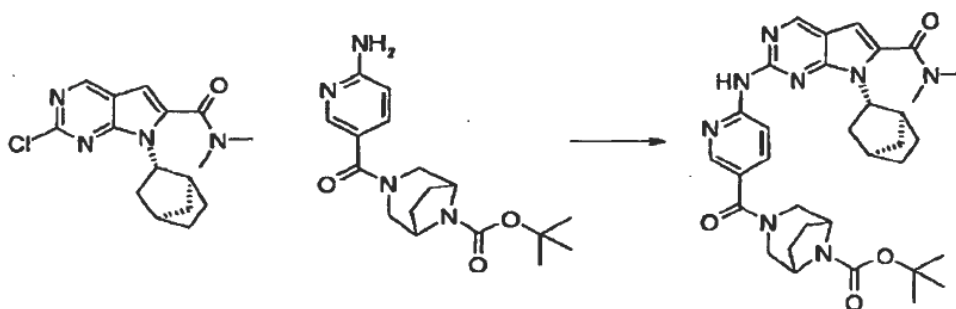
- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-((1R,2R,4S)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (15 mg) con un rendimiento global del 10%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.29 (d, J=6.6, 1 H), 7.89 (d, J=8.6, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.04 (s, 6 H), 2.86 (m, 3 H), 2.62 (m, 3 H), 2.37 (m, 1H), 1.85-2.0 (m, 5 H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 3 H). MS *m/z* 515.7 (MH⁺)

EJEMPLO 77



dimetilamida del ácido 7-(1S,2S,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1

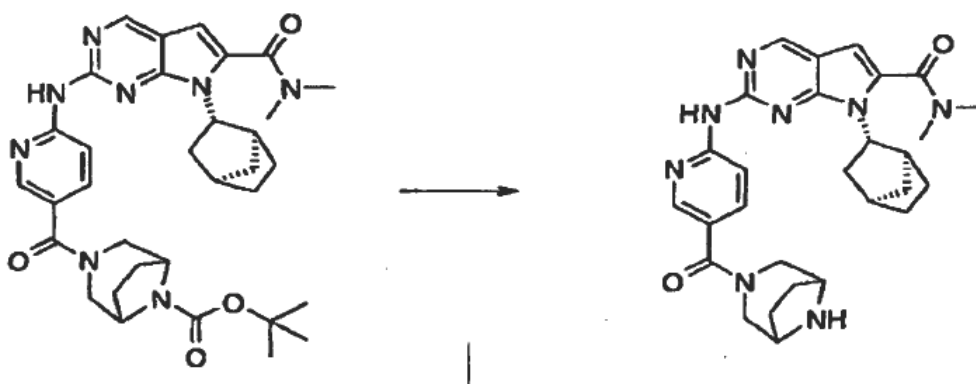


5

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-((1S,2S,4R)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C como en el ejemplo 76, dimetilamida del ácido 7-(1S,2S,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (90 mg, 0.28 mmol) se combinó con 3-(6-tert-butil éster del ácido Amino-piridin-3-carbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-((1S,2S,4R)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y fue usado como tal sin caracterización adicional.

Etapa 2

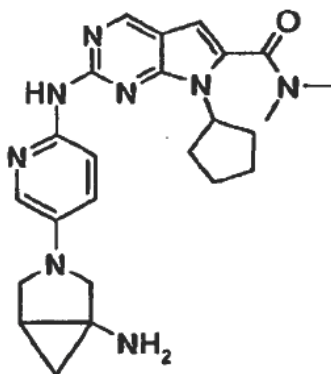


15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-(1S,2S,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Siguiendo el método 2 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-((1S,2S,4R)-7-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-carbonil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-(1S,2S,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-

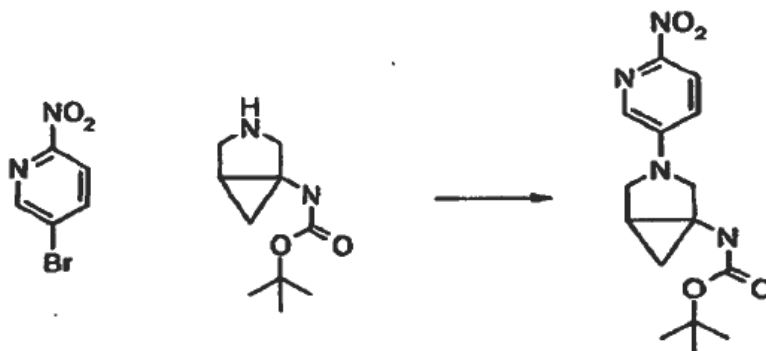
carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual después de purificación dio el compuesto del título (5 mg) con un rendimiento global del 3%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.94 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=8.6$, 1 H), 7.89 (d, $J=8.6$, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.04 (s, 6 H), 2.86 (m, 3 H), 2.62 (m, 3 H), 2.37 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 5 H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 3 H). MS m/z 514.8 (MH $^+$)

5 EJEMPLO 78



dimetilamida del ácido 2-[5-(1-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1



10

Preparación de tert-butil éster del ácido [3-(6-Nitro-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il]-carbámico

Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina (50 mg, 0.246 mmol), se combinó con 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ilcarbamato de tert-butilo (48.8 mg, 0.246 mmol), lo cual dio 75 mg de tert-butil éster del ácido [3-(6-Nitro-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il]-carbámico con un rendimiento del 95%. MS (ESI) m/e (M+H $^+$): 321.3

15

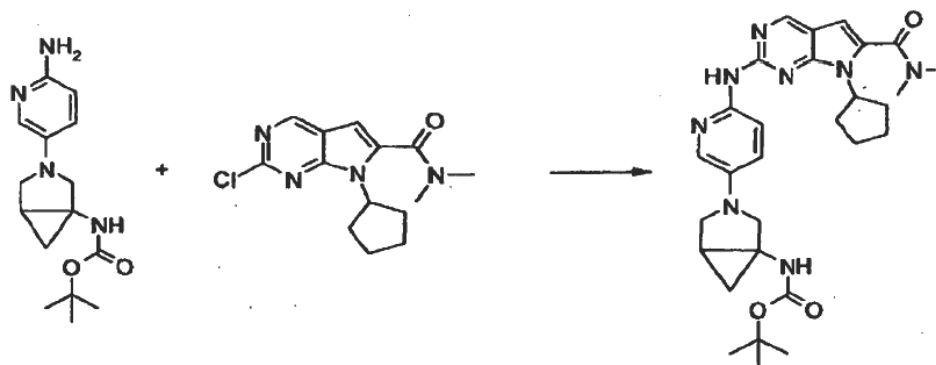
Etapa 2

Preparación de tert-butil éster del ácido [3-(6-Amino-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il]-carbámico

A una solución de tert-butil éster del ácido [3-(6-Nitro-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il]-carbámico (150 mg, 0.468 mmol) en $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1) se agregó Pd/C (24.92 mg, 0.234 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo globo de H_2 (H_2 /intercambio de vacío tres veces) a temperatura ambiente durante 4 h. LCMS mostró la conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita con DCM y se concentró para dar un precipitado negro. Este precipitado se diluyó en acetato de etilo seguido por filtración. El filtrado se evaporó para dar 120 mg de tert-butil éster del ácido [3-(6-Amino-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il]-carbámico con un rendimiento del 88%. MS (ESI) m/e (M+H $^+$): 291.1

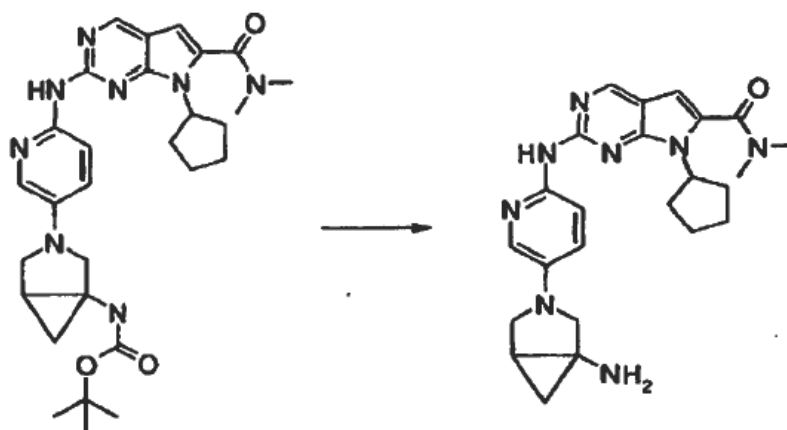
20

25 Etapa 3



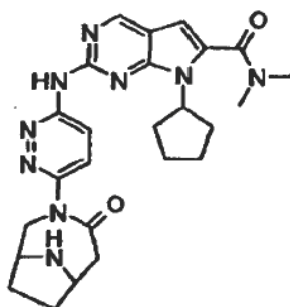
- 5 Preparación de tert-butil éster del ácido {3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]- 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico. Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, el tert-butil éster del ácido 3-(6-Aminopiridin- 3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico (120 mg, 0.413 mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2- Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (121 mg, 0.413 mmol) lo cual dio 200 mg de tert-butil éster del ácido {3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico con un rendimiento del 89%. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 547.0

Etapa 4



- 10
15 Preparación de dimetilamida del ácido 2-[5-(1-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico. Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido {3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il}-carbámico se convirtió en dimetilamida del ácido 2-[5-(1-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 20mg. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 447.5; ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.14 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 8.05 (1 H, d), 7.65 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.58 (1 H, s), 4.67 - 4.76 (1 H, quin.), 3.62 (1 H, d), 3.35 (5 H, s), 3.22 (1 H, d), 3.05 (6 H, d), 2.42 (2 H, br. s.), 1.96 - 1.99 (4 H, d), 1.63 (2 H, br. s.), 0.85 (1 H, m), 0.55 (1 H, m).

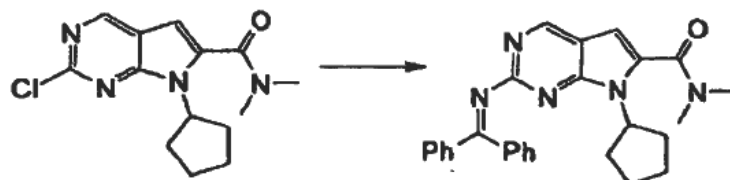
EJEMPLO 79



20

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

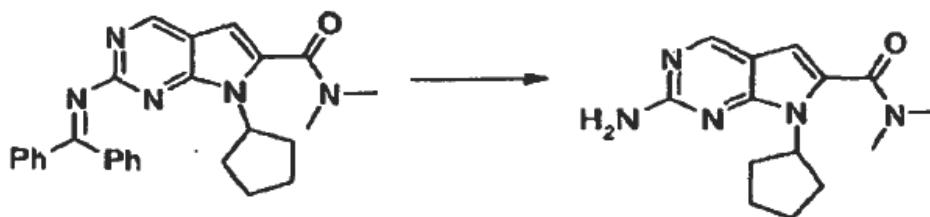
Etapa 1



5 Preparación de dimetilamida del ácido 2-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

A una suspensión de dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2.93 g, 10 mmol) en 50 mL de Dioxano se agregaron benzofenona imina (1.90 g, 10.5 mmol), Pd(OAc)₂ (0.11 g, 0.5 mmol), BINAP (0.31 g, 0.5 mmol) y Cs₂CO₃ (4.89 g, 15 mmol) y el matraz se purgó con N₂. Entonces, el tubo se selló y la mezcla se calentó durante 1 hora a 120 °C. Entonces la suspensión se adicionó con heptano y se filtró. El precipitado se extrajo con DCM y el extracto se purificó por cromatografía de columna de SiO₂ para dar dimetilamida del ácido 2-(benzhidriliteno-amino)- 7-(1-etil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (3.5 g, 8.0 mmol, 80% de rendimiento). MS m/z 438.5 (M+H)⁺.

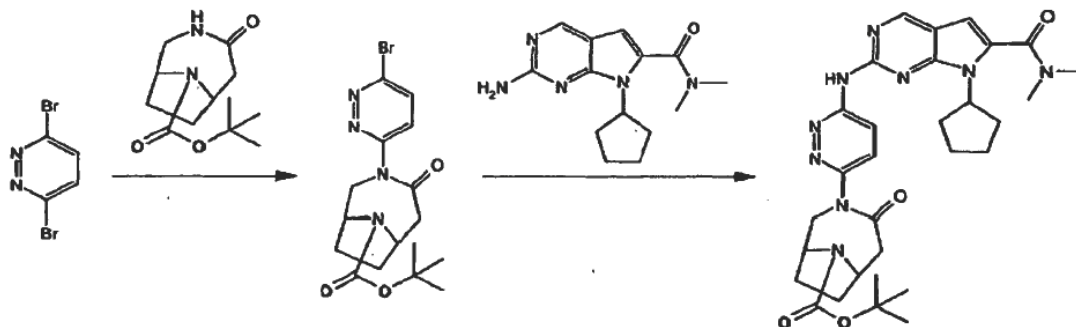
Etapa 2



15 Preparación de dimetilamida del ácido 2-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

A una solución de dimetilamida del ácido 2-(benzhidriliteni-amino)-7-(1-etil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (3.5 g, 8.0 mmol) en 26.7 mL THF se agregó HCl acuoso 2M (1.32 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta se agregaron 60 mL de heptano: EtOAc (4:1 v/v) y 60 mL de HCl acuoso 0.5 N y las capas se separaron. La capa acuosa ácida se basificó hasta pH 10 con solución acuosa de NaOH al 25% y se extrajo de nuevo con EtOAc. El extracto de la capa orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de SiO₂ (0-20% MeOH en EtOAc) para dar dimetilamida del ácido 2-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (1.68 g, 6.15 mmol, 77% de rendimiento). MS m/z 274.4 (M+H)⁺.

Etapa 3

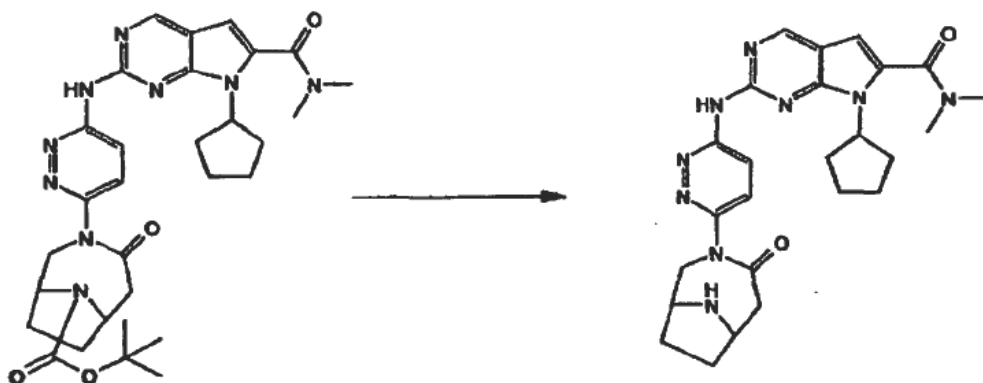


25 Síntesis de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico

5 A una suspensión de 3,6-dibromo-piridazina (400 mg, 1.68 mmol) en 8 mL de Tolueno en un tubo de presión seco se agregaron tert-butil éster del ácido 4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1] nonano-9-carboxílico (323 mg, 1.345 mmol), Pd₂(dba)₃ (154 mg, 0,168 mmol), xantphos (195 mg, 0.336 mmol) y NaOt-Bu (242 mg, 2.52 mmol) y la suspensión se burbujeó con N₂ durante 3 min. Luego el tubo se selló y la mezcla se calentó durante 3 horas a 100 °C. Luego el

10 sello se abrió y la mezcla se adicionó con más de Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0.045 mmol), xantphos (52 mg, 0.091 mmol), NaOt-Bu (65 mg, 0.680 mmol) y dimetilamida del ácido 2-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (124 mg, 0.453 mmol). La mezcla se calentó de nuevo a 100°C durante 16 h y la suspensión se filtró a través de un tapón de celita y se lavó con 10% de MeOH en DCM. Los filtrados colectivos se combinaron y se purificaron mediante dos columnas de SiO₂ consecutivas para dar tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridazin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (66 mg, 0.112 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS m/z 590.6 (M+H)⁺.

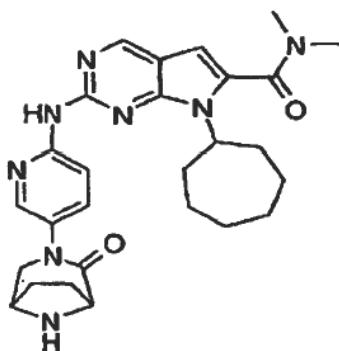
Etapa 4



15 Preparación de Síntesis de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il) piridazin-3-ilamino]- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. Siguiendo el método 1 de desprotección, el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclopentil-6- dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1] nonano-9-carboxílico (60 mg, 0.10 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[6-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non- 3-il)piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (9 mg, 0.018 mmol) con un rendimiento del 18%. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 8.63 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 8.44 (br. s., 1 H), 7.68 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 4.36 (dd, *J*=152, 6.6 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J*=15.2 Hz, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 3.02 (s, 6 H), 2.87 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 1.98 (m, 5 H), 1.78 (m, 3 H), 1.65 (m, 2 H); MS m/z 490.5 (M+H)⁺: HRMS: *m/z* (M+H) calculado para C₂₅H₃₁N₉O₂: 490.2679, encontrado: 490.2693.

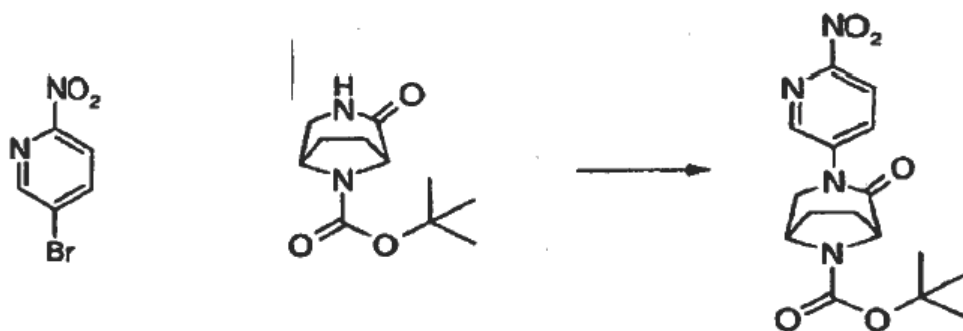
20

EJEMPLO 80



25 dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

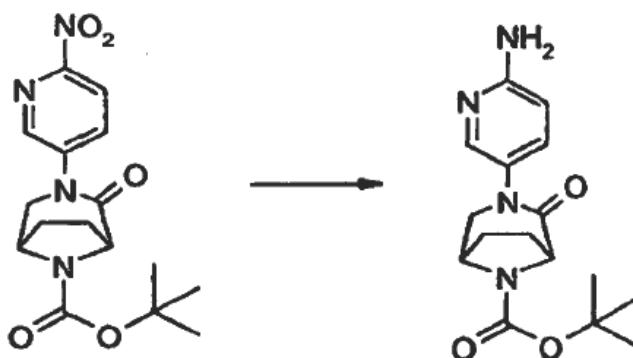
Etapa1



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina (110 mg, 0.542), se combinó con tert-butil éster del ácido 2- Oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (135 mg, 0.596 mg), lo cual después de purificación por cromatografía en sílica gel dio tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (290 mg, 81%). MS m/z 349.0 (MH⁺), y se usó directamente como tal sin caracterización adicional.

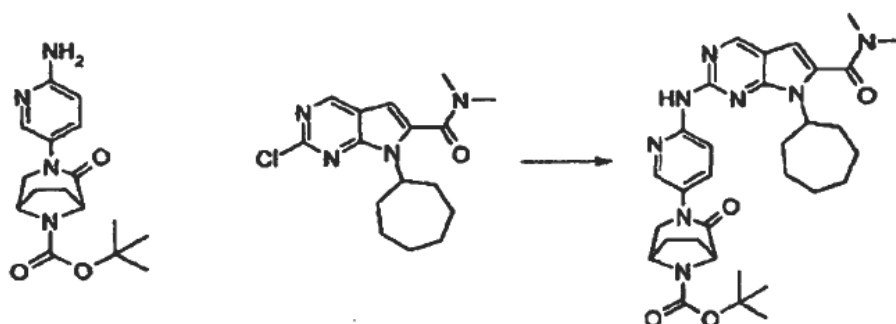
Etapa 2



- 10 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8- carboxílico (290 mg, 0.83 mmol) en metanol (10 mL) con nitrógeno, se agregó entonces 10% de paladio sobre carbón (200 mg, exceso). Purgado con hidrógeno y se dejó agitar bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Purgado con nitrógeno y se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando con metanol. Concentrado *in vacuo* lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6-Aminopiridin- 3-il)-2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (146 mg, 60%). Usado sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J*=9.1, 2.6 Hz 1 H), 6.43 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 6.01 (s, 2 H), 4.38 (br. s, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 2.17-2.07 (m, 2 H), 2.02-1.95 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), MS m/z 319.5 (MH⁺).

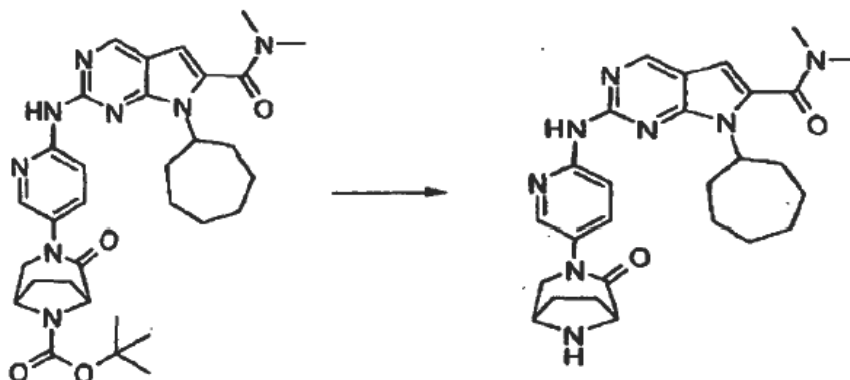
Etapa 3



20

- 5 Preparación de tert-butil éster de dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, se combinó tert-butil éster del ácido 3-(6-Aminopiridin-3-il)-2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (146 mg, 0.46 mmol), dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-cicloheptil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (134mg, 0.42 mmol), lo cual después de manipulación dio tert-butil éster de dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y se usó directamente sin caracterización adicional.

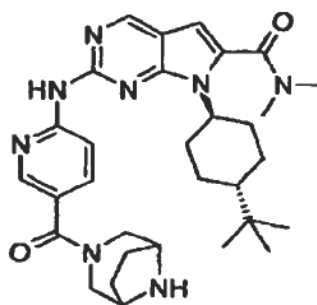
Etapa 4



- 10 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

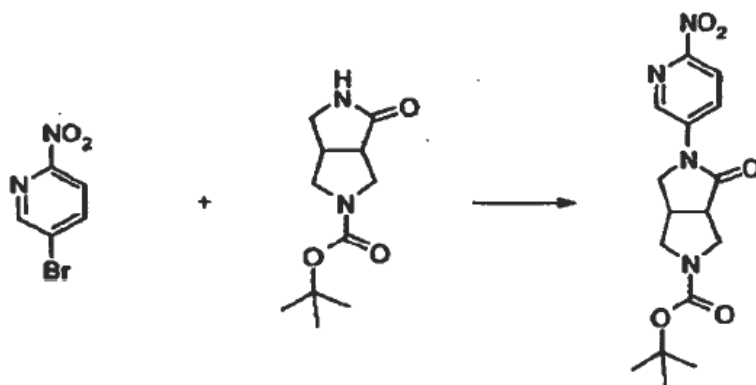
- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, tert-butil éster de dimetilamida del ácido 7-cicloheptil-2-[5-(2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2-oxo-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg) con un rendimiento del 48%. MS m/z 503.6 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.46 (d, *J*=91 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=2.5 Hz 1 H), 7.70 (dd, *J*=9.1, 2.5 Hz 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 3.76-3.70 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H) 2.54 (m, 3 H), 2.01-1.75 (m, 8 H), 1.74-1.58 (m, 4 H), 1.5-1.43 (m, 2 H).

EJEMPLO 81



- 20 dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1



Preparación de 5-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1 H)-carboxilato de Cis-tert-butilo.

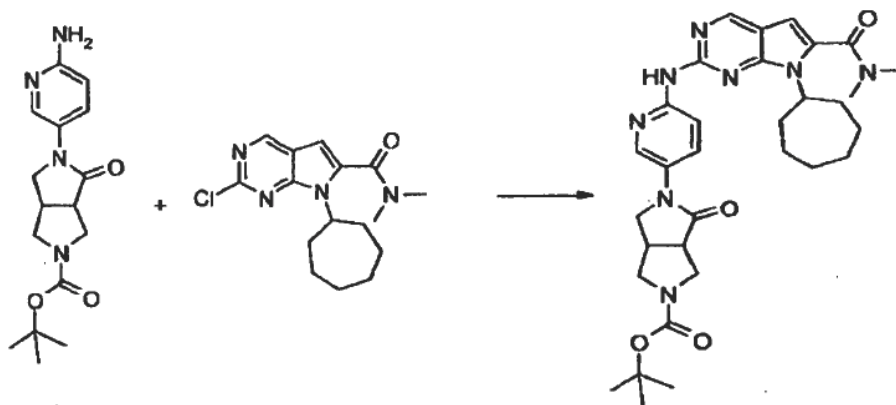
5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina (4.71 g, 23.2 mmol, 1.05 eq) se combinó con 4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo (5 g, 22.1 mmol, 1.0 eq), lo que después de purificación en sílica gel dio 5-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo (6.3 g) con un rendimiento del 81%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (m, 2 H), 8.34 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 4.20 (dd, *J*₁ = 9.85 Hz, *J*₂ = 6.82 Hz, 1 H), 4.02-3.85 (m, 2 H), 3.80 (d, *J* = 10.11 Hz, 1H), 3.68 (m, 1 H), 1.52-1.43 (m, 3 H).

Etapa 2

10 Preparación de 5-(6-aminopiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1 H)-carboxilato de cis-tert-butilo.

15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 5-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo (1.05 g, 3.01 mmol.) se redujo a 5-(6-aminopiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo (1.0 g) con un rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.95 (br s, 1 H), 6.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.58 (br s, 2H), 4.04 (dd, *J*₁ = 10.11 Hz, *J*₂ = 6.57 Hz, 1 H), 3.93 (dd, *J*₁ = 11.62 Hz, *J*₂ = 2.02 Hz, 1 H) 3.86 (t, 1 H), 3.69-3.55 (m, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H); MS *m/z* 319.4 (M+H)⁺.

Etapa 3



20 Preparación de 5-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo.

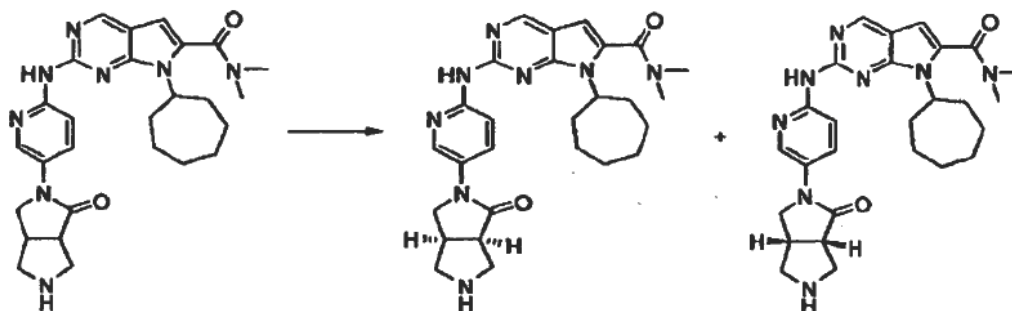
25 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50.4 mg, 0.157 mmol) se combinó con 5-(6-aminopiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo (50 mg, 0.157 mmol, 1.0 eq), dio después de cromatografía en sílica gel, 5-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo (90 mg) con un rendimiento del 94%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.13 (dd, *J*₁ = 9.85 Hz, *J*₂ = 6.82 Hz, 1 H), 3.97 (d, *J* = 10.61 Hz, 1 H), 3.89 (t, *J* = 9.85 Hz, 1 H), 3.62-3.76 (m, 2 H), 3.06-3.40 (m, 9 H), 2.65 (q, *J* = 10.95 Hz, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.74 (m, 4 H), 1.60 (m, 2 H), 1.49 (m, 9 H). MS *m/z* 603.6 (M+H)⁺.

Etapa 4

Preparación de 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

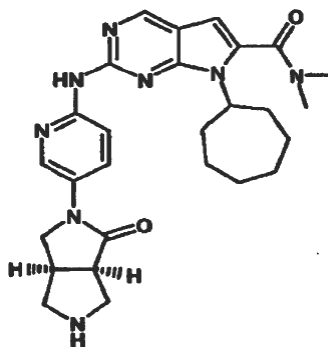
- 5 Siguiendo el método 2 de desprotección, 7-Cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se obtuvo después de purificación (64 mg) con un rendimiento del 85%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J_1=9.09$, $J_2=3.03$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.63 (dd, $J_1=9.60$, $J_2=3.03$ Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.31 - 3.12 (m, 8 H), 3.11 - 2.92 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.81-1.67 (m, 5 H), 1.59 (m, 2H); HRMS m/z 503.2889 (M+H) $^+$.

10 Etapa 5



- 7-Cicloheptil-N, N-dimetil-2-(5-(cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (56 mg), un compuesto racémico cis se separó por columna quiral CHIRALPAK® AS-H. La fase Móvil de separación fue 30% de MeOH con 0,2% de DEA. Se recogieron dos picos. El enantiómero de movimiento más rápido se recolectó como enantiómero-1 (23 mg, 38% de rendimiento) y el enantiómero de movimiento más lento como enantiómero-2 (25 mg, 43% de rendimiento).

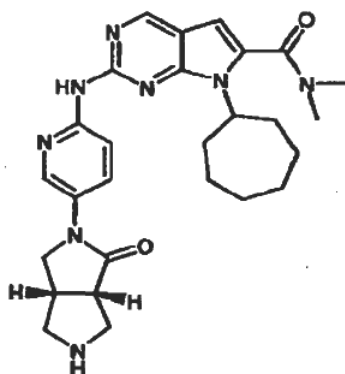
EJEMPLO 82



- 20 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,6aR)-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(-1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida. Enantiómero-1

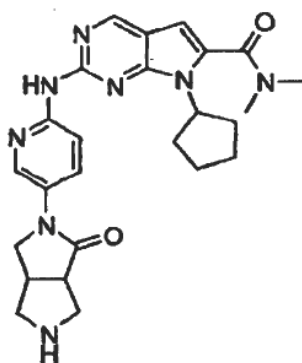
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J_1=9.35$, $J_2=2.78$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.63 (dd, $J_1=9.85$, $J_2=2.78$ Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.31-3.12 (m, 8 H), 3.11- 2.94 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.81- 1.67 (m, 5 H), 1.59 (m, 2H); HRMS m/z 503.2882 (M+H) $^+$.

25 EJEMPLO 83



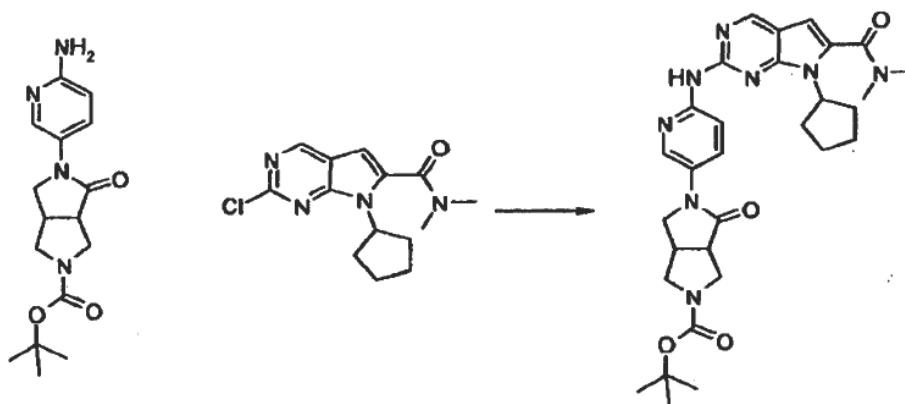
- 5 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida. Enantiómero-2 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm 8.73 (s, 1 H), 8.62 (d, *J* = 9.09Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J*₁ = 8.84, *J*₂ = 2.78 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.63 (dd, *J*₁ = 9.85, *J*₂ = 2.78 Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.31 - 3.12 (m, 8 H), 3.11 - 2.94 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.81-1.67 (m, 5 H), 1.59 (m, 2H); HRMS *m/z* 503.2890 (M+H)⁺.

EJEMPLO 84



- 10 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1

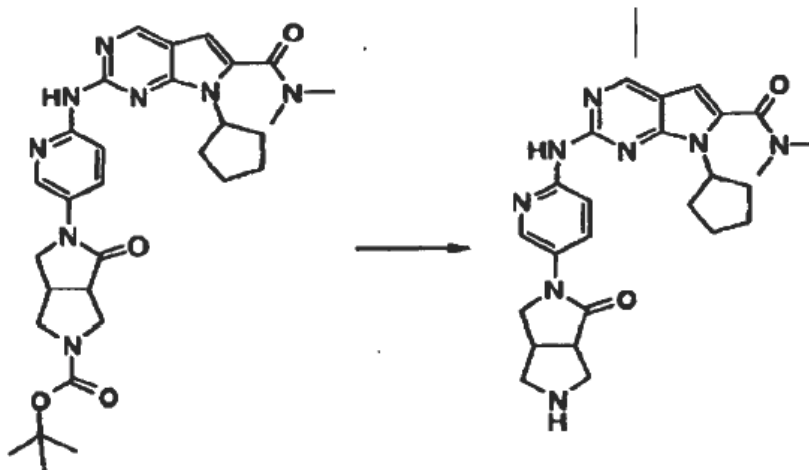


7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y 5-(6-aminopiridin-3-il)-4-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de cis-tert-butilo se combinaron para dar después de purificación cis-tert-butil-5-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-

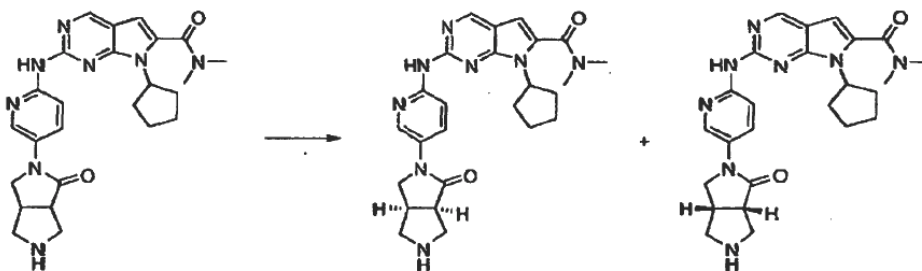
5 pirrolo[2,3-dipirimidin-2-ilamino]piridin-3-il)-4-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (82 mg) con un rendimiento del 89%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.52 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 4.11 (dd, *J*₁ = 10.11 Hz, *J*₂ = 6.57 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J* = 11.62 Hz, 1 H), 3.88 (t, *J* = 9.60 Hz, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 3.14 (m, 7 H), 2.58 (m, 2 H), 2.08 (m, 4 H), 1.74 (m, 2 H), 1.48 (m, 9 H). LCMS *m/z* 575.6 (M+H)⁺.

Etapa 2



10 Siguiendo el método 2 de desprotección, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (61 mg) se obtuvo con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J*₁ = 9.09, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.62 (dd, *J*₁ = 10.11, *J*₂ = 3.03 Hz, 1 H), 3.53 (dd, *J*₁ = 11.12, *J*₂ = 2.02 Hz, 1 H), 3.29 - 3.13 (m, 8 H), 3.08 - 2.98 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.08 (m, 5 H), 1.75 (m, 2H) HRMS *m/z* 475.2591 (M+H)⁺.

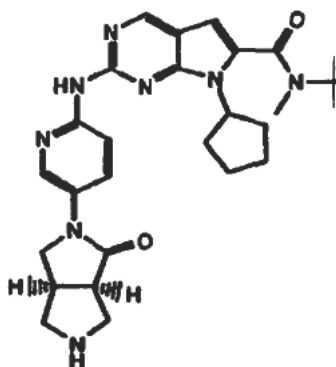
Etapa 3



15 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-cis-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (52 mg), se separó por columna quiral CHIRALPAK® AS-H. La fase Móvil de separación fue 35% de MeOH con 0.2% de DEA. Se recolectaron dos picos. El enantiómero de movimiento más rápido se recolectó como enantiómero-1 (15 mg, 29% de rendimiento) y el enantiómero de movimiento más lento como enantiómero-2 (18 mg, 34% de rendimiento).

20

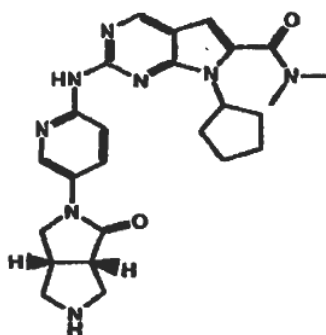
EJEMPLO 85



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,6aR)-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida. Enantiómero-1

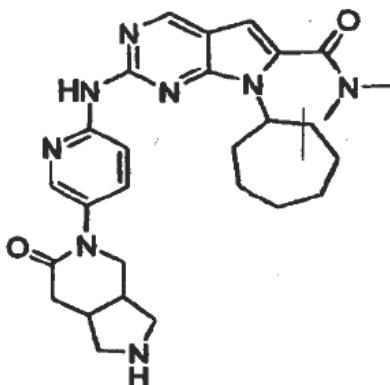
- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.51 (d, $J = 9.09$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J = 2.53$ Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J = 9.09$, 3.03 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.64 (dd, $J_1 = 9.85$, $J_2 = 2.78$ Hz, 1 H), 3.55 (d, $J = 11.12$, 1 H), 3.29 - 3.13 (m, 8 H), 3.08 - 2.98 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.09 (m, 5 H), 1.75 (m, 2H) HRMS m/z 475.2568 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 86



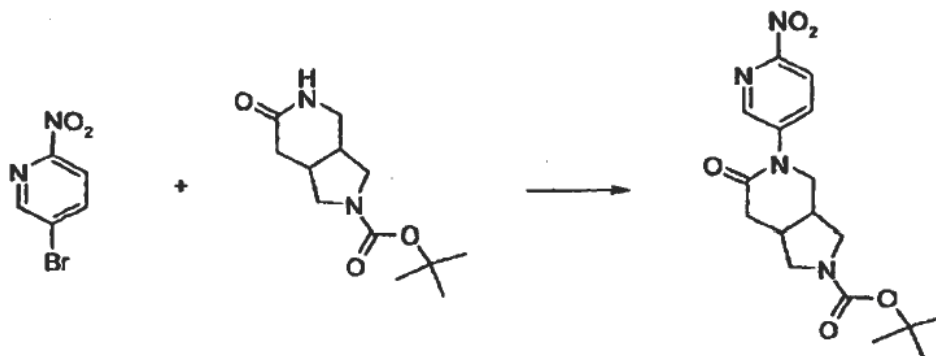
- 10 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-1-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)- 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida. Enantiómero-2 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.51 (d, $J = 9.09$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J = 2.53$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J_1 = 9.09$, $J_2 = 2.53$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.62 (dd, $J = 9.85$, 2.78 Hz, 1 H), 3.53 (d, $J = 11.62$, 1 H), 3.29 - 3.13 (m, 8 H), 3.08 - 2.98 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.09 (m, 5 H), 1.75 (m, 2H) HRMS m/z 475.2573 (M+H) $^+$.

15 EJEMPLO 87



5-(6-(7-cicloheptil-6-(dimetilcarbamoi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-6-oxohexahidro- 1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo

Etapa 1



5-(6-nitropiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de Cis-tert-butilo

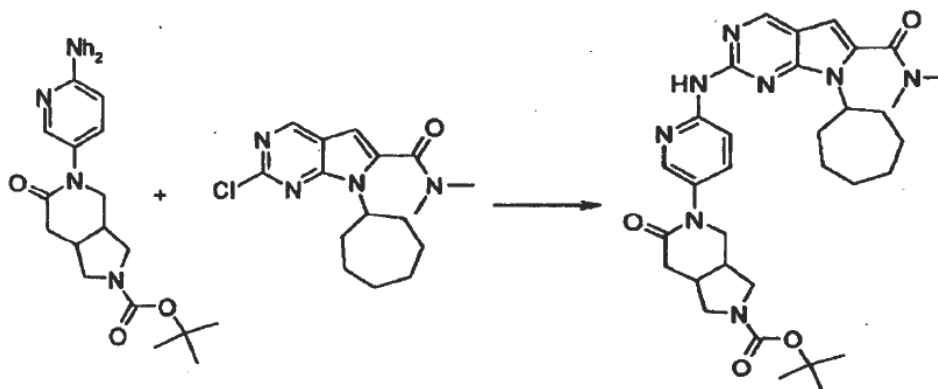
- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina y 6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo se combinaron y dieron después de purificación 5-(6-nitropiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo (1.0 g) con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J*₁ = 8.84, *J*₂ = 2.27 Hz, 1 H), 4.18-3.61 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.85 (m, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H) LCMS *m/z* 362.8 (M+H)⁺.

Etapa 2

- 10 Preparación de 5-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo.

Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, se obtuvo 5-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo (300 mg) con un rendimiento del 96%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J*₁ = 9.09, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 4.92 (br s, 2 H), 3.83-3.00 (m, 6 H), 2.91-2.66 (m, 3 H), 2.48 (dd, *J*₁ = 16.42, *J*₂ = 5.81 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 332.8 (M+H)⁺.

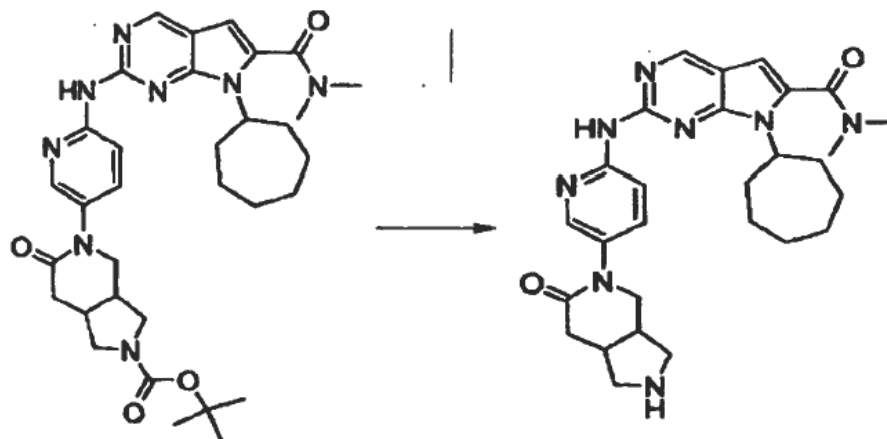
- 15 Etapa 3



Preparación de 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

- 20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y 5-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo se combinaron y dieron después de purificación 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (85 mg) con un rendimiento del 86%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 1 H), 8.66 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.48 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*₁ = 9.09 Hz, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.84 (dd, *J*₁ = 13.14 Hz, *J*₂ = 5.56 Hz, 1 H), 3.70 (m, 3 H), 3.31 (m, 2 H), 3.17 (s, 6 H), 2.82 (m, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.51 (dd, *J*₁ = 16.42 Hz, *J*₂ = 5.81 Hz, 1 H), 2.01 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 1.73 (m, 4 H), 1.58 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H). LCMS *m/z* 617.7 (M+H)⁺.

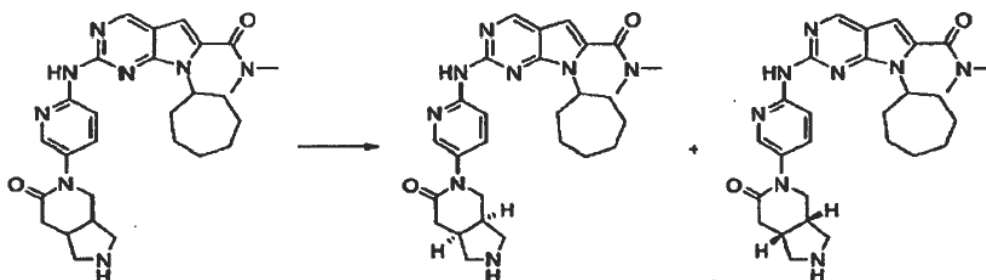
Etapa 4



Preparación de 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

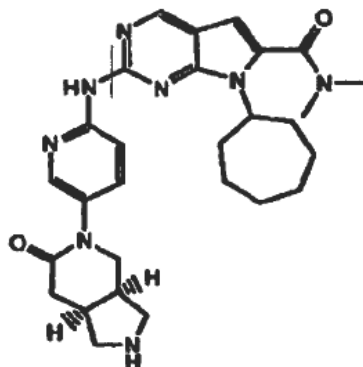
- 5 Siguiendo el método 2 de desprotección, 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (64 mg) se obtuvo con un rendimiento del 89%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.64 (d, $J = 9.09$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 2.53$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.68 (dd, $J_1 = 8.84$, $J_2 = 2.78$ Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 3.88 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 4.04$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 5.05$ Hz, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 3.18 (s, 6H), 2.84-2.50 (m, 7 H), 2.02 (m, 2 H), 1.93-1.66 (m, 7 H), 1.58 (m, 2 H). HRMS m/z 517.3062 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Etapa 5



- 15 7-Cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (56 mg), un compuesto racémico cis fue separado por columna quiral CHIRALPAK® AD-H. La fase Móvil de separación fue 35% de MeOH con 0.2% de DEA. Se recolectaron dos picos. El enantiómero de movimiento más rápido se recolectó como enantiómero-1 (16 mg, 28% de rendimiento) y el enantiómero de movimiento más lento se recolectó como enantiómero-2 (16 mg, 28% de rendimiento). Las configuraciones estereo absolutas no se determinaron.

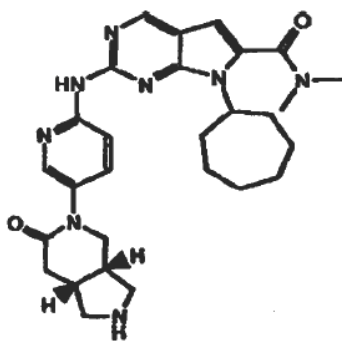
EJEMPLO 88



7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida. Enantiómero-1

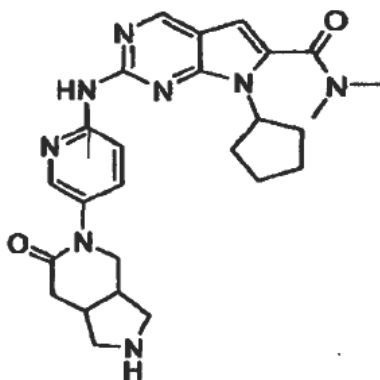
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 1 H), 8.66 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.29 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.68 (dd, *J*₁ = 8.84, *J*₂ = 2.78 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 3.90 (dd, *J*₁ = 12.63, *J*₂ = 4.04 Hz, 1 H), 3.71 (dd, *J*₁ = 13.14, *J*₂ = 4.55 Hz, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.19 (s, 6H), 2.94-2.57 (m, 7 H), 2.02 (m, 2 H), 1.96-1.65 (m, 7 H), 1.58 (m, 2 H). HRMS *m/z* 517.3051 (M+H)⁺.

EJEMPLO 89



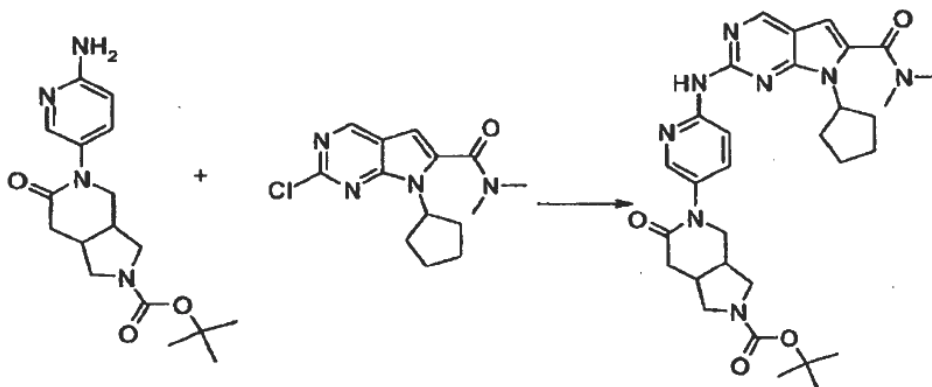
10 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida. Enantiómero-2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.63 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.25 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*₁ = 9.09, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.87 (dd, *J*₁ = 13.39, *J*₂ = 4.29 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J*₁ = 13.14, *J*₂ = 5.56 Hz, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.17 (s, 6H), 2.87-2.50 (m, 7 H), 2.04 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.73 (m, 3 H), 1.58 (m, 2 H). HRMS *m/z* 517.3044 (M+H)⁺.

EJEMPLO 90



15

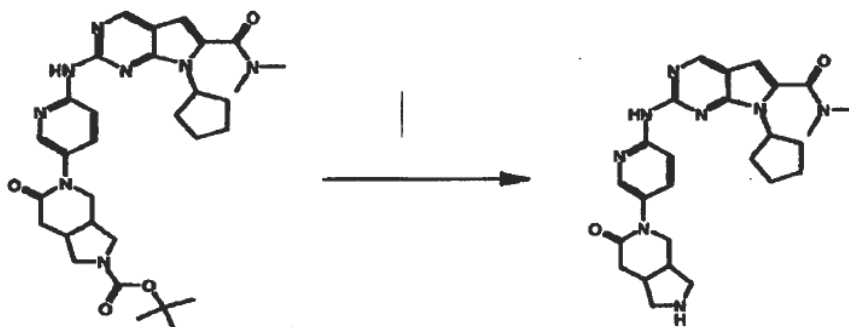
Etapa 1



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

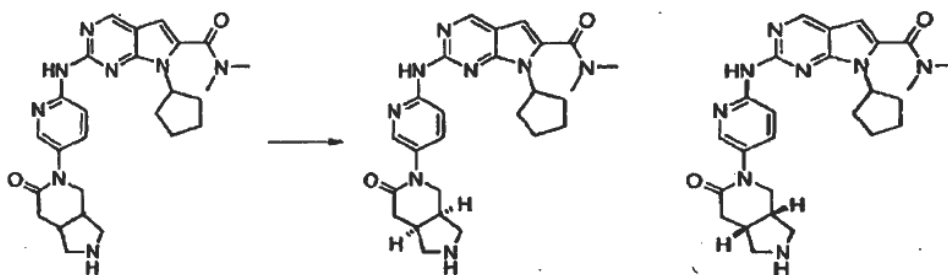
5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y 5-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo se combinaron y dieron después de purificación 5-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-6-oxohexahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de cis-tert-butilo (81 mg) con un rendimiento del 86%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*₁ = 9.09 Hz, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.84 (dd, *J*₁ = 13.14 Hz, *J*₂ = 5.56 Hz, 1 H), 3.78-3.63 (m, 3 H), 3.49-3.21 (m, 2 H), 3.16 (s, 6 H), 2.79 (m, 3 H), 2.55 (m, 3 H), 2.07 (m, 4 H), 1.72 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H). LCMS *m/z* 589.6 (M+H)⁺.

Etapa 2



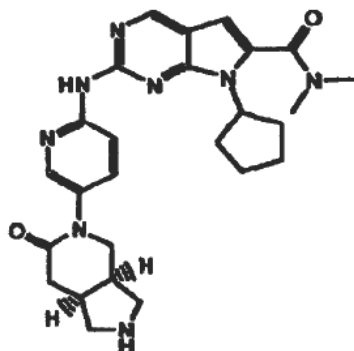
15 Siguiendo el método 2 de desprotección, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (64 mg) se obtuvo con un rendimiento del 86%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.52 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.66 (dd, *J*₁ = 8.84 Hz, *J*₂ = 2.78 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.87 (dd, *J*₁ = 12.88 Hz, *J*₂ = 4.29 Hz, 1 H), 3.63 (dd, *J*₁ = 12.88 Hz, *J*₂ = 5.31 Hz, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.17 (m, 6 H), 2.87-2.49 (m, 7 H), 2.07 (m, 5 H), 1.73 (m, 2 H); HRMS *m/z* 489.2727 (M+H)⁺.

Etapa 3



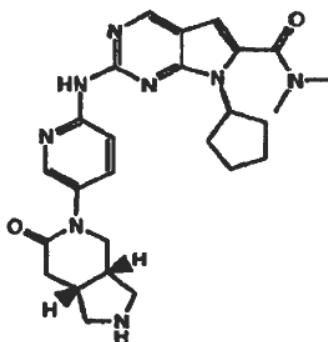
20 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (56 mg), un compuesto racémico cis fue separado quiralmente por columna quiral CHIRALPAK® AD-H. La fase Móvil de separación fue 40% de IPA con 0.2% de DEA. Se recolectaron dos picos. El enantiómero de movimiento más rápido se recolectó como enantiómero-1 (16 mg, 28% de rendimiento) y el enantiómero de movimiento más lento fue como enantiómero-2 (17 mg, 30% de rendimiento). Las configuraciones estereo absolutas no se determinaron.

EJEMPLO 91



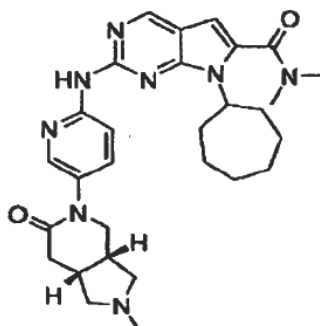
5 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.53 (d, $J = 9.09$ Hz, 1 H), 8.27 (m, 2 H), 7.66 (dd, $J_1 = 9.09$ Hz, $J_2 = 2.53$ Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.88 (d, $J = 13.64$ Hz, 1 H), 3.66 (dd, $J_1 = 13.14$ Hz, $J_2 = 5.05$ Hz, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.17 (m, 6 H), 2.91-2.53 (m, 7 H), 2.07 (m, 5 H), 1.73 (m, 2 H); HRMS m/z 489.2726 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 92



10 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.52 (d, $J = 9.09$ Hz, 1 H), 8.24 (m, 2 H), 7.66 (dd, $J_1 = 9.09$ Hz, $J_2 = 2.53$ Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.88 (dd, $J_1 = 13.14$ Hz, $J_2 = 4.55$ Hz, 1 H), 3.65 (dd, $J_1 = 13.39$ Hz, $J_2 = 4.80$ Hz, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.17 (m, 6 H), 2.89-2.52 (m, 7 H), 2.07 (m, 5 H), 1.74 (m, 2 H); HRMS m/z 489.2726 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 93

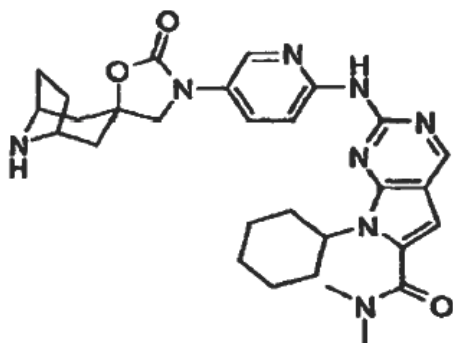


15 Preparación de 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,7aR)-2-metil-6-oxotetrahydro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

20 A una solución de 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,7aR)-6-oxotetrahydro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (del ejemplo 89, enantiómero-2) (66 mg, 0.128 mmol, 1 eq) en THF (2.0 mL) se agregó solución acuosa de formaldehído al 37% (0.048 mL, 0.639 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregaron 3 equivalentes de triacetoxihidrobórato de sodio sólido (81 mg, 0.383 mmol, en la mezcla. La reacción se agitó durante 10 minutos más y se detuvo con una

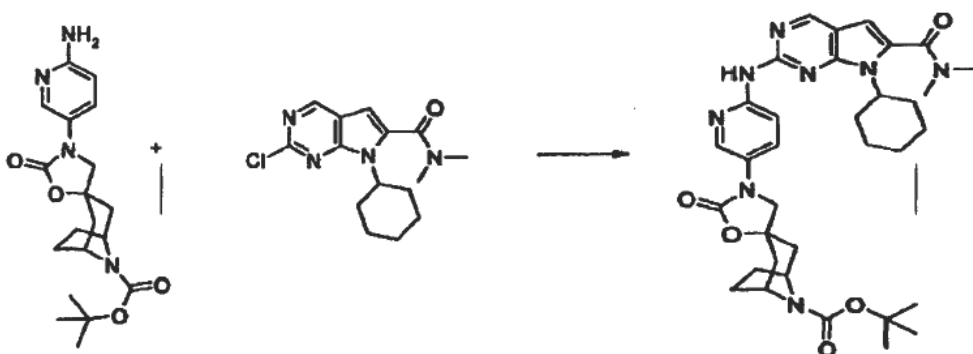
gota de TFA y naturalizada con amoníaco en metanol. El residuo se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía de columna (NH₃/MeOH/ CH₂Cl₂) para proveer 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,7aR)-2-metil-6-oxotetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (67 mg) con un rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.63 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*₁ = 9.09, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.73 (s, 3 H), 4.52 (m, 1 H), 3.83 (dd, *J*₁ = 13.14, *J*₂ = 4.04 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*₁ = 13.14, *J*₂ = 4.04 Hz, 1 H), 3.17 (s, 6H), 2.91-2.51 (m, 7 H), 2.36 (m, 4 H), 2.01 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 1.79-1.51 (m, 5 H); HRMS *m/z* 531.3219 (M+H)⁺.

EJEMPLO 94



- 10 7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Etapas 1



- 15 Preparación de 3'-(6-(7-ciclohexil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-tert-butilo.

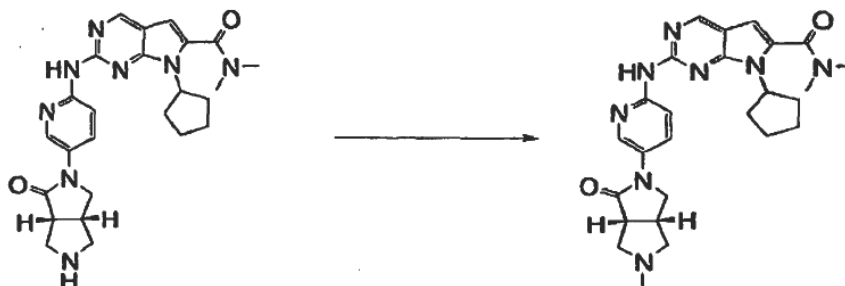
20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, (1R,3r,5S)-3'-(6-aminopiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona (0.350g, 0.935mmol, 1.0eq) se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.287g, 0.935mmol, 1.0eq) lo cual dio 3'-(6-(7-ciclohexil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-tert-butilo (0.454g) con un rendimiento del 75%. ¹H RMN(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.26 - 1.45 (m, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.81 (d, *J* = 11.62 Hz, 1 H) 1.87 - 2.05 (m, 7 H) 2.05 - 2.22 (m, 4 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.52 - 2.73 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 3.72 (s, 2 H) 4.22 - 4.47 (m, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 8.06 (dd, *J* = 9.35, 2.78 Hz, 1 H) 8.32 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.60 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H). MS *m/z* 645.7 (M+H)⁺

25 Etapas 2:

Preparación de 7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

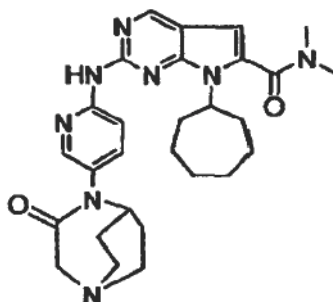
30 Siguiendo el método 1 de desprotección, 3'-(6-(7-ciclohexil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-tert-butilo (0.450g, 0.713mmol) se convirtió en 7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-

- 5 3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (0.286g, 0.517mmol) con un rendimiento del 73%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 - 1.51 (m, 3 H) 1.62 (br. s., 1 H) 1.71 - 1.87 (m, 3 H) 1.87 - 1.99 (m, 5 H) 2.01 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 2.20 (d, *J*=14.05 Hz, 2 H) 2.25 - 2.37 (m, 2 H) 2.52 - 2.71 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 3.65 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 2 H) 4.27 - 4.43 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.10 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.22 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H); HRMS calculado para *m/z* = 545.2994 y *m/z* encontrado = 545.2989 (M+H)

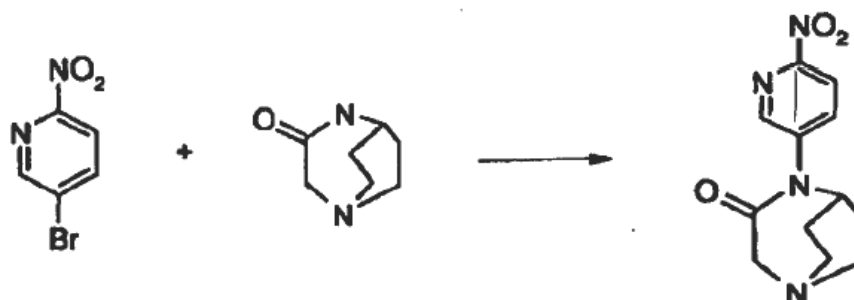
EJEMPLO 95

- 10 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-5-metil-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Seguendo el método 1 general de alquilación reductora, se preparó 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3as,6ar)-5-metil-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

EJEMPLO 96

- 15 Etapa 1



4-(6-nitropiridin-3-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina y 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona se combinaron y dieron 4-(6-nitropiridin-3-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona (418 mg) con un rendimiento del 64%.

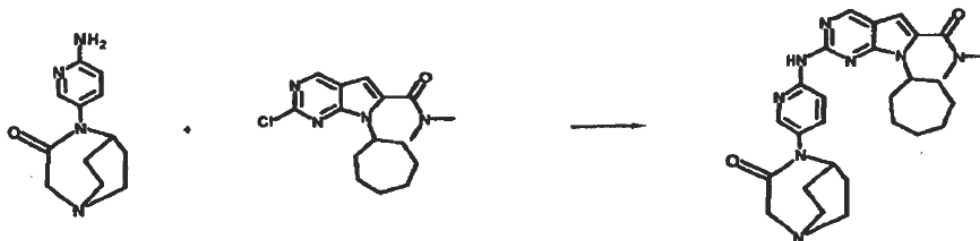
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 7.94 (dd, *J*₁ = 8.59, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), .4.00-3.93 (m, 3 H), 3.19 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H), 2.13 (m, 2 H); LCMS *m/z* 263.4 (M+H)⁺.

Etapa 2



- 5 4-(6-aminopiridin-3-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona. Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, se obtuvo 4-(6-aminopiridin-3-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona, (322 mg) con un rendimiento del 88%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.73 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J*₁ = 8.84, *J*₂ = 2.78 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 5.98 (br s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.05 (d, *J* = 7.33 Hz, 4 H) 2.25 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H) LCMS *m/z* 233.4 (M+H)⁺.

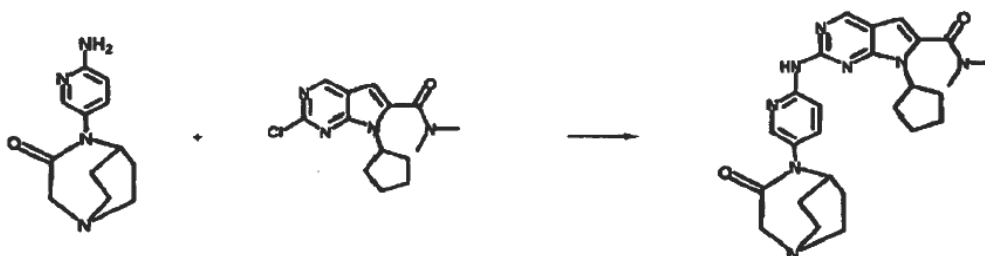
Etapa 3



- 10 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(3-oxo-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 4-(6-aminopiridin-3-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona se combinó con 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y dieron 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(3-oxo-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida, 99 mg con un rendimiento del 86%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.55 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.55 (dd, *J*₁ = 9.09 Hz, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.19 (m, 10 H), 2.59 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.07 (m, 6 H), 1.74 (m, 2 H); HRMS *m/z* 489.2740 (M+H)⁺.

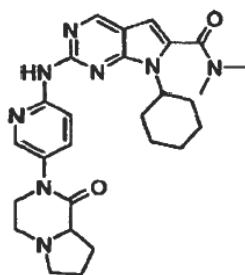
EJEMPLO 97



- 20 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(3-oxo-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

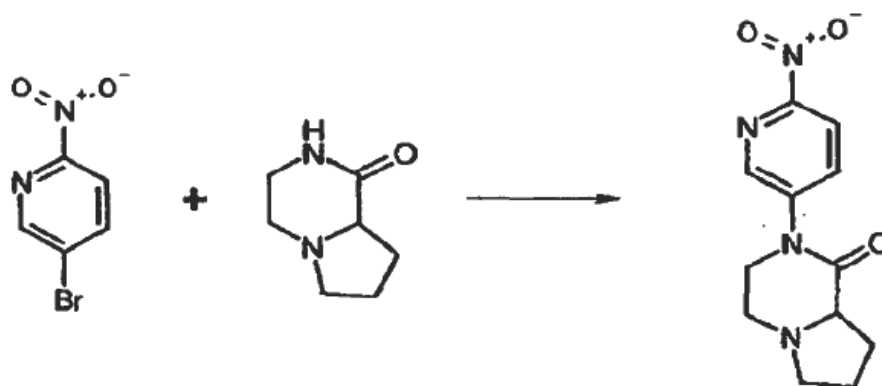
- 25 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-chloro-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se combinó con 4-(6-aminopiridin-3-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona y dieron 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(3-oxo-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (103 mg) con un rendimiento del 77%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.66 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.55 (dd, *J*₁ = 9.09 Hz, *J*₂ = 2.53 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 3.21 (m, 10 H), 2.64 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.14-1.54 (m, 12 H); HRMS *m/z* 517.3049 (M+H)⁺.

EJEMPLO 98



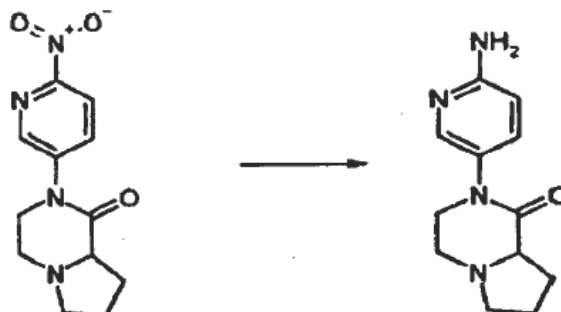
dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5 Etapa 1:



10 Preparación de 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona. Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona (0.202g, 1.44mmol), se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (0.293g, 1.44mmol, 1.0eq) lo cual dio 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona como un sólido de color bronce (0.170g, 0.616mmol) con un rendimiento del 43%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.79 - 2.19 (m, 1 H) 2.31 (br. s., 1 H) 2.77 (br. s., 1 H) 2.98 - 3.16 (m, 1 H) 3.26 (dt, J=12.05, 4.52 Hz, 1 H) 3.47 (br. s., 1 H) 3.80 (br. s., 1 H) 3.95 - 4.23 (m, 1 H) 8.15 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.51 Hz, 1 H). MS m/z 263.1 (M+H)⁺.

Etapa 2:



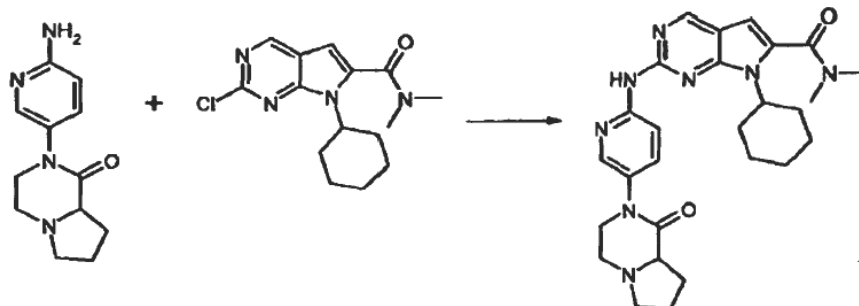
15

2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona

20 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona (0.170g, 0.648mmol) se convirtió en 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona y se aisló como un sólido de color amarillo (0.126g, 0.542) con un rendimiento del 84%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.78 - 2.11 (m, 1 H) 2.16 - 2.35 (m, 1 H) 2.80 (ddd, J=10.04, 8.03, 6.02 Hz, 1 H) 2.97 - 3.11 (m, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 1 H) 3.42 -

3.52 (m, 1 H) 3.59 (ddd, $J=12.42, 4.39, 4.27$ Hz, 1 H) 3.85 (ddd, $J=12.55, 8.53, 4.52$ Hz, 1 H) 6.60 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=9.03, 2.51$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) MS m/z 233.2 (M+H)⁺.

Eta3:

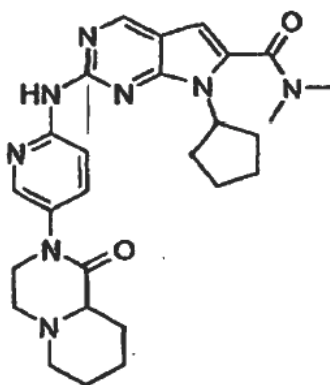


- 5 dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-(6-amino-piridin-3-il)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-ona (0.050g, 0.215mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclohexil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.066g, 0.215mmol, 1.0eq), y dieron la dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color beis (75mg, 0.139mmol), con un rendimiento del 65%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 - 1.52 (m, 4 H) 1.72 - 1.90 (m, 2 H) 1.90 - 2.00 (m, 6 H) 2.00 - 2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 1 H) 2.52 - 2.82 (m, 3 H) 2.95 - 3.14 (m, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 8 H) 3.42 (t, $J=8.28$ Hz, 1 H) 3.66 (dt, $J=11.54, 4.02$ Hz, 1 H) 3.95 (ddd, $J=11.80, 9.29, 4.52$ Hz, 1 H) 4.27 - 4.41 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.69 (dd, $J=9.03, 2.51$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.65 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H); HRMS calculado para $m/z = 503.2883$ y m/z encontrado = 503.2892 (M+H).

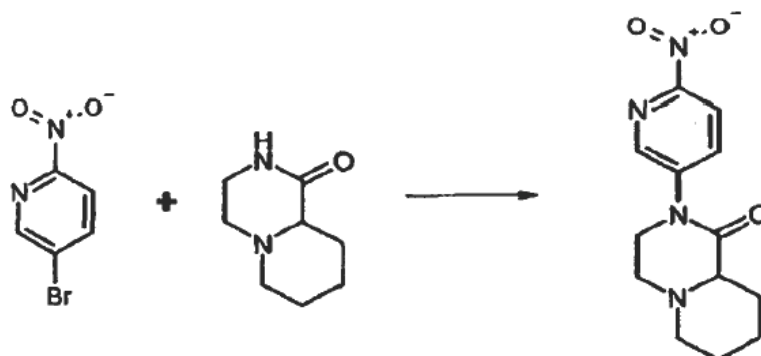
15

EJEMPLO 99



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-octahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

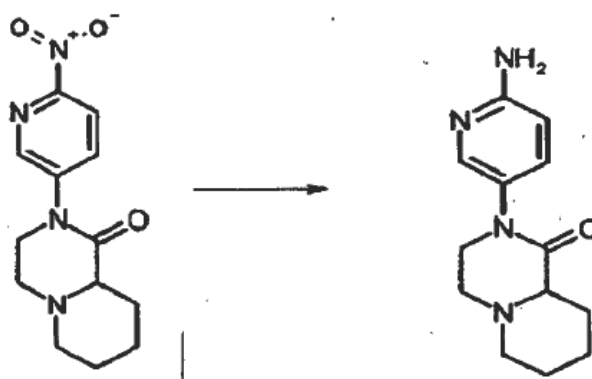
- 20 Etapa 1:



Preparación de 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona (0.300g, 1.945mmol), se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (0.395g, 1.945mmol), 1.0eq, y dieron 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona (0.481g, 1.567mmol) con un rendimiento del 81%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 - 1.53 (m, 2 H) 1.54 - 1.61 (m, 4 H) 1.66 - 1.81 (m, 1 H) 1.94 (d, *J*=12.55 Hz, 1 H) 2.22 (td, *J*=11.80, 3.01 Hz, 1 H) 2.39 (d, *J*=12.55 Hz, 1 H) 2.68 - 2.83 (m, 2 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 3.49 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 3.56 (dd, *J*=10.79, 2.26 Hz, 1 H) 4.16 (td, *J*=11.29, 4.52 Hz, 1 H) 8.13 (dd, *J*=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H); MS *m/z* 277.2 (M+H)⁺.

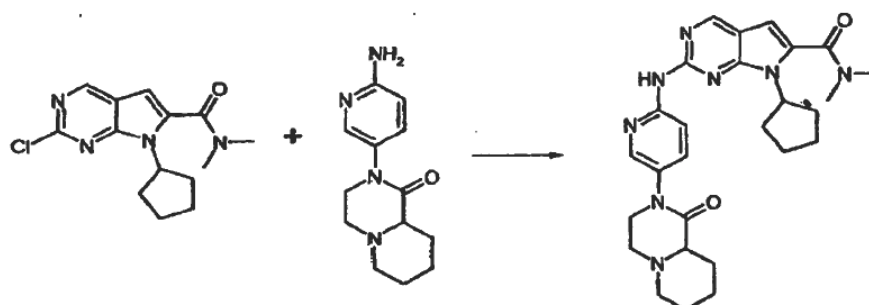
10 Etapa 2:



Preparación de 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona (0.200g, 0.724mmol), se convirtió en 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona (0.170g, 0.690mmol) con un rendimiento del 95%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 - 1.55 (m, 1 H) 1.53 - 1.77 (m, 1 H) 1.91 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H) 2.19 (td, *J*=11.42, 3.26 Hz, 1 H) 2.33 - 2.48 (m, 1 H) 2.60 - 2.75 (m, 1 H) 2.89 - 3.06 (m, 1 H) 3.39 (dd, *J*=11.54, 3.01 Hz, 1 H) 3.93 (td, *J*=11.80, 4.52 Hz, 1 H) 4.46 (br. s., 1 H) 6.51 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) MS *m/z* 247.2 (M+H)⁺.

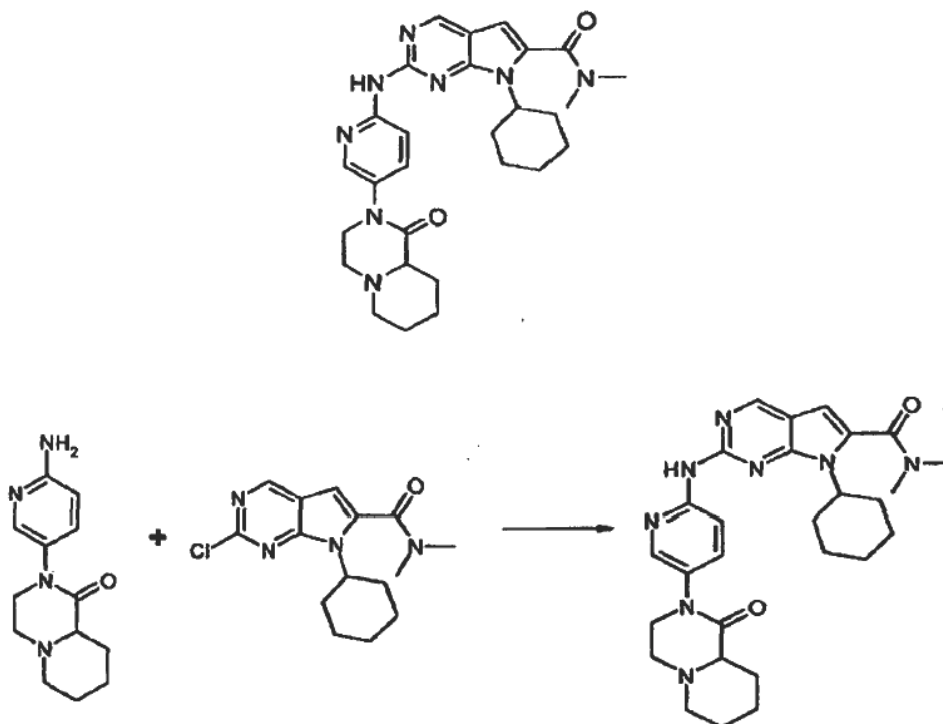
Etapa 3:



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-octahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona (0.060g, 0.244mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.072g, 0.246mmol, 1.01eq) lo cual dio la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-octahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, (0.070g, 0.136mmol) con un rendimiento del 56%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 - 1.50 (m, 2 H) 1.66 - 1.82 (m, 4 H) 1.91 (br. s., 1 H) 1.98 - 2.14 (m, 5 H) 2.21 (td, J=11.42, 3.26 Hz, 1 H) 2.40 (br. s., 1 H) 2.58 (dd, J=12.30, 8.78 Hz, 2 H) 2.67 - 2.81 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 2 H) 3.16 (s, 7 H) 3.47 (dd, J=11.29, 3.26 Hz, 1 H) 4.02 (td, J=11.67, 4.77 Hz, 1 H) 4.79 (dq, J=9.03, 8.87 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.66 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.23 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) HRMS calculado para m/z = 503.2883 y m/z encontrado = 503.2908 (M+H)

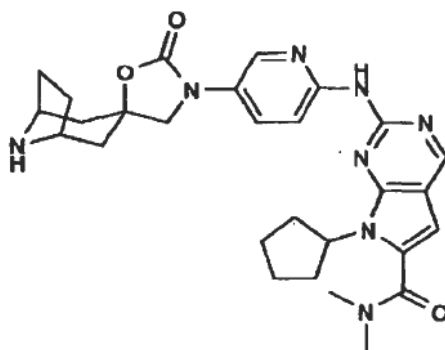
EJEMPLO 100



15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(1-oxo-octahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

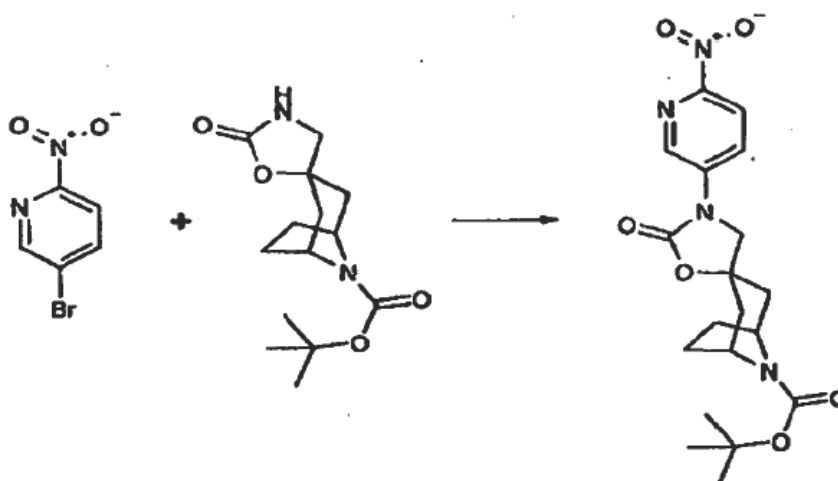
20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-1-ona (0.060g, 0.244mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.075g, 0.244mmol, 1.0eq) lo cual dio dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-(1-oxo-octahidro-pirido[[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, (0.020g, 0.039mmol) en 16% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 - 1.41 (m, 6 H) 1.41 - 1.52 (m, 5 H) 1.61 - 1.75 (m, 4 H) 1.93 (br. s., 9 H) 2.21 (td, J=11.37, 3.54 Hz, 2 H) 2.40 (br. s., 2 H) 2.52 - 2.81 (m, 7 H) 2.93 - 3.05 (m, 4 H) 3.16 (s, 11 H) 3.47 (dd, J=11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.93 - 4.09 (m, 2 H) 4.26 - 4.42 (m, 2 H) 6.44 (s, 2 H) 7.68 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 2 H) 8.00 (s, 2 H) 8.23 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 8.63 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 8.71 (s, 2 H) HRMS calculado para m/z = 517.3039 y m/z encontrado = 517.3046 (M+H)

25 EJEMPLO 101



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Etapla 1:

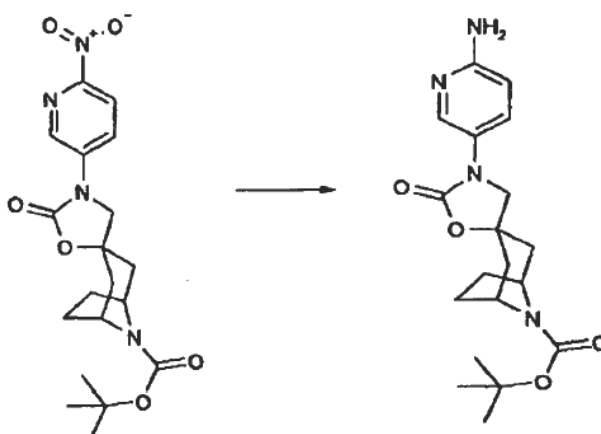


5

Preparación de (1R,3r,5S)-3'-(6-nitropiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona.

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, (1R,3r,5S)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona (0.488g, 1.728mmol) (Referencia: Patente de Alemania DE10 2005 030051A1 (28/12/2006)) se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (0.351g, 1.728, 1.0eq) lo cual dio (1R,3r,5S)-3'-(6-nitropiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona (0.615g, 1.521mmol) 88% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 1.91 - 2.10 (m, 4 H) 2.10 - 2.33 (m, 6 H) 3.81 (s, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 8.32 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 8.47 - 8.57 (m, 2 H); MS *m/z* 405.2 (M+H)⁺.

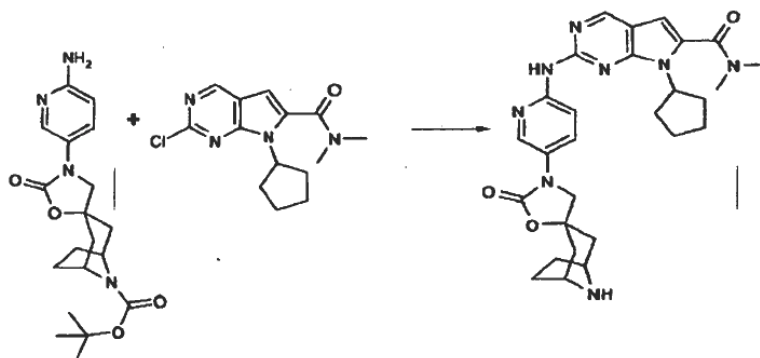
Etapla 2:



Preparación de (1R,3r,5S)-3'-(6-aminopiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona.

5 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, (1R,3R,5S)-3'-(6-nitropiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona (0.705g, 1.743mmol) se convirtió en (1R,3r,5S)-3'-(6-aminopiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona como un sólido blancuzco (0.356g, 0.951mmol) con un rendimiento del 55%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.99 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 3 H) 2.23 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 4.27 (br. s., 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.55 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.85 - 7.91 (m, 1 H) 7.93 (d, J=2.51 Hz, 1 H) MS m/z 375.2 (M+H)⁺.

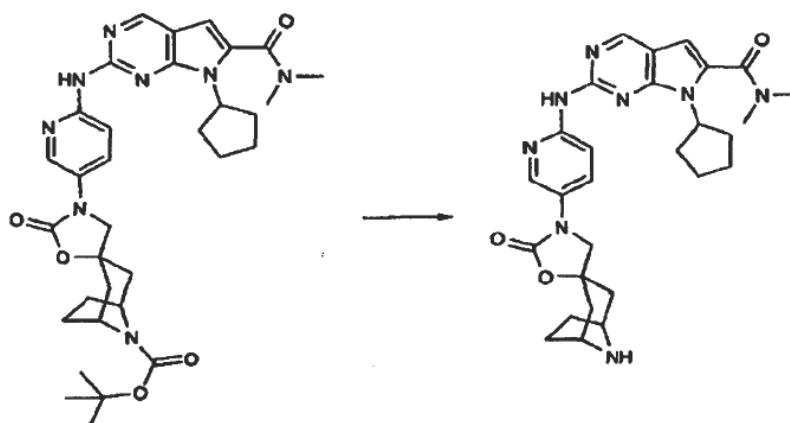
Etapa 3:



10 Preparación de 3'-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) piridin-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-tert-butilo.

15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, (1R,3r,5S)-3'-(6-aminopiridin-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio 3'-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-tert-butilo como un sólido oscuro (0.458g, 0.726mmol) con un rendimiento del 78% y se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 1.66 - 1.81 (m, 2 H) 1.98 - 2.27 (m, 12 H) 2.48 - 2.67 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 3.72 (s, 2 H) 4.36 (br. s., 2 H) 4.80 (dq, J=9.03, 8.87 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 8.03 - 8.11 (m, 2 H) 8.26
20 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H). MS m/z 631.4 (M+H)⁺.

Etapa 4:

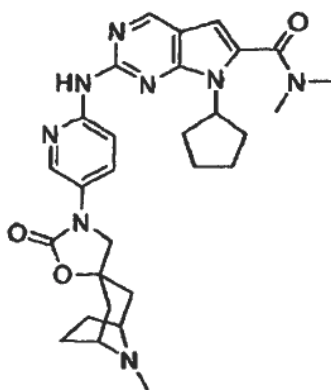


Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1] octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

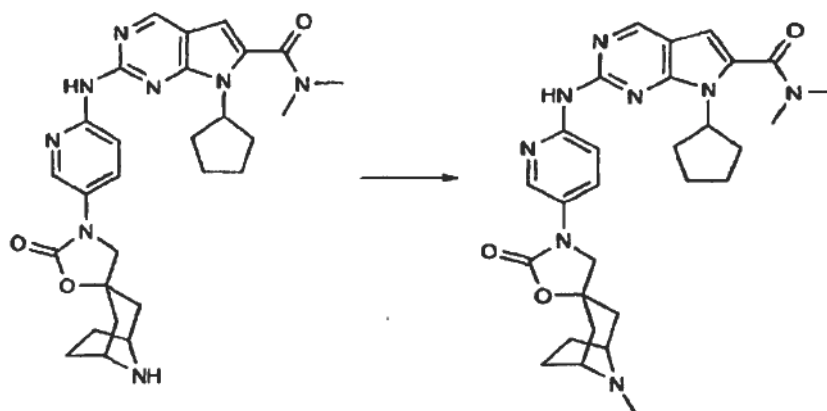
5 Siguiendo el método 1 de desprotección, (3'-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-il)-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-8-carboxilato de 1R,3r,5S)-tert-butilo (0.450g, 0.713mmol) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1] octano-3,5'- oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (0.286g, 0.517mmol) con un rendimiento del 73%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.62 (br. s., 1 H) 1.66 - 1.84 (m, 4 H) 1.93 - 2.14 (m, 7 H) 2.20 (d, *J*=14.56 Hz, 2 H) 2.24 - 2.37 (m, 2 H) 2.47 - 2.68 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 3.65 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 2 H) 4.80 (quin, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 8.08 (dd, *J*=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 8.19 - 8.32 (m, 2 H) 8.50 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H); HRMS calculado para *m/z* = 531.2832 y *m/z* encontrado = 531.2858 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 102



15 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-8-metil-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1] octano-3,5'-oxazolidin]- 3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

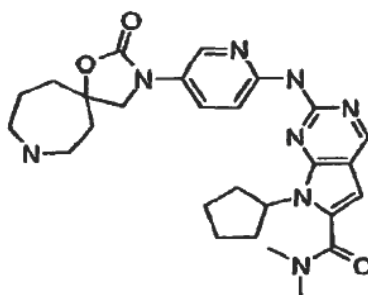


Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-8-metil-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

- 5 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (0.216g, 0.407mmol) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-8-metil-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1] octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida como un sólido blanco (0.120g, 0.220mmol) con un rendimiento del 54%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52 - 1.82 (m, 4 H) 1.93 - 2.11 (m, 7 H) 2.11 - 2.25 (m, 6 H) 2.34 (br. s., 4 H) 2.48 - 2.68 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 2 H) 4.80 (qd, J=8.95, 8.78 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.07 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H)
- 10

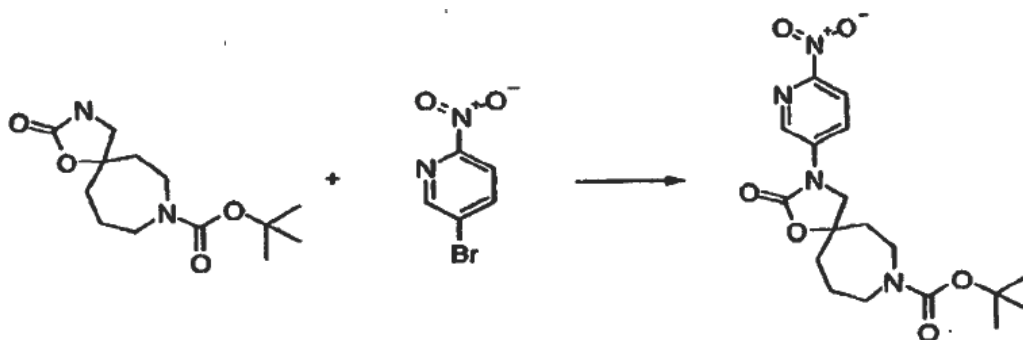
HRMS calculado para m/z = 545.2989 y m/z encontrado = 545.2988 (M+H)⁺.

EJEMPLO 103



- 15 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

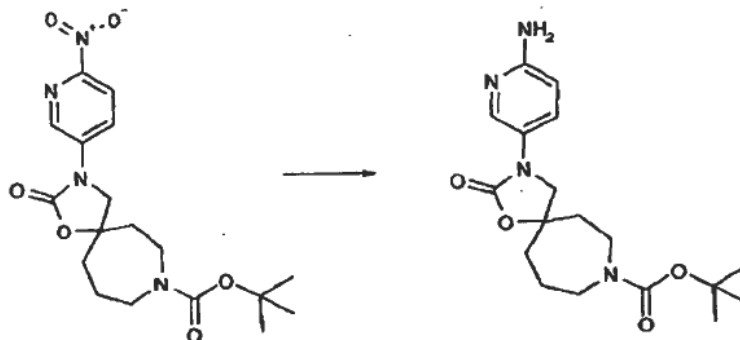
Etapla 1:



- 20 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 2-Oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico (0.510g, 1.887mmol) (Referencia: Patente de Alemania DE10 2005 030051A1 (28/12/2006)) se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (0.400g, 1.971mmol, 1.05eq) lo cual dio el tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecano-8-carboxílico como un sólido de color marrón (0.684g, 1.743mmol) con un rendimiento del 92%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (br. s., 9 H) 1.54 - 1.72 (m, 1 H) 1.86 - 2.16 (m, 3 H) 3.30 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 3.66 (br. s., 2 H) 3.81 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 8.60 (dd, J=9.03, 3.01 Hz, 1 H). MS m/z 337.1 (M+H)⁺

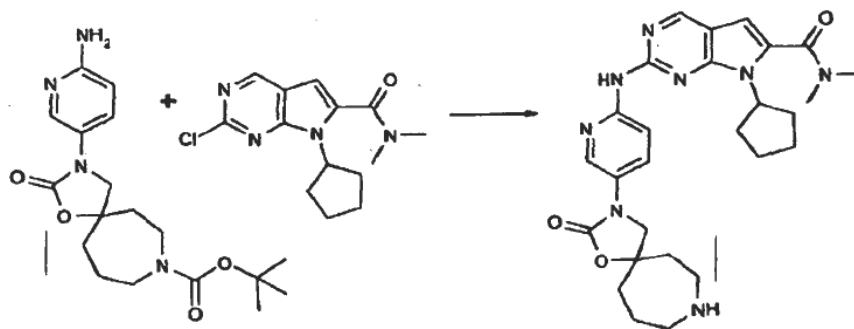
Etapa 2:



10 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecan-2-ona (0.620g, 1.580mmol) se convirtió en tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico como un sólido blancuzco (0.532g, 1.47mmol) con un rendimiento del 93%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 1.80 (dd, J=13.55, 9.54 Hz, 2 H) 1.86 - 2.01 (m, 1 H) 2.06 - 2.24 (m, 3 H) 3.18 - 3.34 (m, 2 H) 3.58 - 3.80 (m, 4 H) 4.40 (br. s., 2 H) 6.54 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 2 H). MS m/z 363.2 (M+H)⁺.

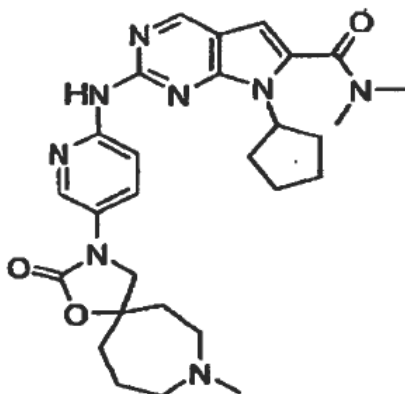
Etapa 3:



20 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

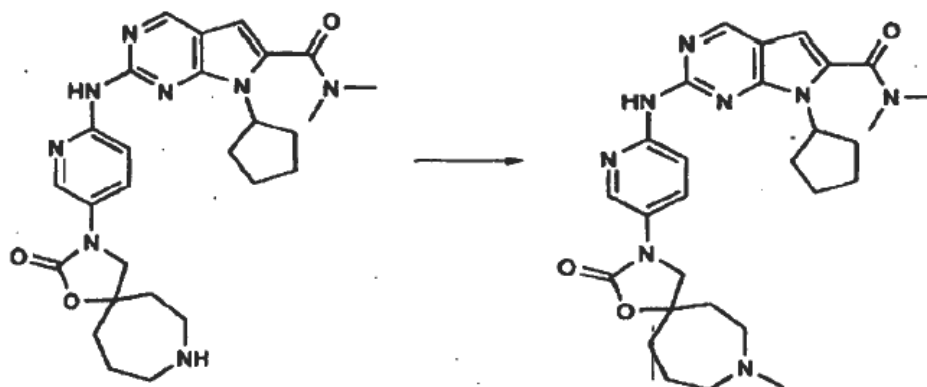
25 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 3-(6-Amino-piridin-3-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecan-2-ona (0.100g, 0.276mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.081g, 0.276mmol, 1.0eq) lo cual dio 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida como un sólido blanco (0.075g, 0.139mmol) Con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.58 - 1.82 (m, 4 H) 1.97 - 2.27 (m, 14 H) 2.47 - 2.65 (m, 2 H) 2.86 - 3.11 (m, 4 H) 3.16 (s, 7 H) 3.80 - 3.88 (m, 2 H) 4.80 (qd, J=8.95, 8.78 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.13 (dd, J=9.03, 3.01 Hz, 1 H) 8.21 - 8.32 (m, 1 H) 8.50 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H); HRMS calculado para m/z = 531.2832 y m/z encontrado = 531.2858 (M+H)⁺.

30 **EJEMPLO 104**



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(8-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1

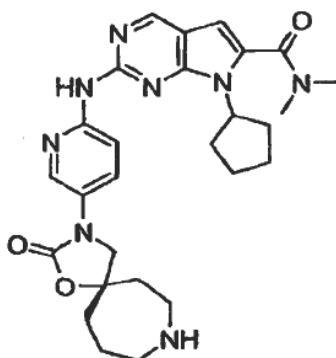


5

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(8-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

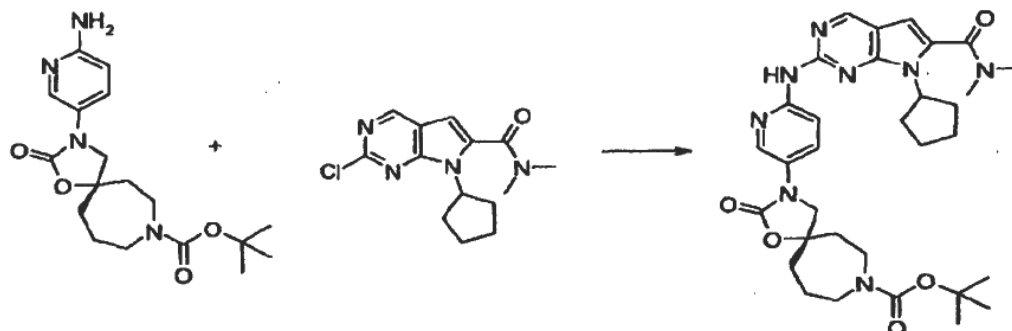
10 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)pirimidin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(8-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (0.062g, 0.112mmol) con un rendimiento del 77%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.52 - 1.79 (m, 5 H) 1.84 - 2.05 (m, 8 H) 2.07 (t, $J=5.27$ Hz, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 3.06 (d, $J=10.54$ Hz, 7 H) 3.90 (s, 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.99 (dd, $J=9.03, 2.51$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.73 (s, 1 H); HRMS calculado para $m/z = 533.2989$ y m/z encontrado = 533.3009 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 **EJEMPLO 105**



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico

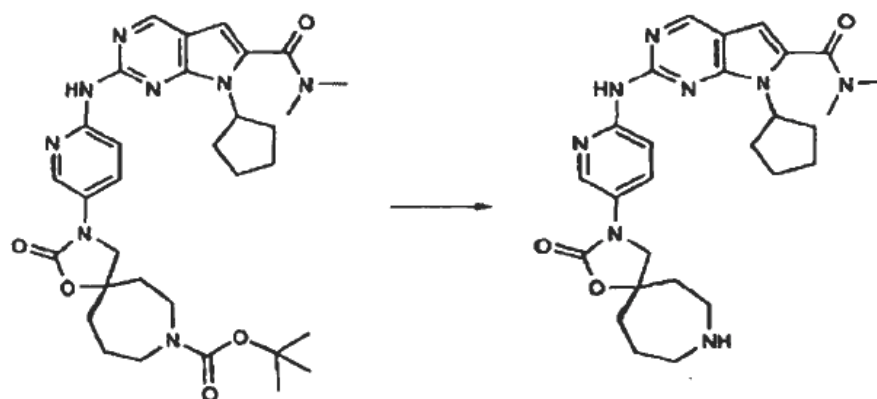
Etapa 1:



- 5 Preparación de tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico.

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico como un sólido de color blanco (0.075g, 0.115mmol) con un rendimiento del 35%. MS m/z 619.5 (M+H)⁺.

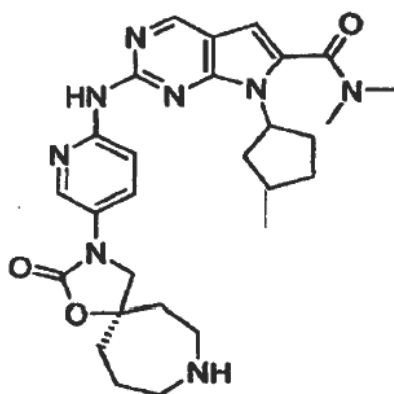
Etapa 2:



- 15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

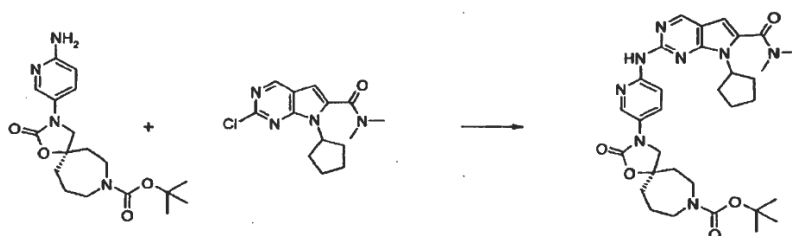
20 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (0.040g, 0.076mmol) con un rendimiento del 67%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.67 - 1.86 (m, 3 H) 1.91 - 2.17 (m, 8 H) 2.19 - 2.28 (m, 2 H) 2.49 - 2.65 (m, 2 H) 2.86 - 3.09 (m, 4 H) 3.11 - 3.21 (m, 7 H) 3.95 (s, 2 H) 4.78 (dq, $J=9.03, 8.87$ Hz, 1 H) 8.05 (dd, $J=9.03, 3.01$ Hz, 1 H) 8.40 - 8.49 (m, 2 H) 8.75 (s, 1 H); HRMS calculado para $m/z = 519.2832$ y m/z encontrado = 519.2842 (M+H)⁺.

EJEMPLO 106



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico

Etapa 1



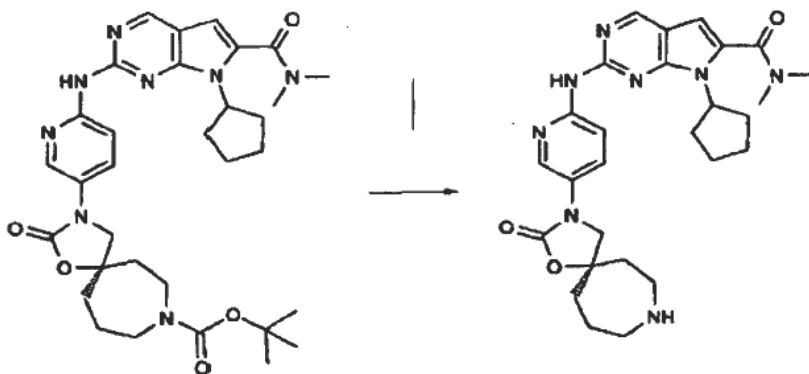
5

Preparación de tert-butil éster del ácido (R)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo- 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico

Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido (R)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano- 8-carboxílico se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio tert-butil éster del ácido (R)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2- ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico como un sólido de color blanco (0.175g, 0.272mmol) con un rendimiento del 66%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 1.61 - 1.78 (m, 3 H) 1.79 - 1.96 (m, 3 H) 1.96 - 2.14 (m, 7 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 3.06 (d, $J=10.54$ Hz, 6 H) 3.20 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.63 (m, 2 H) 3.82 - 3.97 (m, 2 H) 4.75 (quin, $J=8.78$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.98 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H). MS m/z 619.5 (M+H) $^+$.

15

Etapa 2



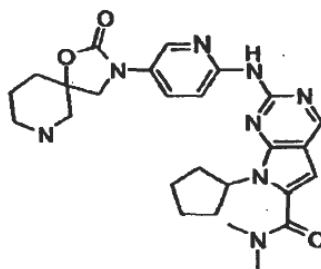
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-6-carboxílico

Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido (R)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2- ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undecano-8-carboxílico se convirtió en

20

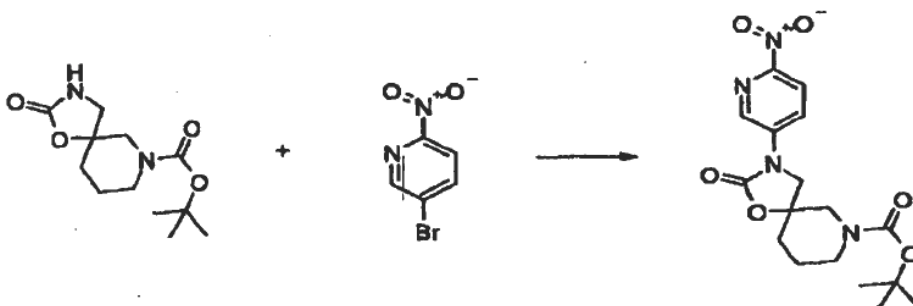
- 5 dimetilamida del ácido 7- Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.6]undec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico como un sólido de color blanco (0.090g, 0.167mmol) con un rendimiento del 70%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.65 - 1.86 (m, 3 H) 1.97 (dd, *J*=10.79, 4.27 Hz, 1 H) 2.01 - 2.29 (m, 9 H) 2.46 - 2.64 (m, 2 H) 2.88 - 3.11 (m, 4 H) 3.13 - 3.22 (m, 6 H) 3.94 (s, 2 H) 4.77 (dq, *J*=9.03, 8.87 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 8.04 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.40 - 8.49 (m, 2 H) 8.76 (s, 1 H). HRMS calculado para *m/z* = 519.2832 y *m/z* encontrado = 519.2834 (M+H)⁺.

EJEMPLO 107



- 10 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(8-Nitro-piridin-3-en-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico

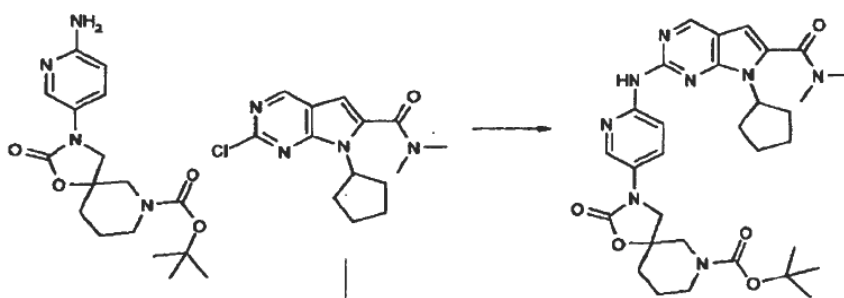
- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 2-Oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (0.546g, 2.130mmol) (Referencia: Patente de Alemania DE10 2005 030051A1 (28/12/2006)), se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (0.432g, 2.130mmol, 1.0eq) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxílico como un sólido de color marrón (0.709g, 1.735mmol) con un rendimiento del 81%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (br. s., 9 H) 1.55 - 1.73 (m, 2 H) 1.89 - 2.17 (m, 3 H) 3.41 (br. s., 2 H) 3.65 (br. s., 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.95 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 8.34 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.61 (dd, *J*=9.03, 3.01 Hz, 1 H) MS *m/z* 379.1 (M+H)⁺.

Etapa 2:

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico

- 25 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano- 7-carboxílico (0.605g, 1.599mmol) se convirtió en tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxílico (0.549g, 1.45mmol) con un rendimiento del 92%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 1 H) 1.50 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 2.08 (m, 1 H) 3.21 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 3.31 - 3.47 (m, 1 H) 3.65 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 3.70 - 3.85 (m, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 6.55 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.91 (dd, *J*=8.78, 2.76 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H). MS *m/z* 349.1 (M+H)⁺.

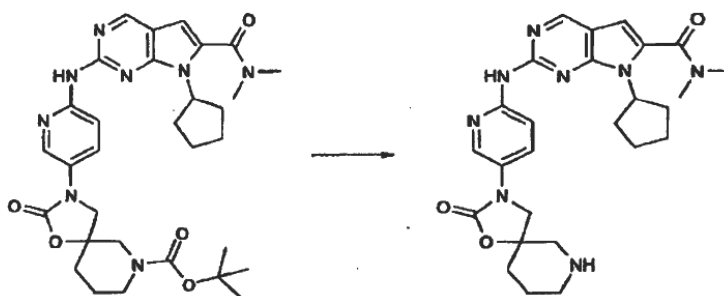
- 30 Etapa 3:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.084g, 0.287mmol, 1.0eq) y dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico el cual se utilizó directamente en la siguiente desprotección BOC.

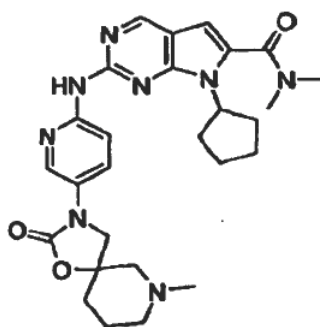
Etapa 4



10 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

15 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida lo cual dio un sólido de color blanco (0.070g, 0.135mmol) con un rendimiento del 47%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54 - 1.68 (m, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.81 - 1.98 (m, 4 H) 1.98 - 2.14 (m, 6 H) 2.46 - 2.69 (m, 2 H) 2.77 - 2.91 (m, 2 H) 2.91 - 3.12 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 3.75 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.91 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.80 (dq, J=9.03, 8.87 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 8.13 (dd, J=9.03, 3.01 Hz, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 8.36 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H). HRMS calculado para m/z = 505.2676 y m/z encontrado = 505.2676 (M+H)⁺.

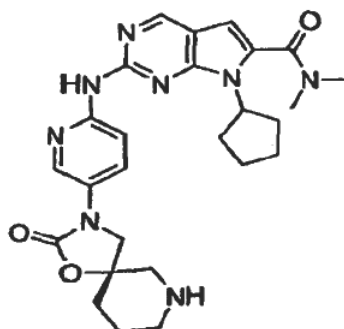
EJEMPLO 108



Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(7-metil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

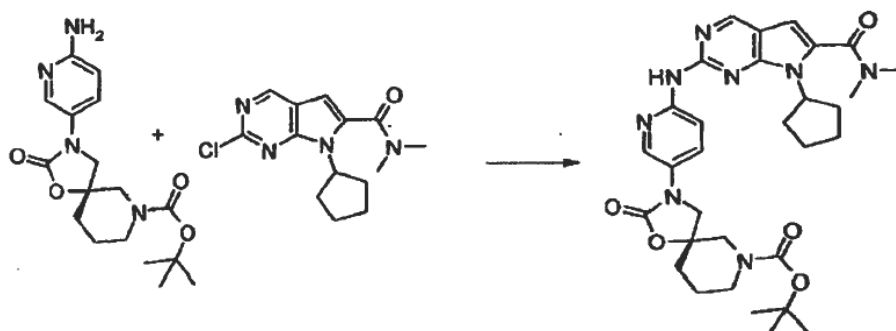
5 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (0.116mmol) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(7-metil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida el cual se aisló como un sólido blancuzco (0.052g, 0.098mmol) con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.51 - 1.79 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 1 H) 1.99 (s, 5 H) 2.09 (br. s., 1 H) 2.22 (s, 4 H) 2.37 - 2.48 (m, 3 H) 2.68 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 3.06 (d, *J*=11.04 Hz, 7 H) 3.86 - 3.98 (m, 2 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 8.03 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.34 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H). HRMS calculado para *m/z* = 519.2832 y *m/z* encontrado = 519.2834 (M+H)⁺.

EJEMPLO 109



10 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decan-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico

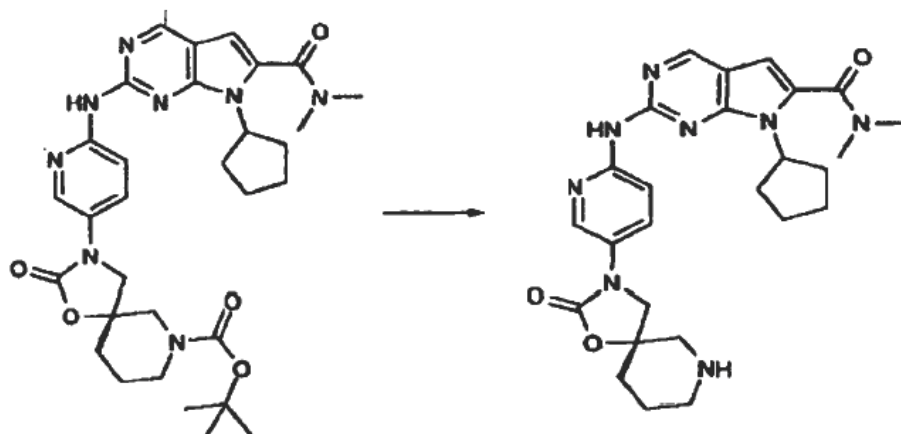
Etapa 1:



15 Preparación de tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo- 1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano- 7-carboxílico se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico como un sólido de color blanco (0.115g, 0.190mmol con un rendimiento del 43%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 - 1.51 (m, 13 H) 1.51 - 1.69 (m, 3 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 2.15 (m, 11 H) 2.47 - 2.68 (m, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 6 H) 3.19 - 3.33 (m, 2 H) 3.43 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H) 3.58 - 3.71 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 3.85 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 4.12 (q, *J*=7.03 Hz, 1 H) 4.44 (br. s., 1 H) 4.80 (quin, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.87 - 7.99 (m, 1 H) 8.11 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.30 (br. s., 1 H) 8.52 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H). MS *m/z* 605.5 (M+H)⁺.

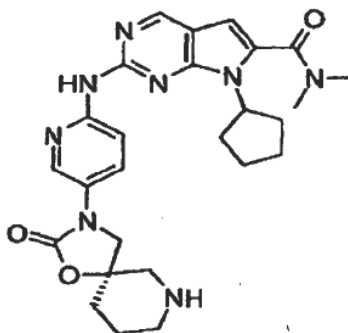
Etapa 2:



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

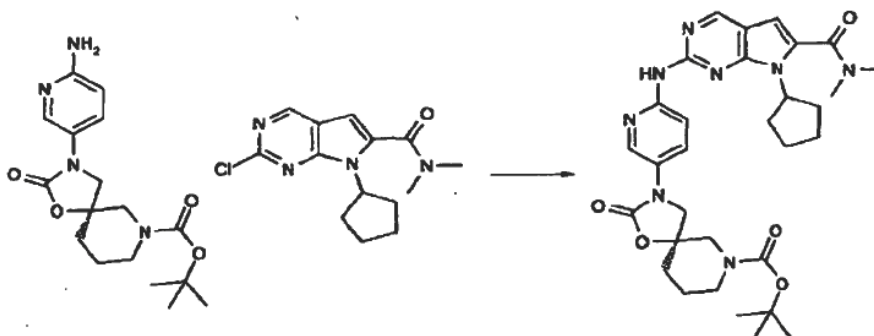
- 5 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil- 2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0.062g, 0.123mmol) con un rendimiento del 71%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 (ddd, *J*=9.66, 6.65, 3.26 Hz, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 2 H) 1.81 - 2.00 (m, 2 H) 2.00 - 2.16 (m, 5 H) 2.47 - 2.64 (m, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 2.99 - 3.10 (m, 1 H) 3.16 (d, *J*=4.52 Hz, 7 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H) 4.78 (dq, *J*=9.03, 8.87 Hz, 1 H) 8.07 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.46 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H). HRMS calculado para *m/z* = 505.2676 y *m/z* encontrado = 505.2683 (M+H)⁺.
- 10

EJEMPLO 110



- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

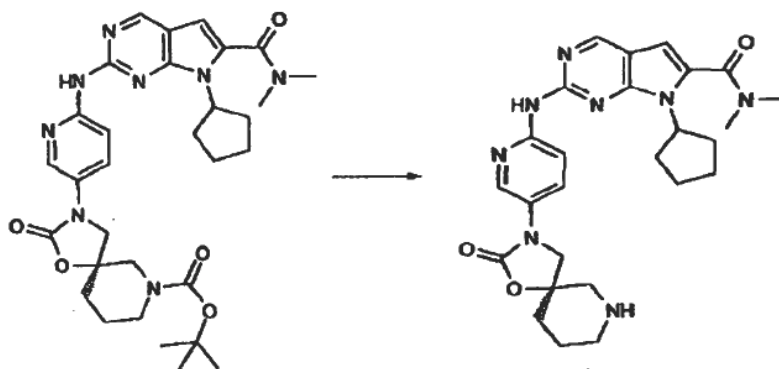
Etapas 1



Preparación de tert-butil éster del ácido (R)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio tert-butil éster del ácido (R)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico como un sólido de color blanco (0.175g, 0.275mmol) con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 1.55 - 1.68 (m, 2 H) 1.68 - 1.85 (m, 3 H) 1.88 - 2.18 (m, 8 H) 2.50 - 2.68 (m, 2 H) 3.13 - 3.21 (m, 6 H) 3.21 - 3.32 (m, 1 H) 3.37 - 3.58 (m, 1 H) 3.61 - 3.72 (m, 1 H) 3.75 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 3.86 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 4.72 - 4.95 (m, *J*=8.91, 8.91, 8.78, 8.53 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 8.14 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.31 (br. s., 1 H) 8.53 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H). MS *m/z* 605.5 (M+H)⁺.

Etapa 2

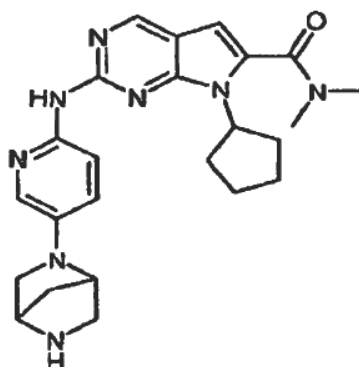


- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido (R)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color blanco (0.120g, 0.238mmol) con un rendimiento del 85%.

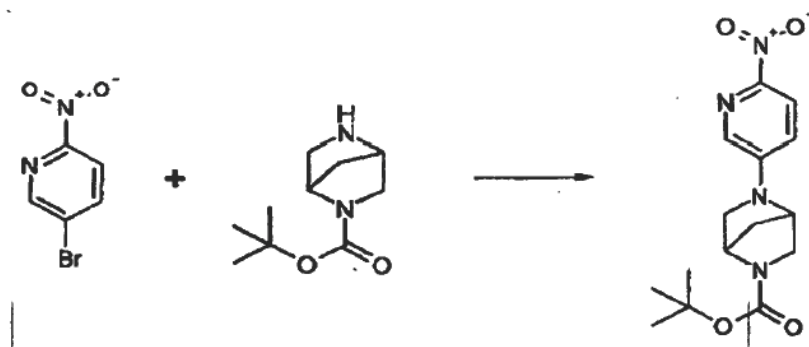
- 20 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 (ddd, *J*=9.79, 6.53, 3.26 Hz, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 2 H) 1.81 - 2.01 (m, 2 H) 2.01 - 2.18 (m, 5 H) 2.47 - 2.64 (m, 2 H) 2.69 - 2.82 (m, 1 H) 2.85 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 3.10 - 3.20 (m, 6 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H) 4.78 (qd, *J*=8.95, 8.78 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 8.07 (dd, *J*=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.46 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) HRMS calculado para *m/z* = 505.2676 y *m/z* encontrado = 505.2676 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 111



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

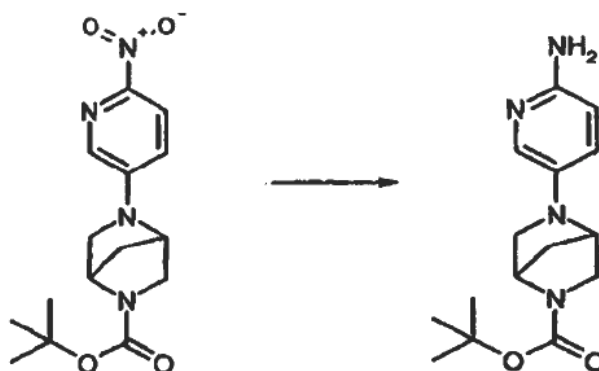
Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 5-(6-Nitro-piridin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

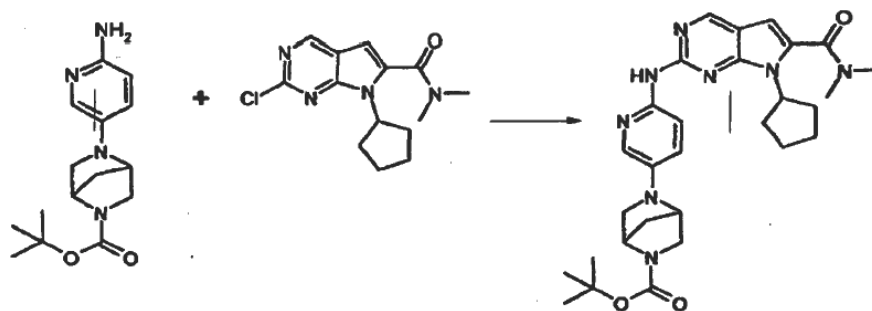
- 5 2-Bromo-5-Nitropiridina (4.75 g, 23.4 mmol, 1.0 eq) y tert-butil éster del ácido (R,R)-2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (5.04 g, 25.4 mmol), 1.1 eq se combinaron en DMF (60mL) y se calentaron hasta 100°C. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua varias veces seguido de salmuera, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y la fase orgánica se concentró. El producto crudo se purificó usando cromatografía eluyendo con mezclas de MeOH/DCM dando el producto deseado (4.3g, 57%). MS *m/z* 278.4 (M-C₄H₉).

Etapas 2:



- 10 tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico tert-butil éster del ácido
5-(6-Nitro-piridin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.00g, 3.12,ol, 1.0eq) se hidrogenó en un
matraz Parr a 50 psi usando Pd/C (0.250 g) en acetato de etilo (25 mL) durante 16 horas. Los contenidos de la
reacción se filtraron a través de Celita se lavó con MeOH y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por
15 cromatografía usando mezclas de (Me- OH/CH₂Cl₂) mezclas dando un sólido de color púrpura (0.648g, 68%). ¹H
RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.44 (d, *J*=19.71 Hz, 12 H) 1.84 - 2.07 (m, 3 H) 3.11 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)
3.29 - 3.51 (m, 3 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 4.02 (br. s., 2 H) 4.29 (s, 1 H) 6.46 - 6.55 (m, 1 H) 6.84 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz,
1 H) 7.50 (br. s., 1 H); MS *m/z* 291.6 (M+H)⁺.

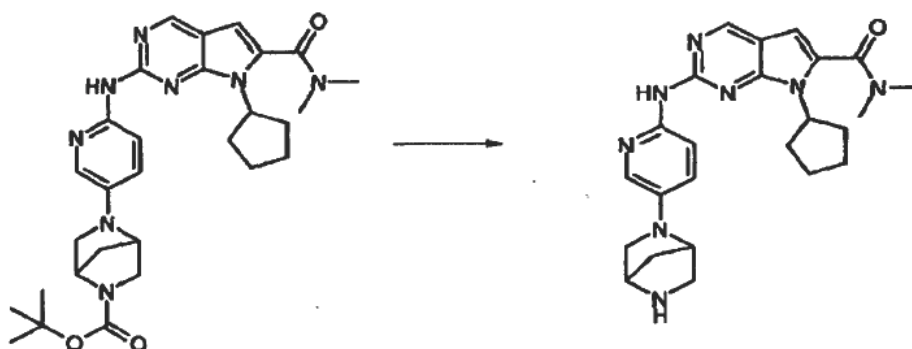
Etapas 3:



Preparación de tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico

- 5 Usando el método 1 general de Buchwald, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (200 mg, 0.683 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 5-(6-Amino-piridin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (218 mg, 0.751 mmol, 1.1 eq) para dar tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (350 mg, 94% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.62 (br. s., 3 H) 1.94 (br. s., 8 H) 2.41 (br. s., 3 H) 2.92 - 3.02 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 7 H) 3.26 (d, *J*=11.12 Hz, 3 H) 3.34 (br. s., 3 H) 3.51 - 3.64 (m, 1 H) 4.39 (s, 1 H) 4.45 (br. s., 1 H) 4.55 (br. s., 1 H) 4.72 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.12 (dd, *J*=9.09, 3.03 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.02 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H); MS *m/z* 547.1 (M+H)⁺.
- 10

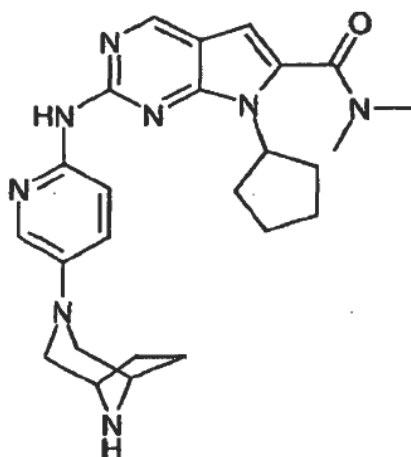
Etapa 4:



Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

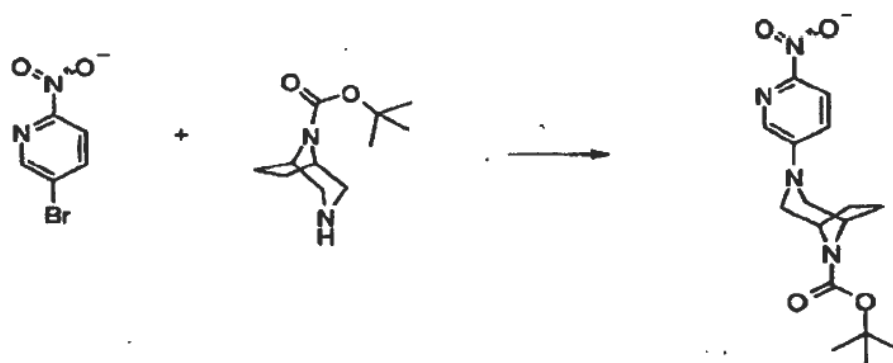
- 15 El tratamiento de tert-butil éster del ácido 4-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico con TFA usando el método 2 general de desprotección para la eliminación del grupo BOC dio dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (117mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.65 (br. s., 3 H) 1.79 (s, 1 H) 1.90 (s, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 5 H) 2.43 (br. s., 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 3 H) 3.05 (br. s., 6 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.64 (br. s., 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.67 - 4.79 (m, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.04 (dd, *J*=9.09, 3.03 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS *m/z* 447.2 (M+H)⁺.
- 20

EJEMPLO 112



- 25 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

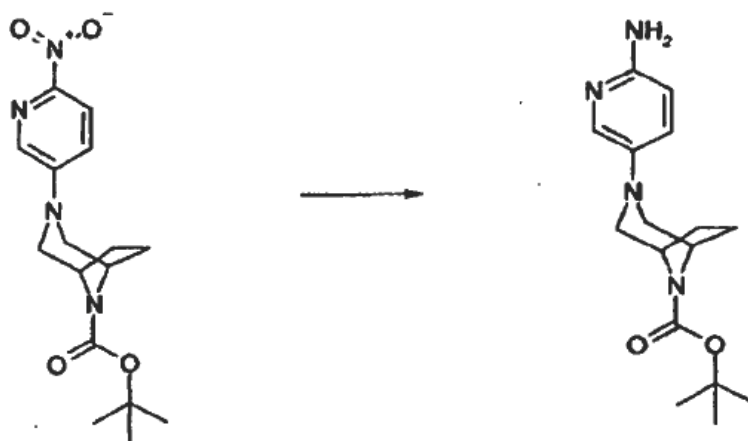
Etapa 1:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

5 Siguiendo la Etapa 1 del Ejemplo 78 usando 5-bromo-2-nitropiridina (200mg, 0.985mmol, 1.0 eq) y tert-butil éster del ácido (3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (934mg, 4.40mmol, 4.5eq) dio el tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (242mg, 74%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.51 (s, 10 H) 1.75 - 1.89 (m, 2 H) 2.01 - 2.12 (m, 2 H) 3.27 (d, $J=11.12$ Hz, 2 H) 3.59 (d, $J=11.62$ Hz, 2 H) 4.48 (br. s., 2 H) 7.17 (dd, $J=9.09, 3.03$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H); MS m/z 335.1 (M+H) $^+$.

Etapa 2:

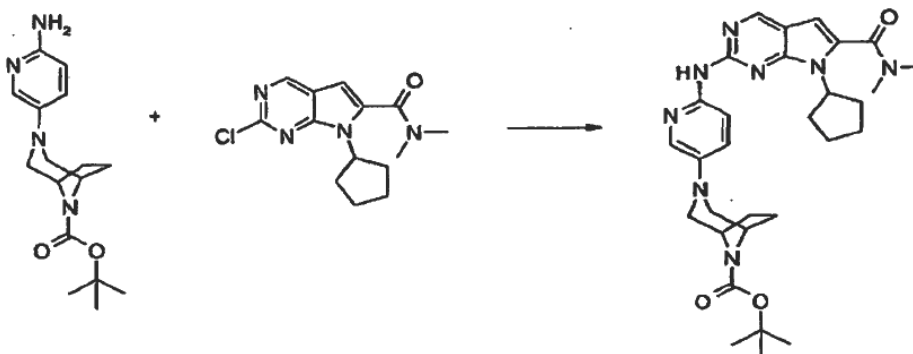


10

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Siguiendo la Etapa 2 del Ejemplo 78 usando tert-butil éster del ácido 5-(6-Nitro-piridin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (240 mg, 0.718 mmol, 1.0 eq) y Pd/C (76 mg) dio el tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (205mg, 94°C). MS m/z 305.2 (M+H) $^+$.

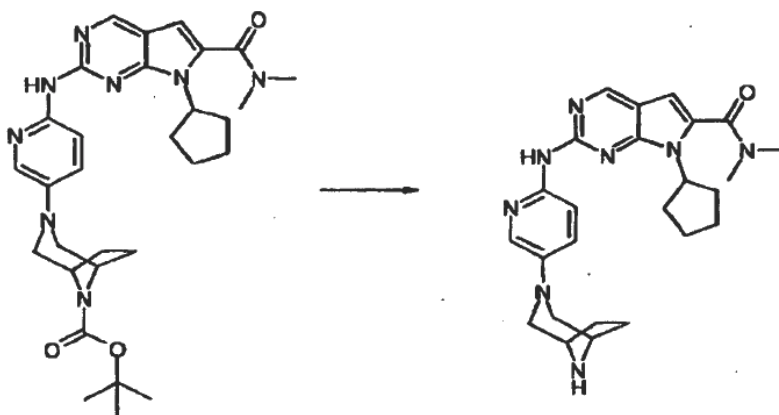
15 Etapa 3:



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 5 Usando el método 1 general de Buchwald, la dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (139 mg, 0.476 mmol, 1.0 eq) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (145 mg, 0.476 mmol, 1.0 eq) para dar el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (143 mg, 51% de rendimiento). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.74 - 1.92 (m, 4 H) 1.98 (br. s., 4 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.78 (d, *J*=10.11 Hz, 2 H) 3.05 (br. s., 6 H) 3.48 (d, *J*=10.11 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 2 H) 4.73 (qd, *J*=8.76, 8.59 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 7.37 (dd, *J*=9.09, 3.03 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H); MS *m/z* 561.3 (M+H).
- 10

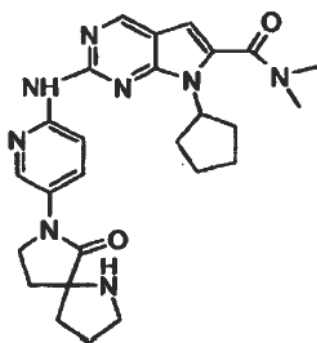
Etapa 4:



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 15 El tratamiento de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico con TFA usando el método 2 general de desprotección para la eliminación del grupo BOC dio la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (83 mg, 76%). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 2 H) 1.86 - 2.04 (m, 8 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.93 - 3.11 (m, 8 H) 3.59 (d, *J*=10.11 Hz, 2 H) 4.06 (br. s., 2 H) 4.74 (qd, *J*=8.76, 8.59 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.41 (dd, *J*=9.35, 2.78 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.36 (br. s., 1 H) 8.75 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H); MS *m/z* 461.2 (M+H)
- 20

EJEMPLO 113



Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido 6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonan-1-carboxílico 1

5 A una solución de clorhidrato de 1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (0.98 g, 5.4 mmol) en diclorometano se agregaron tert-butildicarbonato (1.41 g, 6.48 mmol) y trietilamina (1.3 g, 13.5 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y concentró para dar el tert-butil éster del ácido 6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonan-1-carboxílico producto como un polvo blanco (1.3 g) con un rendimiento del 100% y se usó directamente sin purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.13 -5.74 (br, 1 H), 3.59 -3.20 (m, 4 H), 2.75 - 2.49 (m, 1 H), 2.16 - 1.76 (m, 5 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H). MS m/z 241.2 (M + H)⁺

10 Etapa 2



Preparación de tert-butil éster del ácido 7-(6-Nitro-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, el tert-butil éster del ácido 6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonan-1-carboxílico (1.3 g, 5.41 mmol) se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (1.10 g, 5.41 mmol) lo cual dio el tert-butil éster del ácido 7-(6-nitro-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico (1.55 g) con un rendimiento del 79%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) 8.94 -8.81 (m, 1 H), 8.68 -8.59 (m, 1 H), 8.38 - 8.27 (m, 1 H), 4.17 - 3.74 (m 2 H), 3.66 -3.45 (m, 2 H), 2.88 - 2.58 (m, 1 H), 2.26 - 1.87 (m, 5 H), 1.46 9s, 3 H), 1.32 (s, 6 H). HR-MS m/z 368.1620 (M + H)⁺

Etapa 2

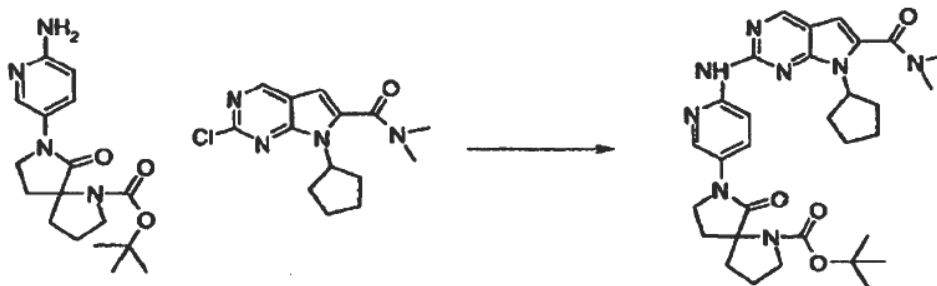


20

Preparación de tert-butil éster del ácido 7-(6-Amino-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico

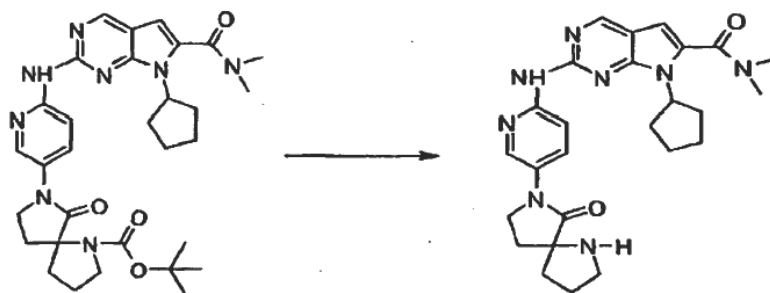
25 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, tert-butil éster del ácido (7-(6-nitro-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico (1.55 g, 4.28 mmol) se convirtió en tert-butil éster del ácido 7-(6-Amino-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico (1 g) con un rendimiento del 70%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 -8.05 (m, 1 H), 7.87 - 7.68 (m, 1 H), 6.68 - 6.57 (m, 1 H), 3.85 - 3.72 (m 2 H), 3.60 -3.40 (m, 2 H), 2.67 - 2.47 (m, 1 H), 2.23 - 1.83 (m, 5 H), 1.46 9s, 3 H), 1.39 (s, 6 H). HR-MS m/z 333.1933 (M + H)⁺

Etapa 3



- 5 Preparación de tert-butil éster del ácido 7-(6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico. Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 7-(6- amino-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico (114 mg, 0.34 mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 0.34 mmol), el cual después de la cromatografía de columna en sílica gel dio tert-butil éster del ácido 7-(6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 2-il-amino-piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico (100 mg) con un rendimiento del 49%. MS m/z 589.5 (M + H)⁺

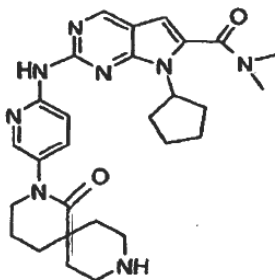
Etapa 4



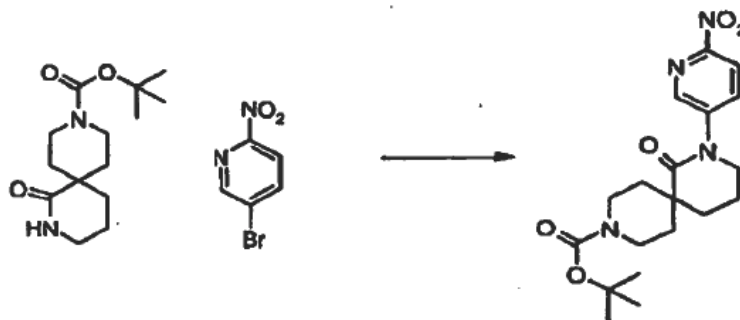
- 10 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]non-7-il)-piridin-2-il-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico

- 15 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 7-(6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino- piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1-carboxílico (100 mg, 0.17 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(6-oxo-1,7-diaza-espiro[4,4]non-7-il)-piridin-2-il-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (80 mg) con un rendimiento del 96%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1 H), 8.60 - 8.53 (m, 1 H), 8.50 - 8.42 (m, 1 H), 8.18 - 8.16 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.83 - 4.67 (m, 1 H), 3.93 - 3.78 (m, 2 H), 3.25 - 3.11 (m, 1 H), 3.15 (s, 6 H), 3.06 - 2.95 (m, 1 H), 2.65 - 2.46 (m, 2 H), 2.32 - 1.83 (m, 10 H), 1.83 - 1.68 (m, 2 H). HR-MS m/z 489.2727 (M + H)⁺

20 EJEMPLO 114



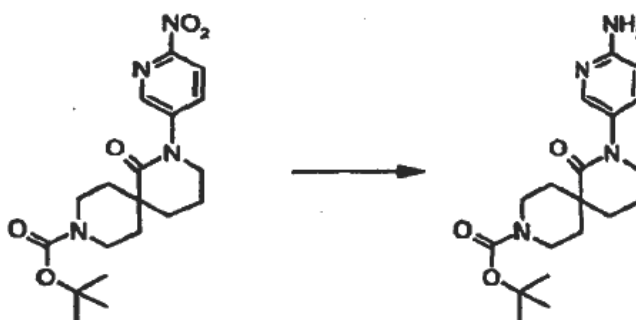
Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico (200 mg, 0.74 mmol) en dioxano se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina (150 mg, 0.74 mmol) el cual después de purificación dio tert-butil éster del ácido 2-(6-nitro-piridin-3-il)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico (100 mg) con un rendimiento del 34%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) 8.56 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), δ 8.28 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 3.91 - 3.75 (m 4 H), 3.29 - 3.16 (m, 2 H), 2.23 - 1.94 (m, 6 H), 1.65 - 1.55 (m, 2 H), 1.47(s, 9 H). MS m/z 391.2 (M + H)⁺

Etapas 2

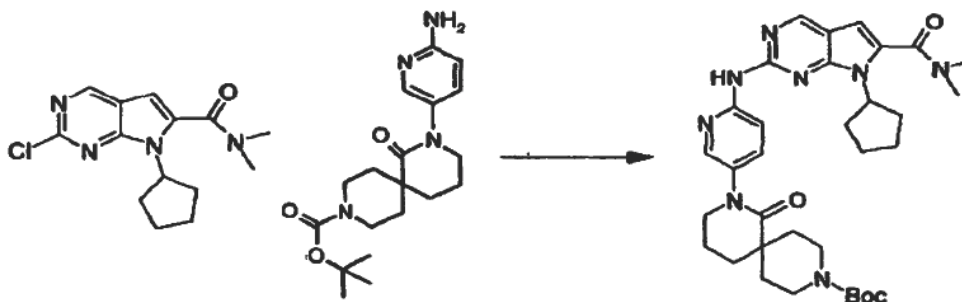


10

Preparación de tert-butil éster del ácido 2-(6-Amino-piridin-3-il)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, tert-butil éster del ácido 2-(6-nitro-piridin-3-il)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico (100 mg, 0.26 mmol) se convirtió en tert-butil éster del ácido 2-(6-amino-piridin-3-il)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico (92 mg) con un rendimiento del 100%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 6.59 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 3.89 - 3.74 (m, 3 H), 3.67 - 3.54 (m, 3 H), 2.11 - 1.92 (m, 6 H), 1.65 - 1.52 (m, 2 H), 1.45(s, 9 H). MS m/z 361.5 (M + H)⁺

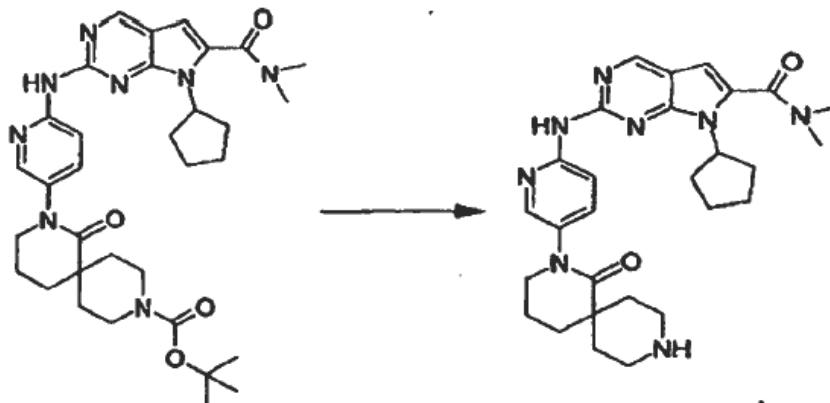
Etapas 3



20 Preparación de tert-butil éster del ácido 2-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 2-(6-amino-piridin-3-il)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9- carboxílico (98 mg, 0.27 mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico (80 mg, 0.27 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 2[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoi-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico (155 mg) con un rendimiento del 92%. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.92 - 8.70 (m, 1 H), 8.63 - 8.53 (m, 1 H), 8.25 - 8.13 (m, 1 H), 7.75 - 7.36 (m, 1 H), 6.59 - 6.46 (m, 1 H), 4.93 - 4.70 (m, 1 H), 3.93 - 3.78 (m 2 H), 3.74 - 3.65 (m, 2 H), 3.28 - 3.18 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.65 - 2.49 (m, 2 H), 2.24 - 1.88 (m, 9 H), 1.85 - 1.71 (m, 2 H), 1.65 - 1.50 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H); HR-MS m/z 617.3583 (M + H)⁺

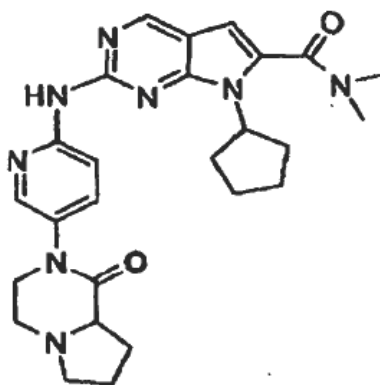
Etapa 4



10 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undec-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico

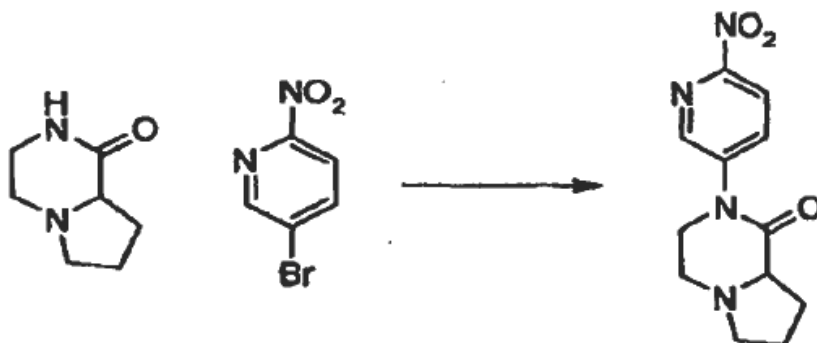
15 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 2[6-(7-ciclopentil-6-dimetilcarbamoi-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- piridin-3-il]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico (45 mg, 0.07 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undec-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (30 mg) con un rendimiento del 80%. ¹H RMN(400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1 H), 8.51 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H), 8.18 - 8.12 (m, 1 H), 7.73 - 7.64 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.85 - 4.71 (m, 1 H), 3.74 - 3.64 (m 2 H), 3.15 (s, 6 H), 3.08 - 2.96 (m, 2 H), 2.92 - 2.81 (m, 2 H), 2.64 - 2.48 (m, 2 H), 2.21 - 1.98 (m, 10 H), 1.81 - 1.69 (m, 2 H), 1.68 - 1.58 (m, 2 H). HRMS *m/z* 517.3040 (M + H)⁺

20 EJEMPLO 115



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2[5-(1-oxo-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

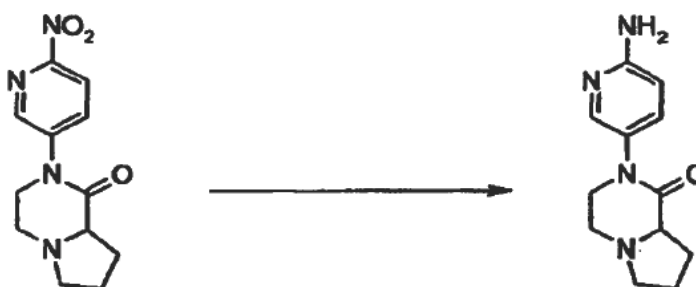
Etapa 1



Preparación de 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona

5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona se combinó con 5-bromo-2-nitropiridina lo cual dio 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona (250 mg) con un rendimiento del 66%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.73 (d, $J = 2.51$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 8.53$ Hz, 1 H), 8.29 - 8.19 (m, 1 H), 4.17 - 4.15 (m, 1 H), 3.86 - 3.76 (m, 1 H), 3.65 - 3.56 (m, 1 H), 3.27 - 3.02 (m, 3 H), 2.89 - 2.78 (m, 1 H), 2.34 - 2.20 (m, 1 H), 2.13 - 1.79 (m, 3 H). HR-MS m/z 263.1146 ($\text{M} + \text{H}^+$)

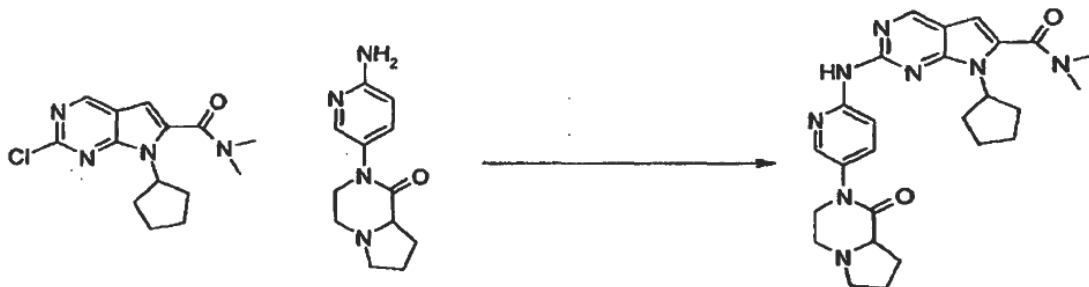
Etapa 2



10 Preparación de 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona.

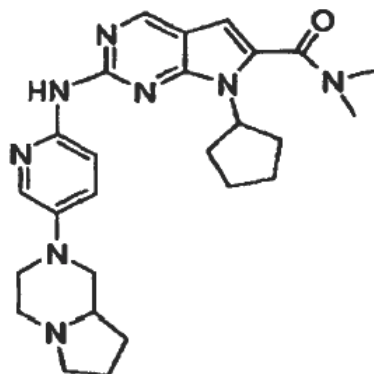
15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona se convirtió en 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona (220 mg) con un rendimiento del 99%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 - 7.78 (m, 1 H), 7.65 - 7.33 (m, 1 H), 7.06 - 6.55 (m, 1 H), 3.98 - 3.78 (m, 1 H), 3.69 - 3.55 (m, 1 H), 3.55 - 3.44 (m, 1 H), 3.23 - 2.96 (m, 3 H), 2.87 - 2.72 (m, 1 H), 2.30 - 2.12 (m, 1 H), 2.07 - 1.75 (m, 3 H). HR-MS m/z 233.1408 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Etapa 3



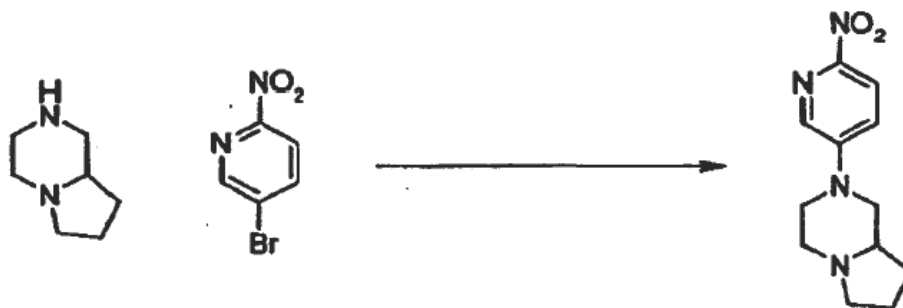
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2[5-(1-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-(6-Amino-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona se combinó con dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio dimetilamida del ácido 7- Ciclopentil-2[5-(1-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (67 mg) con un rendimiento del 31%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 9.03 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 7.76 - 7.64 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.84 - 4.70 (m, 1 H), 4.01 - 3.92 (m, 1 H), 3.74 - 3.64 (m, 1 H), 3.57 - 3.51 (m, 1 H), 3.16 (s, 6 H), 3.25 - 3.05 (m, 3 H), 2.87 - 2.79 (m, 1 H), 2.62 - 2.50 (m, 2 H), 2.31 - 2.22 (m, 1 H), 2.16 - 1.92 (m, 6 H), 1.91 - 1.82 (m, 1 H), 1.80 - 1.70 (m, 2 H). HR-MS m/z 489.2734 (M + H)⁺

EJEMPLO 116

- 10 7-ciclopentil-2-(5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida 6-

Etapa 1



Preparación de 2-(6-nitro-piridin-3-il)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina

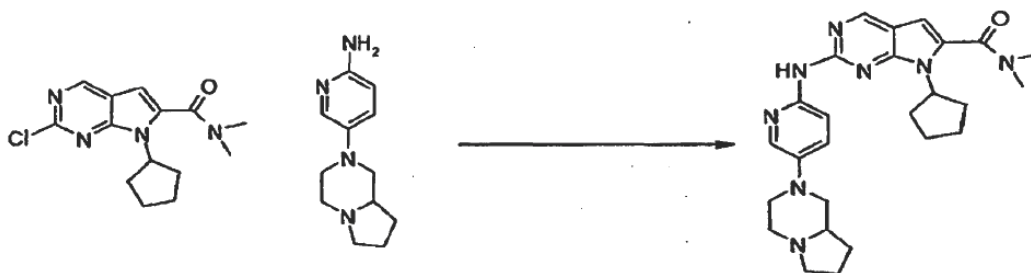
- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina (483 mg, 2.38 mmoles) se combinó con octahidropirrol[1,2-c]pirimidina (300 mg, 2.38 mmoles) lo cual dio 2-(6-nitro-piridin-3-il)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina (270 mg) con un rendimiento del 45%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.19 - 8.09 (m, 2 H), 7.26 - 7.14 (m, 1 H), 4.05 - 3.96 (m, 1 H), 3.92 - 3.80 (m, 1 H), 3.25 - 3.08 (m, 3 H), 2.87 - 2.74 (m, 1 H), 2.44 - 2.32 (m, 1 H), 2.28 - 2.08 (m, 2 H), 2.02 - 1.72 (m, 3 H), 1.61 - 1.44 (m, 1 H) MS m/z 249.2 (M + H)⁺
- 20 Etapa 2



Preparación de 5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-2-amina.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina (270 mg, 1.09 mmoles) se convirtió en 5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-2-amina (223 mg) con un rendimiento del 94%. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.57 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 9.03$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 9.02$ Hz, 1 H), 3.50 - 3.41 (m, 1 H), 3.36 - 3.24 (m, 1 H), 3.13 - 3.03 (m, 2 H), 2.81 - 2.71 (m, 1 H), 2.48 - 2.34 (m, 2 H), 2.30 - 2.15 (m, 2 H), 1.95 - 1.73 (m, 3 H), 1.52 - 1.37 (m, 1 H) HR-MS m/z 219.1612 (M + H)⁺

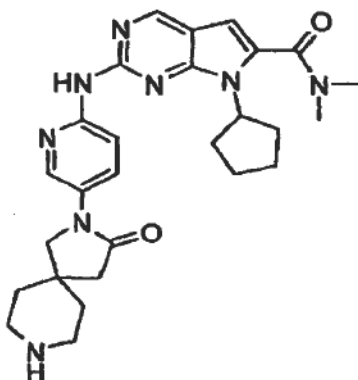
Etapa 3



- 10 Preparación de 7-ciclopentil-2-(5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

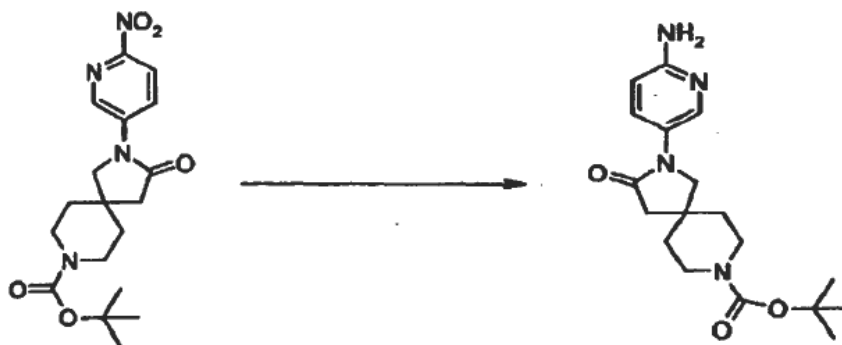
- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (100 mg, 0.34 mmoles) se combinó con 5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-2-ilamina (74.6 mg, 0.34 mmoles) lo cual dio 7-ciclopentil-2-(5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (60 mg) con un rendimiento del 37%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.18 - 8.12 (m, 1 H), 8.02-7.98 (m, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.78 - 4.68 (m, 1 H), 3.77 - 3.72 (m, 1 H), 3.62 - 3.55 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.77 - 2.63 (m, 2 H), 2.51 - 2.31 (m, 4 H), 2.30 - 2.21 (m, 1 H), 2.13 - 1.91 (m, 6 H), 1.88 - 1.58 (m, 5 H), 1.43 - 1.33 (m, 1 H) HR-MS m/z 475.2941 (M + H)⁺

- 20 **EJEMPLO 117**



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida 6-

Etapla 1



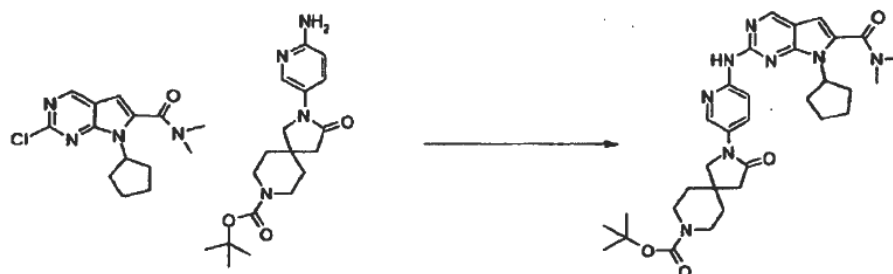
5

Preparación de tert-butilo 2-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

Siguendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 2-(6-nitropiridin-3-il)-3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 1.06 mole) se convirtió en 2-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (250 mg) con un rendimiento del 67%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (s, 1 H), 7.73 - 7.63 (m, 1 H), 6.64 - 6.56 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.61 -3.48 (m, 2 H), 3.45 - 3.34 (m, 2 H), 2.51 (s, 2 H), 1.73 - 1.62 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H); HR-MS *m/z* 347.2092 (M + H)⁺

10

Etapla 2



15

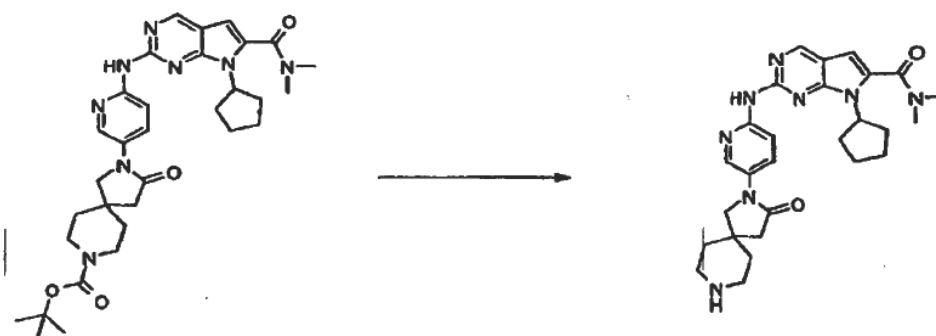
Preparación de 2-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato.

20

Siguendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (135 mg, 0.46 mmoles) se combinó con 2-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 0.46 mmoles) lo cual dio 2-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (270 mg) con un rendimiento del 97%. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.70 (s, 1 H), 8.47-8.36 (m, 2 H), 8.29

(s, 1 H), 8.02 - 7.94 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 4.79 - 4.66 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.54 - 3.45 (m, 2 H), 3.28 - 3.18 (m, 2 H), 3.02 (s, 6 H), 2.55 - 2.40 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.04 - 1.90 (m, 4 H), 1.73 - 1.49 (m, 6 H), 1.36 (s, 9 H); HR-MS m/z 603.3406 (M + H)⁺

Etapa 3

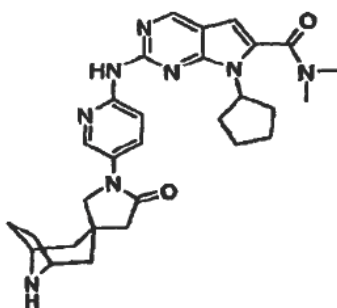


5

Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

10 Siguiendo el método 1 de desprotección, 2-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (270 mg, 0.45 mmoles) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (86 mg) con un rendimiento del 38%. ¹H RMN(400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1 H), 8.53 - 8.50 (m, 1 H), 8.48 - 8.42 (m, 1 H), 8.11 - 8.05 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.84 - 4.71 (m, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.21 - 3.10 (m, 6 H), 2.96 - 2.82 (m, 4 H), 2.62 - 2.50 (m, 4 H), 2.16-2.01 (m, 4 H), 1.82 - 1.67 (m, 6 H). HR-MS m/z 503.2882 (M + H)⁺

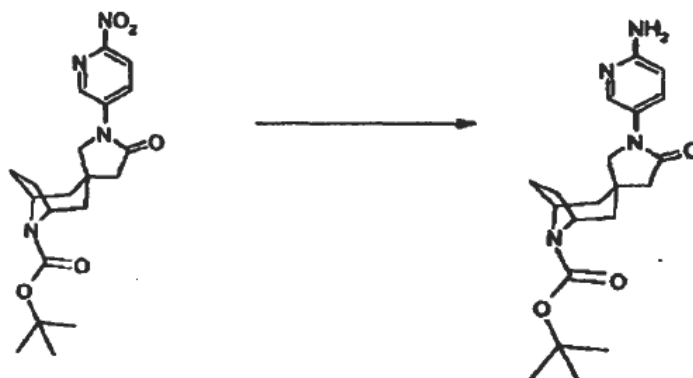
EJEMPLO 118



15

7-ciclopentil-N,N-dimetil-1-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1

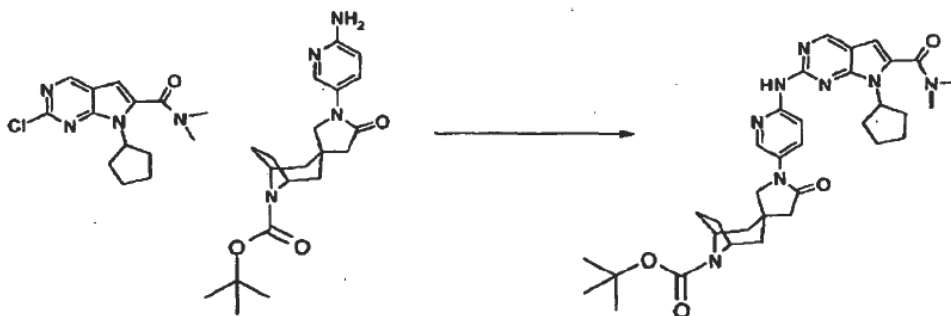


Preparación de 1'-(6-aminopiridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 1'-(6-nitropiridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 0.99 mmoles) se convirtió en 1'-(6-aminopiridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (150 mg) con un rendimiento del 40%. ^1H RMN(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1 H), 7.69 - 7.62 (m, 1 H), 6.63 - 6.55 (m, 1 H), 4.32 - 4.21 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 2.07 - 1.83 (m, 8 H), 1.49 (s, 9 H)

HR-MS m/z 373.2239 (M + H)⁺

Etapa 2

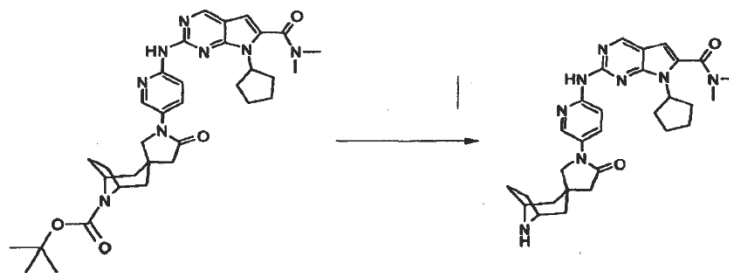


- 10 Preparación de 1'-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo.

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (162 mg, 0.55 mmoles) se combinó con 1'-(6-aminopiridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0.55 mmoles) lo cual dio 1'-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (250 mg) con un rendimiento del 86%.

- 20 ^1H RMN(400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.76 (s, 1 H), 8.56 - 8.49 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.08-7.99 (m, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 4.88 - 4.77 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.62 - 3.49 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.82 (s, 2 H), 2.65 - 2.51 (m, 2 H), 2.16 - 1.53 (m, 14 H), 1.49 (s, 9 H) HR-MS m/z 629.3568 (M + H)⁺

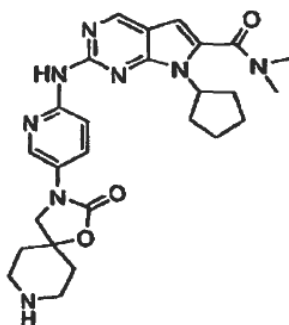
Etapa 3



Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

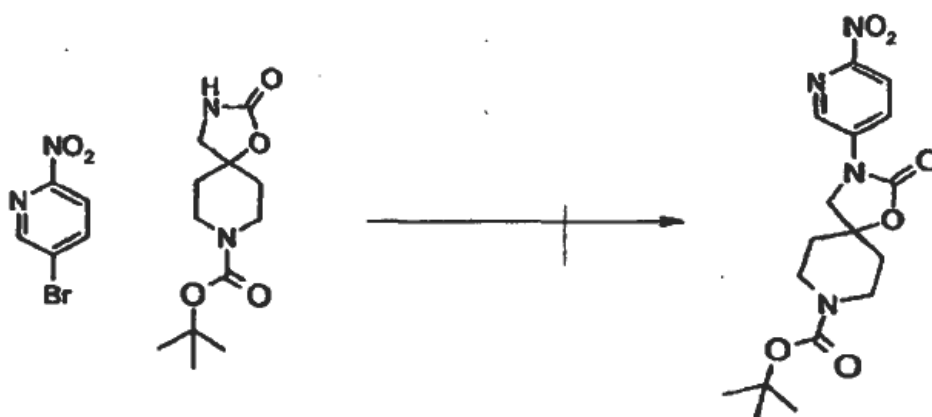
- 25 Siguiendo el método 1 general de formación de amida, 1'-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0.47 mmoles) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (56 mg) con un rendimiento del 22%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1 H), 8.50 - 8.41 (m, 2 H), 8.06 - 8.00 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.83 - 4.72 (m, 1 H), 3.73 (br, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.16 (s, 6 H), 2.82 (s, 2 H), 2.64 - 2.49 (m, 2 H), 2.16 - 1.89 (m, 12 H), 1.83 - 1.69 (m, 2 H). HR-MS m/z 529.3035 (M + H)⁺
- 30

EJEMPLO 119



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Etapa 1

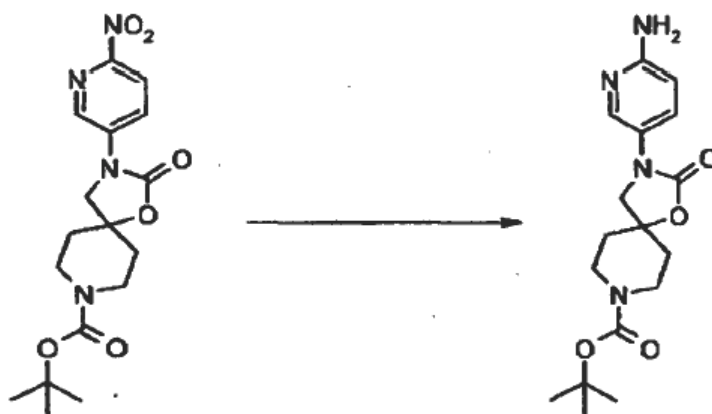


5

Preparación de éster de 3-(6-nitropiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo.

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-bromo-2-nitropiridina (238 mg, 1.17 mmoles) se combinó con 2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-6-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 1.17 mmoles) lo cual dio éster de 3-(6-nitropiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (400 mg) con un rendimiento del 90%. ¹H RMN(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.66 (s, 1 H), 8.51 - 8.44 (m, 1 H), 8.37 - 8.31 (m, 1 H), 4.00 - 3.86 (m, 1 H), 3.74 - 3.65 (m, 1 H), 3.44 - 3.28 (m, 2 H), 3.22 - 3.08 (m, 2 H), 2.08 - 1.99 (m, 2 H), 1.83 - 1.81 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H). MS *m/z* 379.1616 (M + H)⁺

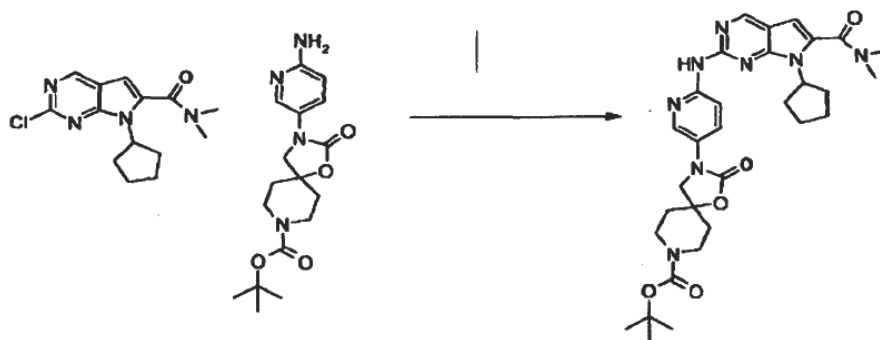
Etapa 2



Preparación de 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo.

5 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, éster de 3-(6-nitropiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 1.06 mmoles) se convirtió en 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (370 mg) con un rendimiento del 100%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1 H), 7.77 (d, $J = 9.03$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 9.03$ Hz, 1 H), 3.88 - 3.75 (m, 2 H), 3.44 - 3.33 (m, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 2.01 - 1.93 (m, 2 H), 1.89 - 1.78 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H). MS m/z 349.1879 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

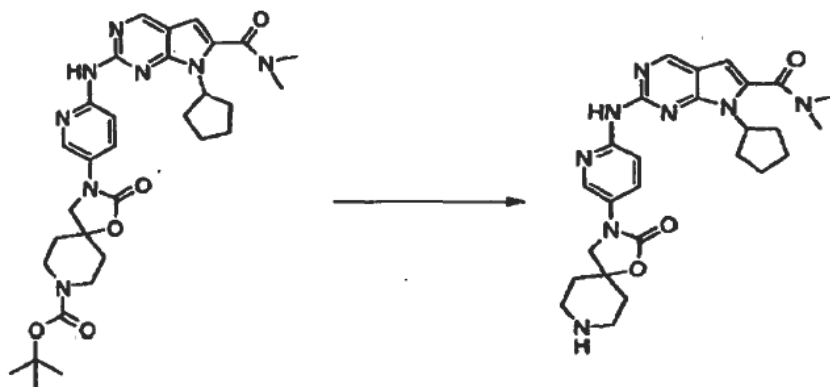
Etapa 3



10 Preparación de 3-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo.

15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (133 mg, 0.45 mmoles) se combinó con 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (158 mg, 0.45 mmoles) lo cual dio 3-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (170 mg) con un rendimiento del 62%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.89 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 9.03$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J = 2.51$ Hz, 1 H), 7.97 - 7.92 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.78 - 4.68 (m, 1 H), 3.83 - 3.73 (m, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.33 - 3.21 (m, 2 H), 3.02 (s, 6 H), 2.54 - 2.40 (m, 2 H), 2.05 - 1.86 (m, 6 H), 1.78 - 1.58 (m, 4 H), 1.38 (s, 9 H) HR-MS m/z 605.3221 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Etapa 4

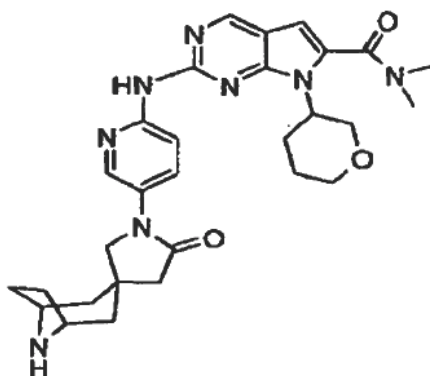


20 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

25 Siguiendo el método 1 de desprotección, 3-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0.25 mmoles) se convirtió en 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (170 mg) con un rendimiento del 62%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.49 - 8.43 (m, 1 H), 8.37-8.31 (m, 1 H), 8.05 - 8.00 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.81 - 4.67 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.35 - 3.30 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.91 - 2.79 (m, 2 H), 2.75 - 2.64 (m, 2 H), 2.55 - 2.36 (m, 2 H), 2.09 - 1.90 (m, 4 H), 1.83 - 1.73 (m, 4 H), 1.72 - 1.59 (m, 2 H)

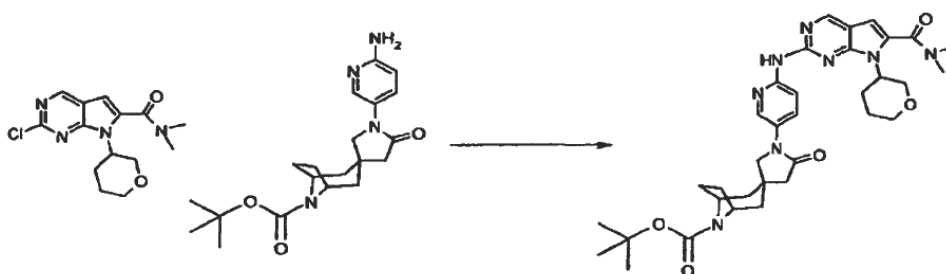
30 HR-MS m/z 505.2694 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

EJEMPLO 120



N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7-(tetrahidro-2Hpiran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

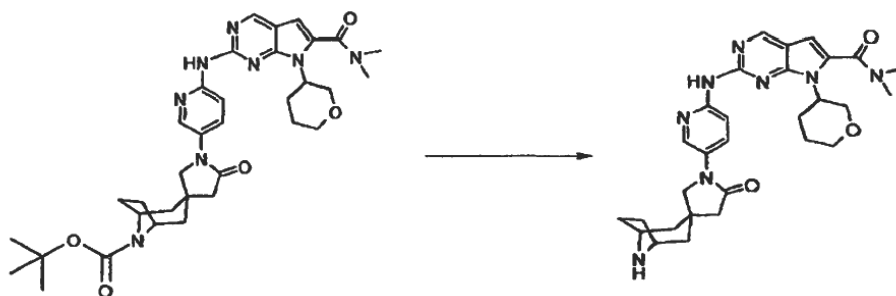
5 Etapa 1



Preparación de 1'-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo.

- 10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-N,N-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (70.6 mg, 0.23 mmoles) se combinó con 1'-(6-aminopiridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (62 mg, 0.23 mmoles) lo cual dio 1'-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (71 mg) con un rendimiento del 57%. ¹H RMN(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.77 (s, 1 H), 8.65-8.57 (m, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.15 - 8.08 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.63 - 4.52 (m, 1 H), 4.30 (br, 2 H), 4.08 - 3.96 (m, 2 H), 3.64 - 3.51 (m, 3 H), 3.18 (s, 6 H), 2.96 - 2.86 (m, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 2.16 - 1.99 (m, 3 H), 1.96 - 1.79 (m, 5 H), 1.77 - 1.52 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H). HR-MS m/z 645.3527 (M + H)⁺
- 15

Etapa 2

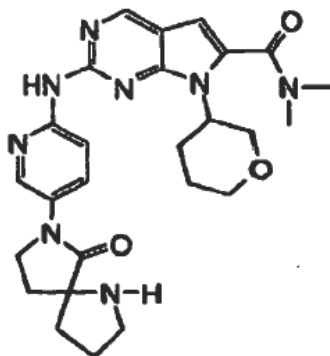


- 20 Preparación de N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Siguiendo el método 1 de desprotección, 1'-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-8-carboxilato de tert-butilo (68

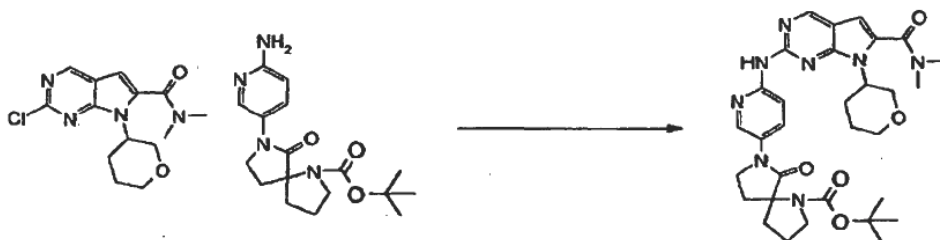
mg, 0.125 mmoles) se convirtió en N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (17 mg) con un rendimiento del 25%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1 H), 8.52-8.46 (m, 2 H), 8.08 - 8.03 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.57 - 4.39 (m, 1 H), 4.04 - 3.96 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.64 - 3.46 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.94 - 2.84 (m, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 2.14 - 2.04 (m, 1 H), 1.98 - 1.77 (m, 11 H). HR-MS m/z 545.2991 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

EJEMPLO 121



N,N-dimetil-2-(5-(6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)piridin-2-ilamino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

10 Etapa 1



Preparación de 7-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de tert-butilo.

15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-N,N-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (76 mg, 0.246 mmoles) se combinó con 7-(6-aminopiridin-3-il)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de tert-butilo (82 mg, 0.246 mmoles) lo cual dio 7-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de tert-butilo (107 mg) con un rendimiento del 72%. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.80 (s, 1 H), 8.69 - 8.57 (m, 2 H), 8.35 - 8.25 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.63-4.52 (m, 1 H), 4.06 - 3.88 (m, 2 H), 3.86 - 3.70 (m, 2 H), 3.64 - 3.46 (m, 2 H), 3.18 (s, 6 H), 3.02 - 2.84 (m, 1 H), 2.84 - 2.59 (m, 1 H), 2.24 - 1.99 (m, 6 H), 1.96 - 1.79 (m, 3 H), 1.77 - 1.52 (m, 1 H), 1.48 (s, 4 H), 1.39 (s, 5 H). HR-MS m/z 605.3210 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

20

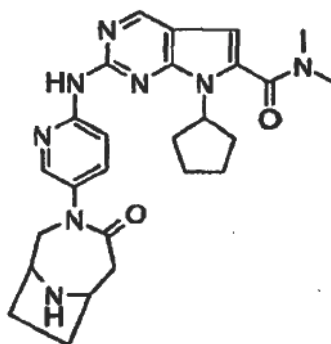
Etapa 2



Preparación de N,N-dimetil-2-(5-(6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)piridin-2-ilamino)-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

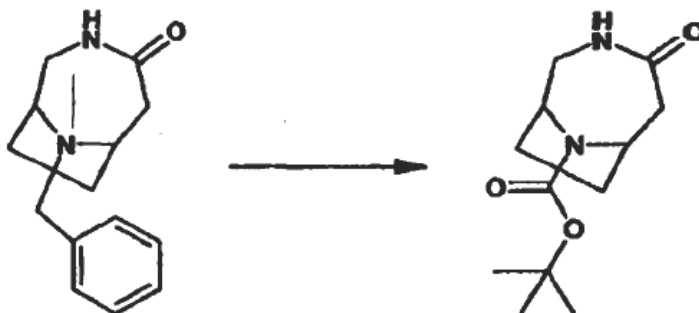
- 5 Siguiendo el método 1 de desprotección, 7-(6-(6-(dimetilcarbamoil)-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.165 mmoles) se convirtió en N,N-dimetil-2-(5-(6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)piridin-2-ilamino)-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (62 mg) con un rendimiento del 74%. ^1H RMN(400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1 H), 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.20 - 8.14 (m, 1 H), 4.57 - 4.42 (m, 2 H), 4.04 - 3.93 (m, 2 H), 3.90 - 3.83 (m, 2 H), 3.61 - 3.51 (m, 1 H), 3.49 - 3.46 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 3.03 - 2.96 (m, 1 H), 2.93 - 2.84 (m, 1 H), 2.24 - 2.14 (m, 2 H), 2.13 - 1.77 (m, 7 H). HR-MS m/z 505.2693 (M + H)⁺

10 EJEMPLO 122



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

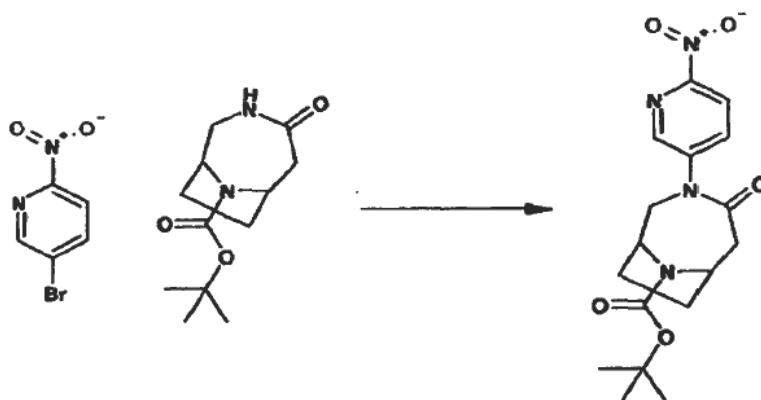
Etapa 1



- 15 Preparación de tert-butil éster del ácido 4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico. A una botella de agitación Parr de 500 mL se agregaron 10.53 gramos (45.7 mmoles) de 9-Bencil-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonan-4-ona racémica, 100 mls de metanol y 20 mls de tetrahidrofurano. En una porción individual, se agregaron 11 g (50.4 mmoles) de di-tertbutil di-carbonato. La mezcla se puso entonces bajo nitrógeno y se agregaron aproximadamente
- 20 0.5 gramos de 10% de paladio sobre carbono. La mezcla resultante se hidrogenó con agitación a aproximadamente 50 psi de hidrógeno durante 36 horas. La mezcla se retiró del agitador Parr y se agregaron aproximadamente 100 mls de diclorometano y 25 gramos de celita y se agitaron. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla se lavó con exceso de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron hasta un residuo espeso que se solidificó bajo vacío. El sólido se recristalizó a partir de diclorometano/heptanos, el sólido
- 25 blanco se secó bajo vacío lo cual dio 10.63 gramos de tert-butil éster del ácido 4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico con un rendimiento del 98%.

MS m/z 241 (M+H)⁺.

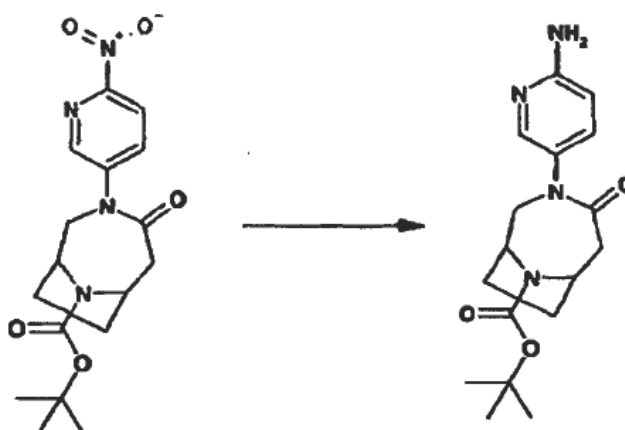
Etapa 2



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico, 1.86 g (7.72 mmoles) se combinó con 5-Bromo-2-nitro-piridina, 1.51 g (7.42 mmoles), el que después de recristalizado a partir de CH₂Cl₂-Heptanos dio el tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico, (1.59 g) con un rendimiento del 58%. TLC R_f ~ 0.45 (75% de acetato de etilo-Heptano) MS m/z 363 (M+H)⁺

Etapa 3

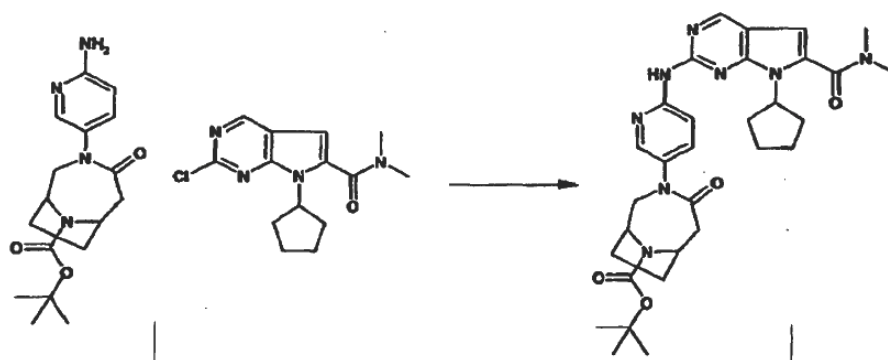


- 10 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza biciclo[4.2.1]nonano-9- carboxílico 1.59 gramos (4.24 mmoles) se convirtió en tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (1.41 gramos) con un rendimiento del 98%.

MS m/z 333 (M+H)⁺.

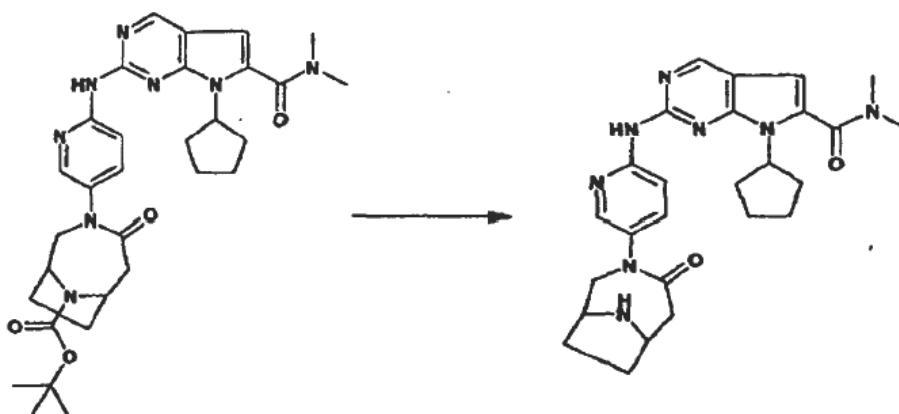
- 15 Etapa 4



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

5 Siguiendo el Esquema general 5 en una escala de 1.023 moles, tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico se combinó con 2-cloro-7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida el cual generó después de ser sometido a cromatografía en gel de SiO₂ (5-8% de CH₃OH-acetato de etilo), 0.57 gramos (95% de rendimiento) de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico, TLC RF 0.4 en 5% de CH₃OH-acetato de etilo, MS m/z 589 (M+H)⁺

10 Etapa 5



Preparación de sal de di-clorhidrato de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

15 A 0.55 gramos (0.96 mmoles) del tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico se agregaron 15 mL de acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ y se enfrió a temperatura del baño de hielo. A esta mezcla se agregaron 5 mls de HCl 4 N en dioxano. La mezcla resultante se dejó agitar hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla resultante se agitó hasta que se consumió todo el material de partida según se determinó por HPLC-MS. A esta mezcla se agregaron 50 mL de una mezcla 1:1 de acetato de etilo/dietil éter para precipitar los sólidos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con mezcla en exceso 1:1 de acetato de etilo/dietil éter y se secó bajo vacío hasta un peso constante para producir la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-bidyclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como la sal de di-hidrocloruro, 0.213 gramos (45 % de rendimiento). MS m/z 489 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 10.2 (s, 1H, amplio), 9.05 (s, 1H, amplio), 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 4.82 (m, 1H, amplio), 4.6 (d, 1 H), 4.25 (s, 1H, amplio), 4.15 (s, 1H, amplio), 3.82 (m, 1H, amplio), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10 H, amplio), 1.89 (m, 1 H), 1.65 (m, 2H).

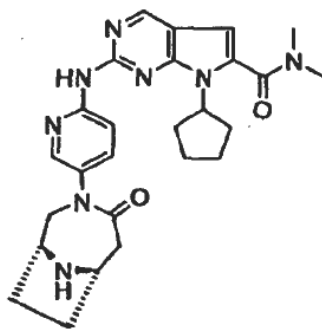
20

25

EJEMPLO 123

Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

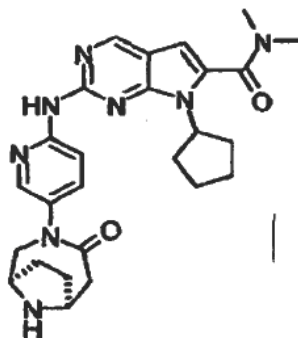
30



La separación quiral de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico (235 mg) dio aproximadamente cantidades iguales de los enantiómeros más y menos.

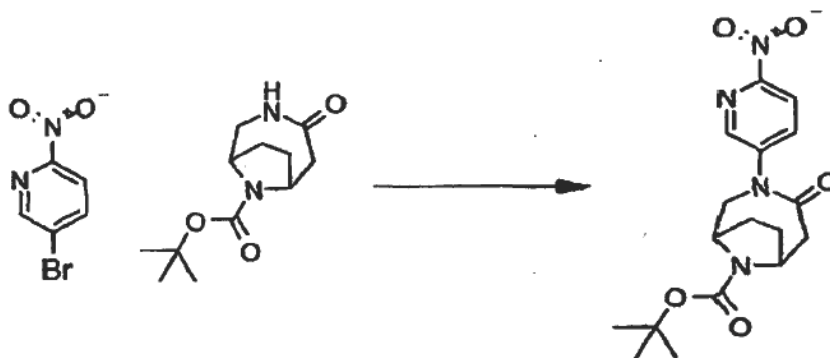
- 5 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. MS m/z 489 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 10.2 (s, 1H, amplio), 9.05 (s, 1H, amplio), 8.35 (s, 1 H), 8.0 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 4.82 (m, 1H, amplio), 4.6 (d, 1H), 4.25 (s, 1H, amplio), 4.15 (s, 1H, amplio), 3.82 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10 H, amplio), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)

10 EJEMPLO 123



dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1



15

Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

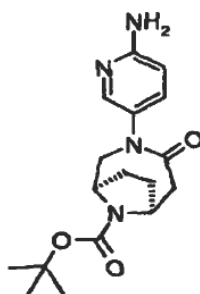
Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 5-Bromo-2-nitropiridina (1 g, 4.93 mmol) se combinó con 4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (1.18gm, 4.93 mmol) lo cual dio 3-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (1.4 g) con un rendimiento del 78%.

Etapa 2

5 La separación de 1 g del racemato tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico usando las siguientes condiciones: Columna IA 20x250 mm 5um prep con una fase móvil de 30% de Me- OH/70% de CO₂ dio aproximadamente 320 mg de 3-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano- 9-carboxilato de (1S,6R)-tert-butilo. MS *m/z* 363.4 (M+H)

Enantiómero 2, 3-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de (1R,6S)-tert-butilo y 3-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de (1S,6R)-tert-butilo (320mg). MS *m/z* 363.4 (M+H)

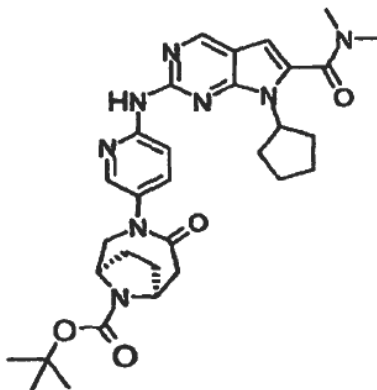
Etapa 3



10 Preparación de tert-butil éster del ácido (1R,6S)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

15 Siguiendo el procedimiento 1 de reducción del grupo nitro, 3-(6-nitropiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de (1R,6S)-tert-butilo (360 mg, 0.96 mmol) se convirtió en tert-butil éster del ácido (1R,6S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (293 mg) con un rendimiento del 92% MS *m/z* 332.9 (M+H)

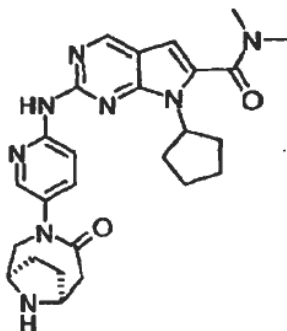
Etapa 4



20 Preparación de 3-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin- 3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de (1R,6S) tert-butilo.

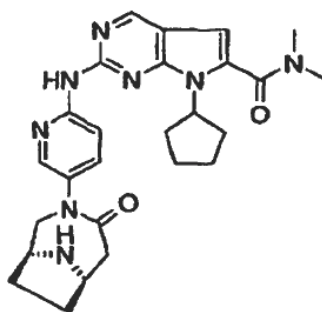
25 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido (1R,6S)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (0.548 g, 1.65 mmol) se combinó con 2-cloro-7-ciclopentil-N,Ndimetil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (483 mg, 1.65 mmol) lo cual dio 3-(6-(7-ciclopentil- 6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo [4.2.1]nonano- 9-carboxilato de (1R,6S)-tert-butilo (858 mg) con un rendimiento del 88%. MS *m/z* 588.7 (M+H)

Etapa 5



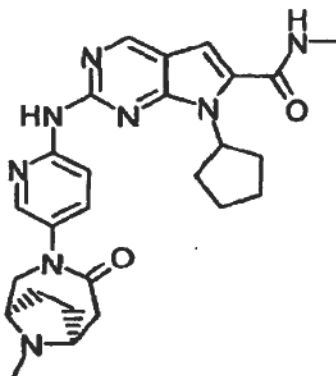
5 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. Siguiendo el método 1 de desprotección, 3-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo [4.2.1]nonano-9-carboxilato de (1R,6S)-tert-butilo (858 mg, 1.46 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (700 mg) con un rendimiento del 98%. MS m/z 488.7 (M+H)⁺.

EJEMPLO 124



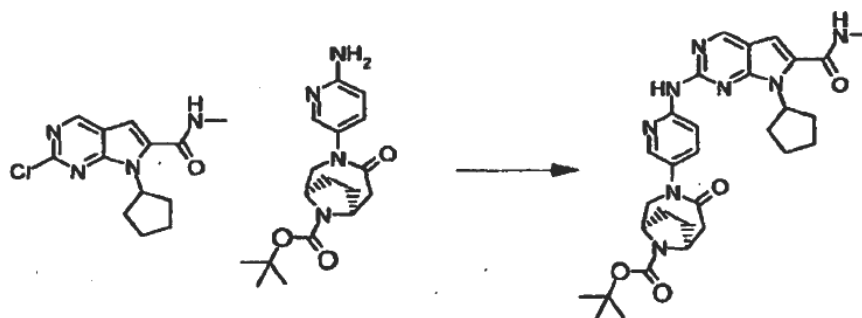
10 La dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[15-(((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se preparó a partir de la separación quiral del racemato del ejemplo 122 que se había hecho antes. ¹H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 10.2 (s, 1H, amplio), 9.05 (s, 1H, amplio), 8.35 (s, 1 H), 8.0 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 4.82 (m, 1H, amplio), 4.6 (d, 1H), 4.25 (s, 1H, amplio), 4.15 (s, 1H, amplio), 3.82 (m, 1 H), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10 H, amplio), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H) MS m/z 489 (M+H)⁺

EJEMPLO 125



metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

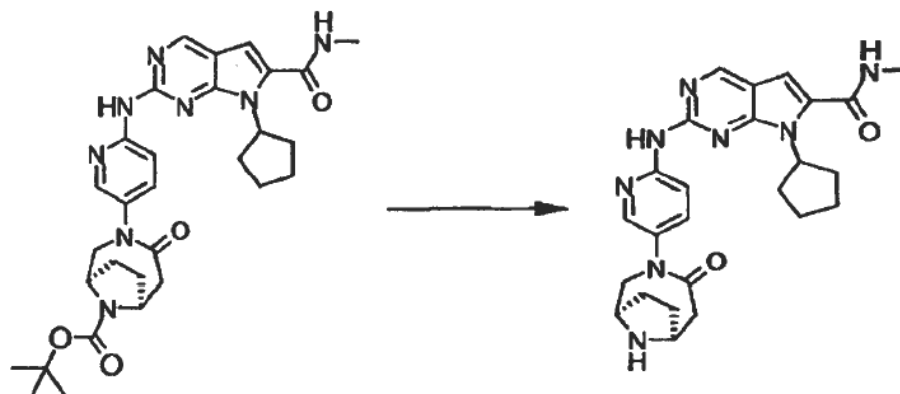
20 Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido (1R,6S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 2-cloro-7-ciclopentil-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida se combinó con 3-(6-aminopiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de (1R,6S)-tert-butilo lo cual dio tert-butil éster del ácido (1R,6S)-3-[6-(7-ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (200 mg) con un rendimiento del 78%. MS 575.8 m/z (M+H)

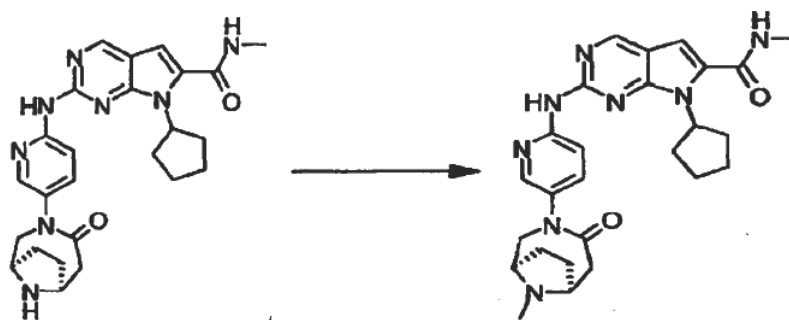
Etapa 2



- 10 Preparación de metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 15 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido (1R,6S)-3-[6-(7-Ciclopentil-6-metilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico se convirtió en metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (550 mg) con un rendimiento del 52%. MS 475.6 m/z (M+H)

Etapa 3



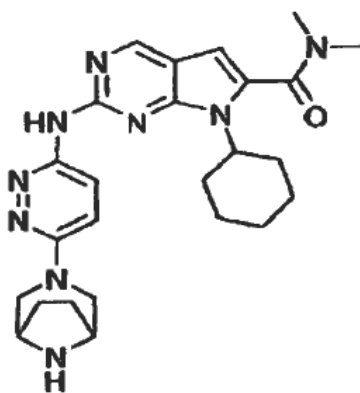
Preparación de metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1] non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se combinó con formaldehído lo cual dio metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg) con un rendimiento del 98%.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d$) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.49 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.16 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.84, 2.78$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.21 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 5.48 (t, $J=8.84$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.32 (ddd, $J=17.43, 6.57, 6.32$ Hz, 2 H), 3.01 (d, $J=5.05$ Hz, 6 H), 2.76 (dd, $J=15.66, 7.07$ Hz, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 2.06 (br. s., 4 H), 1.94 (m, 2 H)

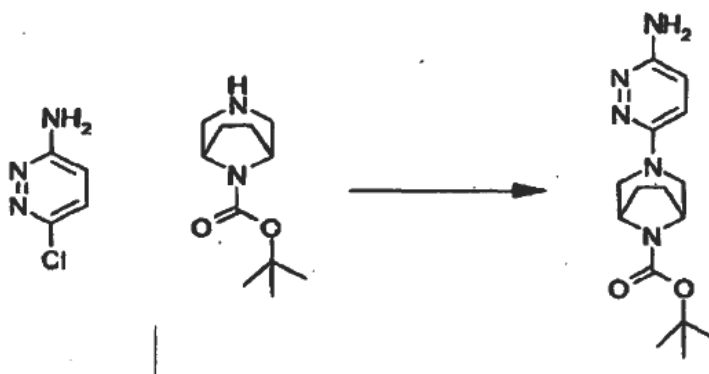
MS 489.1 m/z (M+H) $^+$

EJEMPLO 126



- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapla 1

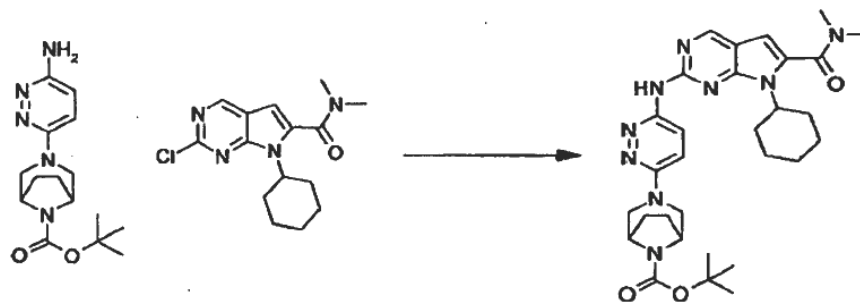


Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridazin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 20 En un mortero y pistilo se molieron juntos 6-cloro-piridazin-3-ilamina (100 mg, 0,772 mmol) y tert-butil éster del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano- 8-carboxílico (180 mg, 0,849 mmol), se colocaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 130 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego el contenido se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílica gel usando un gradiente de acetato de etilo heptano 0-50% lo cual dio el tert-butil éster del ácido 3-(6-amino-piridazin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (70.7 mg, 0.232 mmol) con un rendimiento del 30%.

- 25 MS m/z 306.1 (M+H) $^+$.

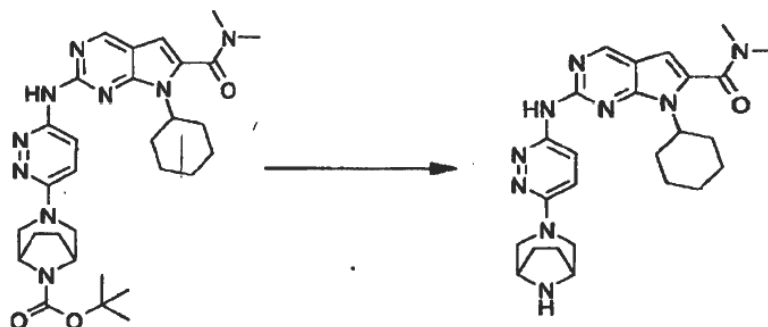
Etapla 2



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-il]-3,8-diaza- biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, la dimetilamida del ácido 2-cloro-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (25.2 mg, 0.082 mmol), se combinó con 3-(6-amino-piridazin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1] lo que después de purificación en sílica gel (gradiente de metano acetato de etilo 0-10%) dio el tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridazin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (25 mg, 0.043 mmol). MS m/z 576.3 (M+H)⁺.

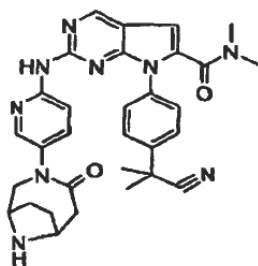
Etapa 3



- 10 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico.

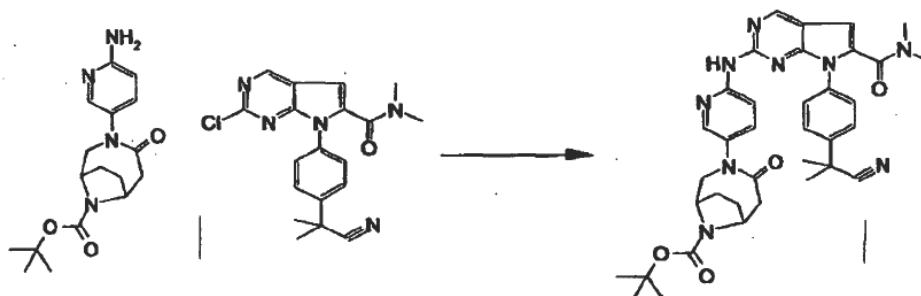
- 15 Siguiendo el método 2 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-ciclohexil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)- piridazin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (25 mg, 0.043 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-ciclohexil-2-[6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridazin-3-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (18 mg, 0.038 mmol) con un rendimiento del 88%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.66 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=10.11 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.05 (br. s., 6 H), 2.92 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 1.82 (t, *J*=13.39 Hz, 5 H), 1.67 (m, 5 H), 1.27 (m, 3 H). MS m/z 476.2 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 127



7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

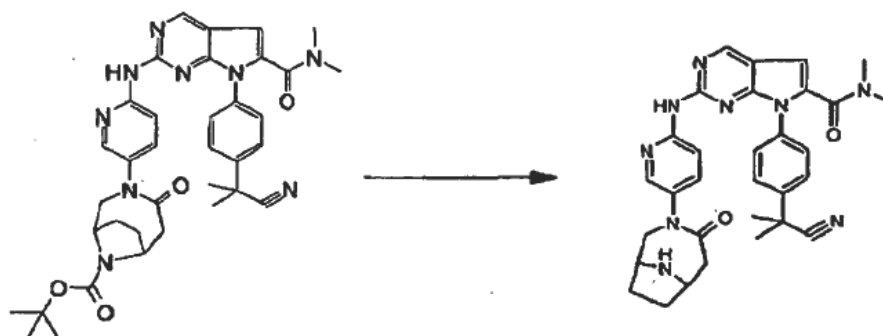
Etapa 1



Preparación de 3-(6-(7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo

- 5 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-[4-(ciano-dimetilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico lo cual dio 3-(6-(7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (160mg) con un rendimiento del 89%. MS m/z 664.7

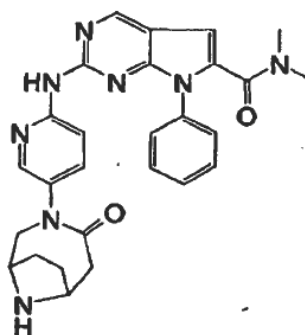
10 Etapa 2



Preparación de 7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

- 15 Siguiendo el método 1 de desprotección, 3-(6-(7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo se convirtió en 7-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (72mg) con un rendimiento del 53%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.91 (br. s., 1 H), 9.63 (br. s., 2 H), 8.94 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.72 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.40 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.73 (dd, $J=16.17, 6.57$ Hz, 1 H), 3.31 (m, 3 H), 3.02 (m, 6 H), 2.80 (dd, $J=16.67, 7.58$ Hz, 1 H), 2.08 (m, 3 H), 1.89 (br. s., 1 H), 1.77 (s, 6 H). MS m/z 546.0 (M+H)

EJEMPLO 128



dimetilamida del ácido 2-[5-(4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

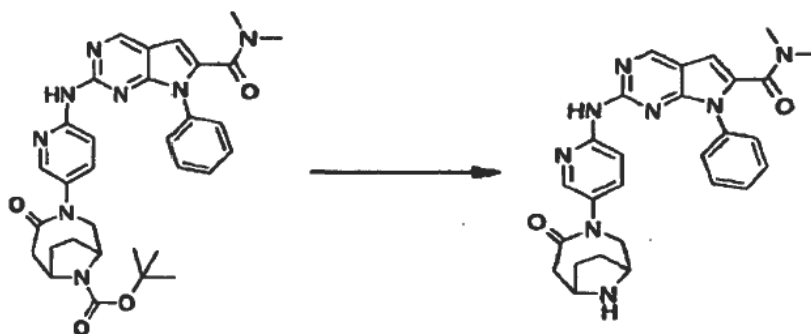
Etapa 1

5 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(6-Dimetilcarbamoil-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico.

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, dimetilamida del ácido 2-cloro-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (181 mg, 0.602 mmol) se combinó con tert-butil éster del ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (200 mg, 0.602 mmol), lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(6-dimetilcarbamoil-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (320 mg, 0.536 mmol) con un rendimiento del 86%.

MS m/z 597.6 (M+H)⁺.

Etapa 2



15 Preparación de dimetilamida del ácido 2-[5-(4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

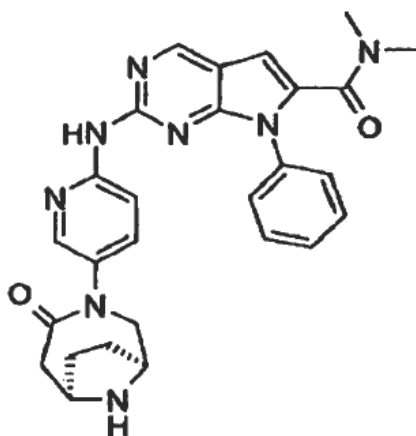
20 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(6-dimetilcarbamoil-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-9-carboxílico (320 mg, 0.536 mmol) se convirtió en la sal de clorhidrato de la dimetilamida del ácido 2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (200 mg, 0.403 mmol). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm 9.74 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H), 8.22 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 7.48 (m, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 4.44 (d, J=16.17 Hz, 1 H), 4.22 (br. s., 2 H), 3.76 (dd, J=16.17, 6.57 Hz, 1 H), 3.57 (s, 0 H), 2.91 (m, 8 H), 2.10 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H).

MS m/z 496.8 (M+H)⁺.

Etapa 3.

25 Los enantiómeros de dimetilamida del ácido 2-[5-(4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se separaron utilizando cromatografía quiral (columna AD-H, columna de 21x250mm, alcohol isopropílico al 40% con dietilamina al 0.2% /CO₂ al 60%) lo cual dio lo siguiente.

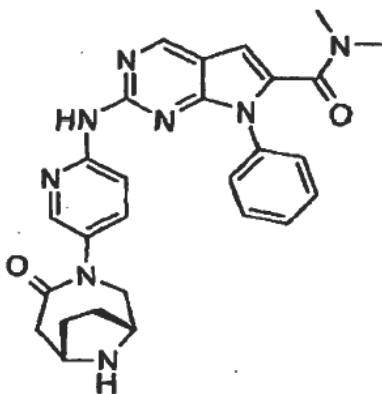
EJEMPLO 129



dimetilamida del ácido 2-[5-((1S,6R)-4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilaminol-7-fenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico

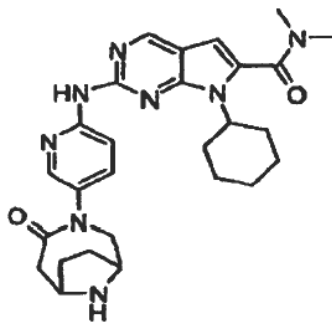
- 5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.74 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H), 7.48 (m, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 4.44 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 4.22 (br. s., 2 H), 3.76 (dd, $J=16.17, 6.57$ Hz, 1 H), 3.57 (s, 0 H), 2.91 (m, 8 H), 2.10 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H). MS m/z 497 (M+H) $^+$. Tiempo de retención de 1.88

EJEMPLO 130



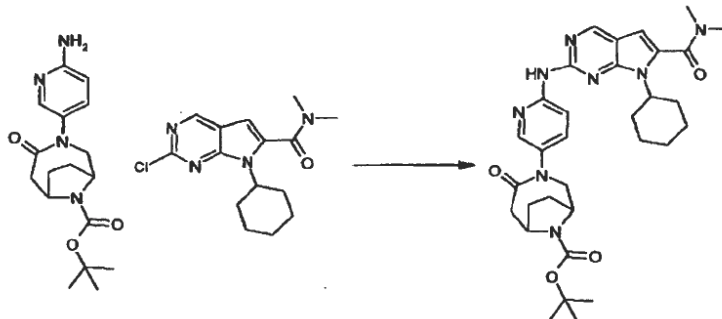
- 10 dimetilamida del ácido 2-[5-((1R,6S)-4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.74 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H), 7.48 (m, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 4.44 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 4.22 (br. s., 2 H), 3.76 (dd, $J=16.17, 6.57$ Hz, 1 H), 3.57 (s, 0 H), 2.91 (m, 8 H), 2.10 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H). MS m/z 497 (M+H) $^+$. Tiempo de retención de 2.61 minutos.

15 EJEMPLO 131



7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida 6-

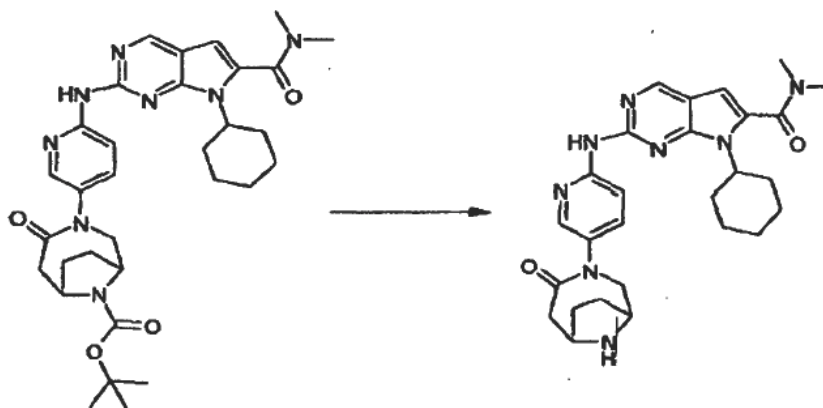
Etapa 1



5 Preparación de 3-(6-(7-ciclohexil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo.

10 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, 3-(6-aminopiridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.361 mmol) se combinó con 2-cloro-7-ciclohexil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (111 mg, 0.361 mmol) lo cual dio 3-(6-(7-ciclohexil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (120 mg) con un rendimiento del 55.1%. MS m/z 603.6 (M+H)⁺.

Etapa 2

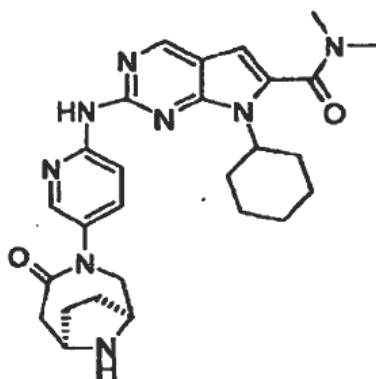


15 Preparación de 7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

20 Siguiendo el método 1 de desprotección, 3-(6-(7-ciclohexil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.199 mmol) se convirtió en la sal de clorhidrato de 7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (90 mg) con un rendimiento del 90%. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.63 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=2.51 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.37 (t, J=3.51 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=14.56 Hz, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.62 (dd, J=14.56, 6.53 Hz, 1 H), 3.18 (s, 6 H), 2.97 (m, 2 H), 2.63 (d, J=11.04 Hz, 2 H), 2.03 (m, 7 H), 1.82 (d, J=11.54 Hz, 2 H), 1.40 (m, 4 H).

MS m/z 502.9 (M+H)⁺.

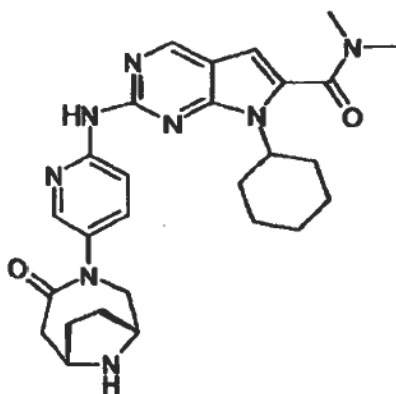
EJEMPLO 132



dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico

- 5 Los enantiómeros se separaron utilizando cromatografía quiral (columna AD-H, columna de 21x250mm, alcohol isopropílico al 40%, con dietilamina al 0.2%/CO₂ al 60%: El enantiómero 1 tuvo un tiempo de retención de 1.75 minutos y

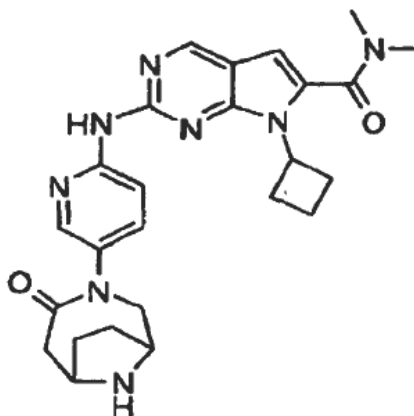
EJEMPLO 133



- 10 dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin- 6-carboxílico

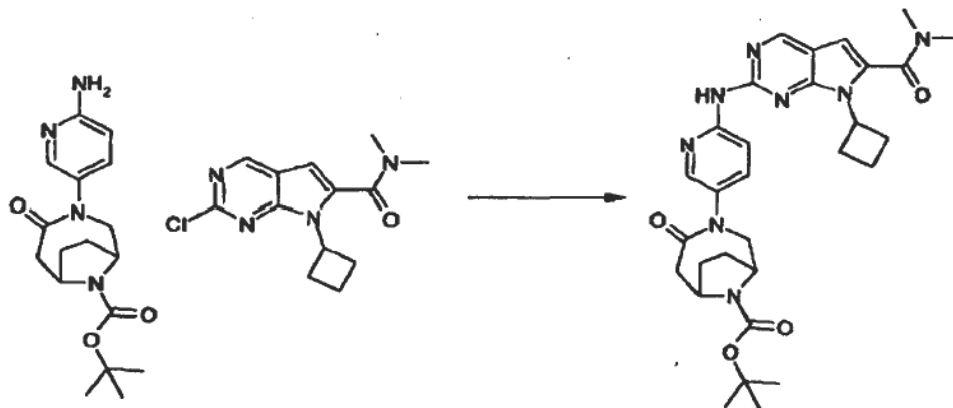
El enantiómero 2 tuvo un tiempo de retención de 2.21 minutos.

EJEMPLO 134



dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Etapa 1

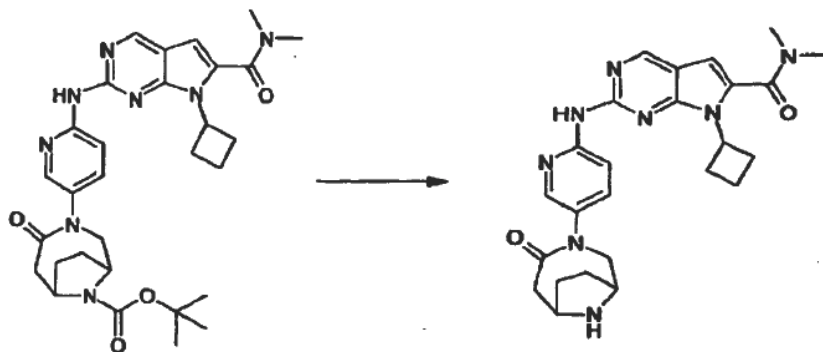


- 5 Preparación de 3-(6-(7-ciclobutil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo

Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil-3-(6-(7-ciclobutil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato (119 mg, 0.359 mmol) se combinó con 2-cloro-7-ciclobutil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (100 mg, 0.359 mmol) lo cual dio 3-(6-(7-ciclobutil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (150 mg) con un rendimiento del 73%. MS m/z 575.2 (M+H)⁺.

- 10

Etapa 2

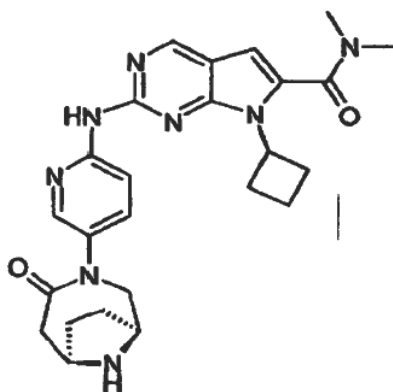


- 15 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Siguiendo el método 1 de desprotección, 3-(6-(7-ciclobutil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de tert-butilo (153 mg, 0.266 mmol) se convirtió en la sal de HCl de dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (76 mg) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.63 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.17 (m, 2 H), 7.59 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.00 (t, J=8.59 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.62 (dd, J=14.91, 6.32 Hz, 1 H), 3.24 (dd, 2 H), 3.17 (s, 6 H), 2.94 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 1.98 (m, 7 H). MS m/z 475.4 (M+H)⁺.

- 20

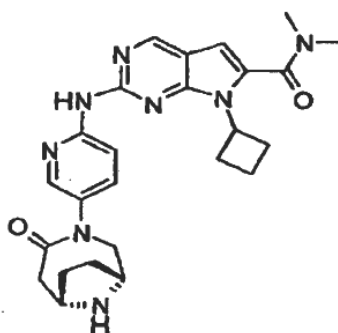
EJEMPLO 135



dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-yl)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6- carboxílico

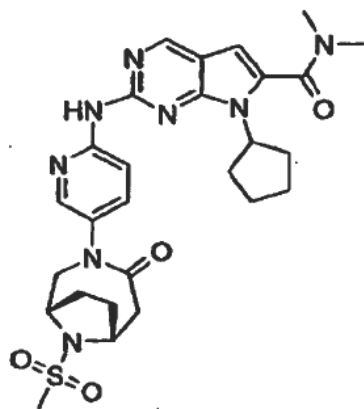
- 5 Usando cromatografía quiral (columna IA, columna de 21x250mm, alcohol isopropílico al 40%, con dietilamina al 0.2%/CO₂ al 60%, se separaron los enantiómeros de la dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-yl)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. El enantiómero 1, dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-yl)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, tuvo un tiempo de retención de 1.98 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.63 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.17 (m, 2 H), 7.59 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.00 (t, J=8.59 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.62 (dd, J=14.91, 6.32 Hz, 1 H), 3.24 (dd, 2 H), 3.17 (s, 6 H), 2.94 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 1.98 (m, 7 H). MS m/z 475.4 (M+H)⁺.
- 10

EJEMPLO 136

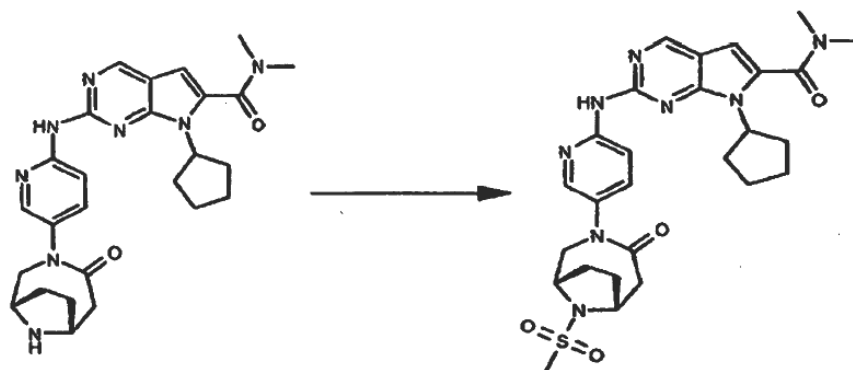


- 15 El enantiómero 2 de la dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-yl)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-yl)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, tuvo un tiempo de retención de 2.72 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) S ppm 8.75 (s, 1 H), 8.63 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.17 (m, 2 H), 7.59 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.00 (t, J=8.59 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.62 (dd, J=14.91, 6.32 Hz, 1 H), 3.24 (dd, 2 H), 3.17 (s, 6 H), 2.94 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 1.98 (m, 7 H). MS m/z 475.4 (M+H)⁺.
- 20

EJEMPLO 137



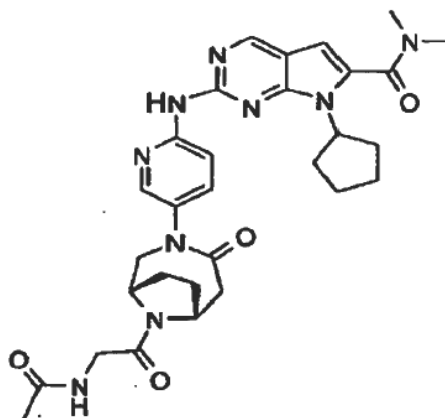
7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-9-(metilsulfonyl)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



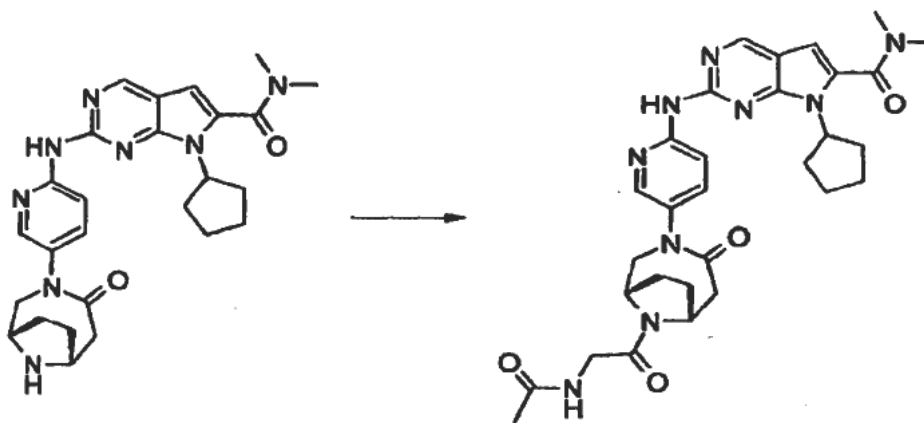
- 5 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-9-(metilsulfonyl)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Una muestra de 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50 mg, 0.102 mmol), cloruro de metanosulfonylo (12.3 mg, 0.107 mmol) y diisopropil etilamina (0.027 ml, 0.154 mmol) se combinaron en 1 mL de DCM en un vial con tapa rosca junto con una barra de agitación y se dejó agitar durante 16 hr. La reacción fue entonces tomada en EtOAc, y se extrajo con solución de Na_2CO_3 saturado, luego con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal (0-75% acetato de etilo en heptano) lo cual dio 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-9-(metilsulfonyl)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (25mg) con un rendimiento del 44%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.66 (s, 2 H), 8.47 (d, $J=9.09$ Hz, 2 H), 8.07 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.09 (s, 6 H), 3.00 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.49 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 1.66 (br. s., 4 H). MS m/z 566.9 (M+H).

EJEMPLO 138



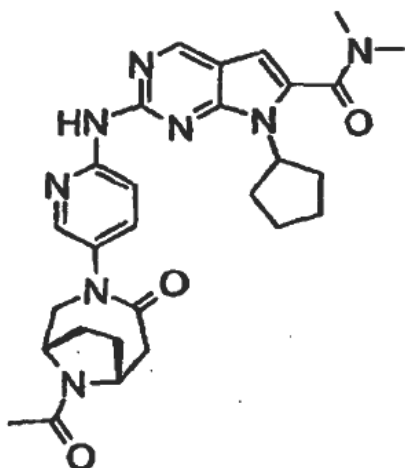
2-(5-((1S,6R)-9-(2-acetamidoacetil)-4-oxo-3,8-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,Ndimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



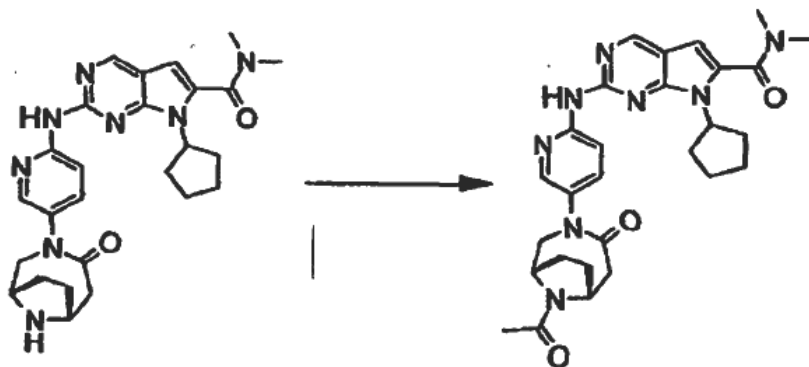
- 5 Preparación de 2-(5-((1S,6R)-9-(2-acetamidoacetil)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil- N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

El ácido 2-acetamidoacético (12 mg, 0.102 mmol) se combinó con diisopropiletilamina (0.018 ml, 0.102 mmol) y HBTU (38.8 mg, 0.102 mmol) en DMF (1 ml) durante 15 min. Se agregó entonces 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50 mg, 0.102 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 4 horas. La reacción se vertió entonces en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel lo cual dio 2-(5-((1S,6R)-9-(2-acetamidoacetil)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (45 mg) con un rendimiento del 77%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.71 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 8.82 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H), 6.63 (s, 2 H), 4.76 (m, 2 H), 4.53 (br. s., 1 H), 4.44 (br. s., 0 H), 4.21 (d, *J*=14.65 Hz, 0 H), 3.95 (m, 2 H), 3.61 (dd, *J*=14.91, 5.81 Hz, 1 H), 3.04 (m, 6 H), 2.78 (m, 1 H), 2.40 (m, 3 H), 2.00 (m, 6 H), 1.89 (s, 3 H), 1.66 (m, 3 H). MS *m/z* 588.6 (M+H)

EJEMPLO 139



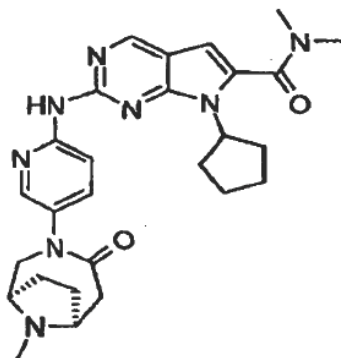
2-(5-((1S,6R)-9-acetil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



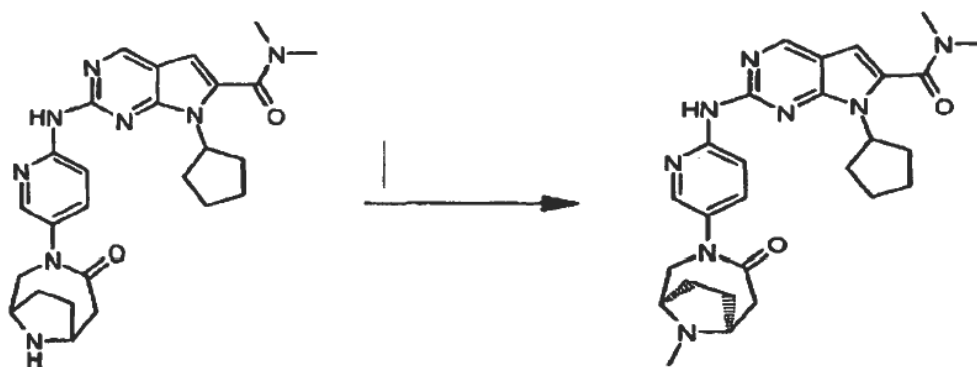
- 5 Preparación de 2-(5-((1S,6R)-9-acetil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

Una muestra de 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50 mg, 0.102 mmol), anhídrido acético (0.020 ml, 0.113 mmol) y diisopropiletilamina (0.014 ml, 0.154 mmol) se combinaron con 1 ml de DCM. La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas y luego se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel lo cual dio Z-(5-((1S,6R)-9-acetil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (32 mg) con un rendimiento del 52%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.70 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.33 (dd, $J=9.09, 6.06$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J=9.09, 2.53$ Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.76 (t, $J=8.84$ Hz, 1 H), 4.70 (br. s., 0 H), 4.55 (m, 0 H), 4.43 (s, 0 H), 4.34 (br. s., 0 H), 4.18 (d, $J=14.65$ Hz, 0 H), 4.06 (d, $J=14.15$ Hz, 0 H), 3.59 (m, 1 H), 3.06 (br. s., 6 H), 2.98 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 2.87 (d, $J=14.65$ Hz, 0 H), 2.73 (m, 1 H), 2.44 (br. s., 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.05 (d, $J=4.55$ Hz, 3 H), 1.98 (m, 6 H), 1.82 (m, 2 H), 1.66 (d, $J=5.56$ Hz, 3 H), 1.23 (br. s., 1 H). MS m/z 531.6 (M+H).

EJEMPLO 140



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

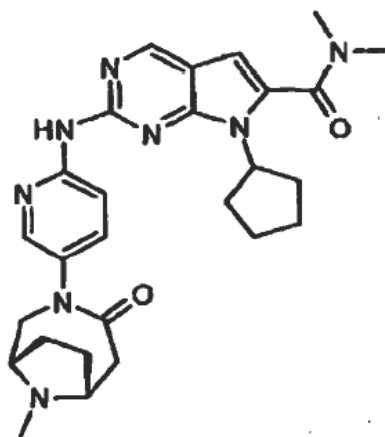


- 5 Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

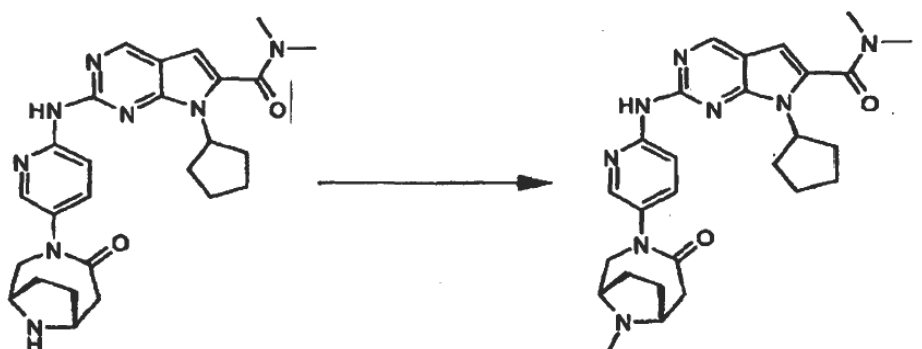
10 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (90 mg, 0.184 mmol) se combinó con formaldehído (37% solución en agua, 0.041ml, 1.474 mmol) lo que después de la cromatografía en sílica gel dio 7- ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (90 mg) con un rendimiento del 97%.

15 ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.31 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=9.09, 2.53$ Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.16 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.20 (t, $J=6.57$ Hz, 1 H), 3.06 (br. s., 6 H), 2.99 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.06 (m, 6 H), 1.81 (m, 2 H), 1.67 (m, 3 H). MS m/z 503.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 141



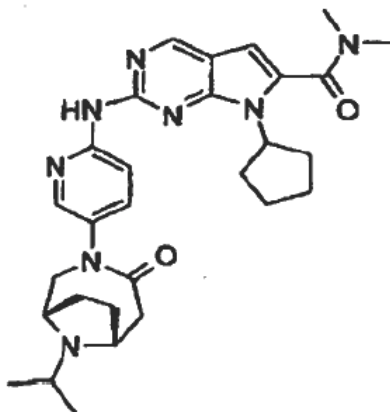
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-metil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



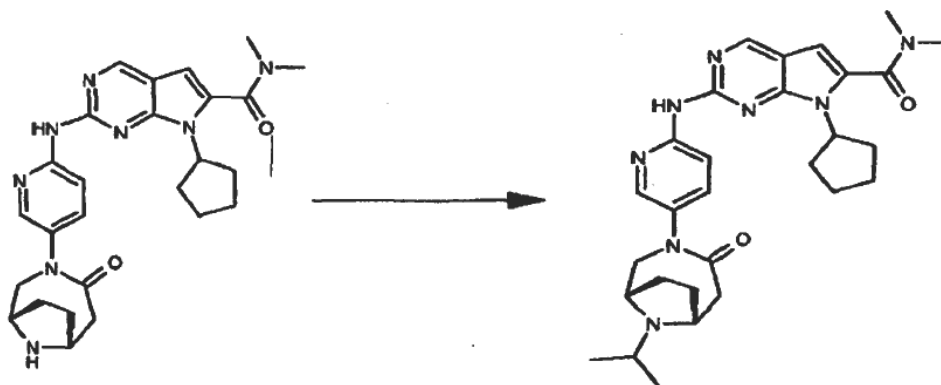
5 Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-metil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

10 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, la dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se combinó con formaldehído (solución al 37% en agua) lo que después de purificación dio la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (41 mg) con un rendimiento del 80%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.31 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J*=9.09, 2.53 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.16 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.20 (t, *J*=6.57 Hz, 1 H), 3.06 (br. s., 6 H), 2.99 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.06 (m, 6 H), 1.81 (m, 2 H), 1.67 (m, 3 H). MS *m/z* 502.9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 142



15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-isopropil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

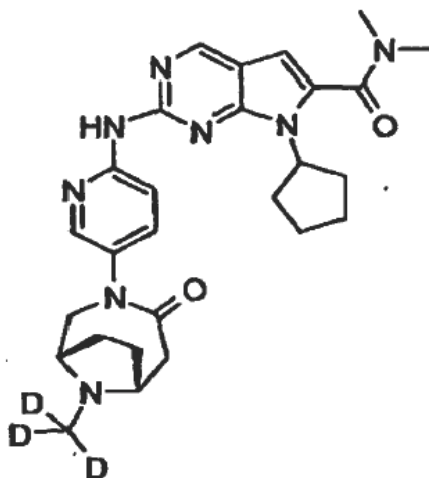


Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-isopropil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-y)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

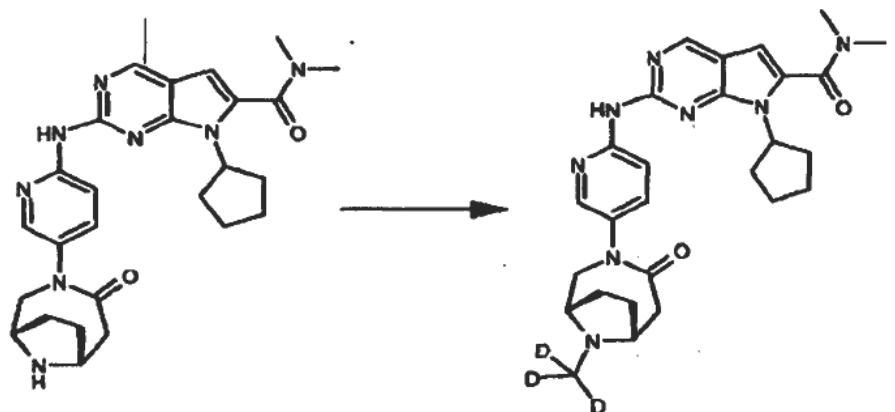
5 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (65 mg, 0.133 mmol) se combinó con acetona (0.05 mL, 0.665 mmol) lo cual dio la dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-isopropil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (61 mg) con un rendimiento del 86%. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.67 (s, 1 H), 8.44 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 4.73 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.21 (br. s., 1 H), 3.08 (m, 7 H), 2.97 (br. s., 1 H), 2.53 (m, 3 H), 1.95 (m, 6 H), 1.66 (m, 3 H), 1.07 (t, *J*=5.81 Hz, 6 H). MS *m/z* 531.6 (M+H)

10

EJEMPLO 143



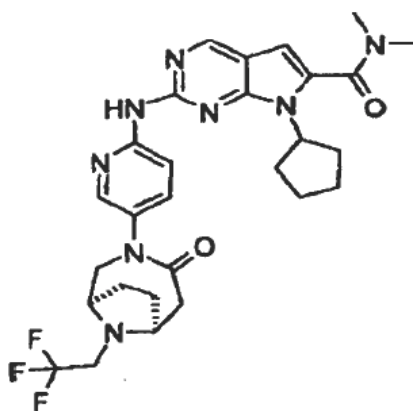
15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-trideuterometil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1] non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



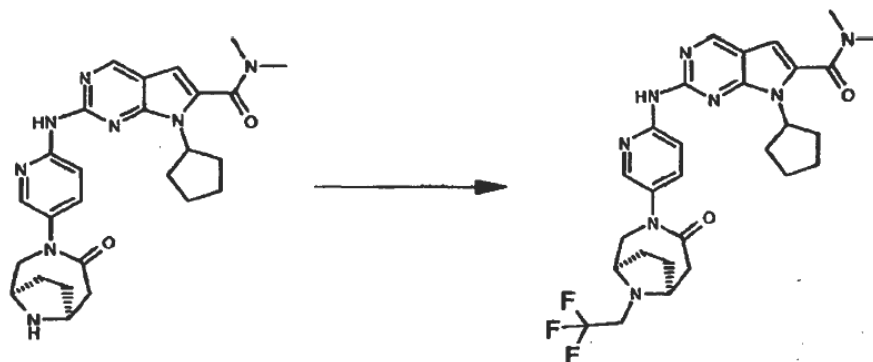
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-trideuterometil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 1 general de alquilación reductora, 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (50mg, 0.102 mmol) se combinó con formaldehído- d_2 (0.015ml, 0.015 mL) lo cual dio dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-9-trideuterometil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (43 mg) con un rendimiento del 85%. 1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 8.53 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.56 (dd, $J=9.09$, 2.53 Hz, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.82 (t, $J=8.84$ Hz, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 3.41 (m, 6 H), 3.16 (m, 2 H), 2.79 (m, 3 H), 2.59 (m, 2 H), 2.24 (br. s., 2 H), 2.08 (m, 6 H), 1.75 (m, 3 H). MS m/z 506.6 (M+H)
- 10

EJEMPLO 144



7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-4-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

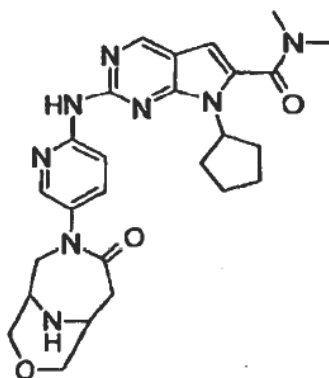


15

Preparación de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-4-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

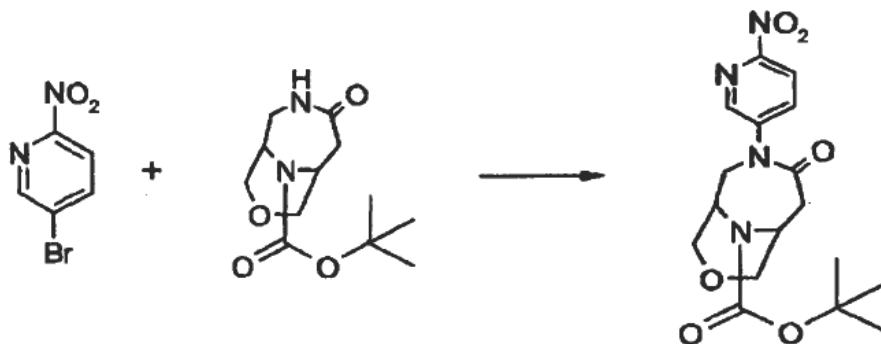
- Una muestra de +7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (60 mg, 0.123 mmol) se combinó con 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0.035 ml, 0.246 mmol) en dimetilformamida (1 mL) y se calentaron hasta (80°C) durante la noche. La reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron lo cual dio un material crudo que se purificó por cromatografía de columna en sílica gel lo cual dio 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-4-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil) 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (45 mg) con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.51 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J*=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.80 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H), 4.23 (d, *J*=13.64 Hz, 1 H), 3.47 (m, 3 H), 3.16 (s, 6 H), 3.06 (m, 3 H), 2.83 (dd, *J*=15.66, 7.07 Hz, 1 H), 2.57 (dd, *J*=12.13, 8.59 Hz, 2 H), 2.04 (m, 6 H), 1.70 (m, 4 H). MS *m/z* 571.6 (M+H)

EJEMPLO 145



- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

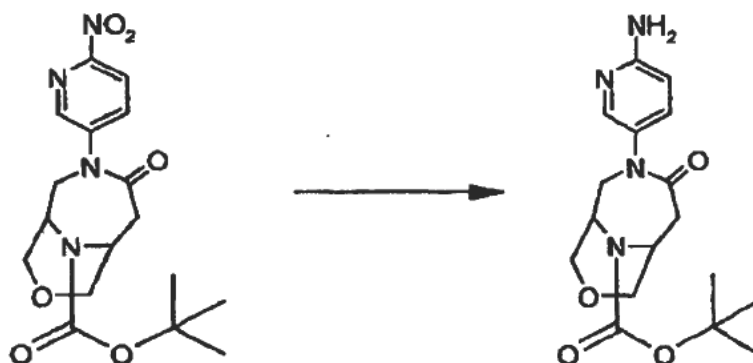
Etapa 1



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico

- 20 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 4-Oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (0.776 g, 3.03 mmol) se combinó con 5-Bromo-2-nitro-piridina (0.676 g, 3.33 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-(6-Nitro-piridin-3-il)-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (0.69 g, 1.732) con un rendimiento del 57.2%. MS *m/z* 379.4 (M+H)

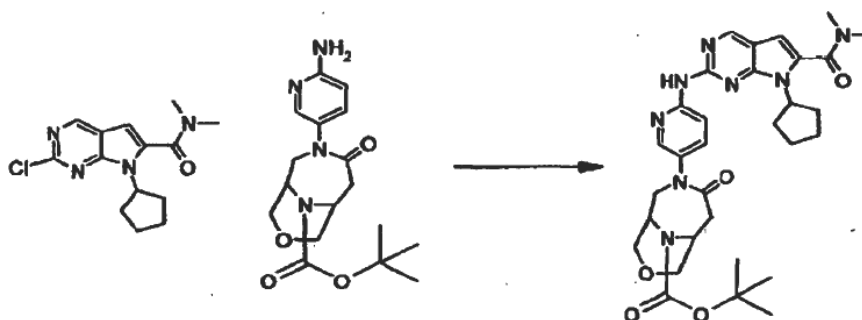
Etapa 2



Preparación de tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento general de reducción de nitro, tert-butil éster del ácido 3-(6-nitro-piridin-3-il)-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (690 mg, 1.824 mmol) se convirtió en tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (351 mg, 1.007 mmol) con un rendimiento del 55.2%. MS m/z 349.3 (M+H)

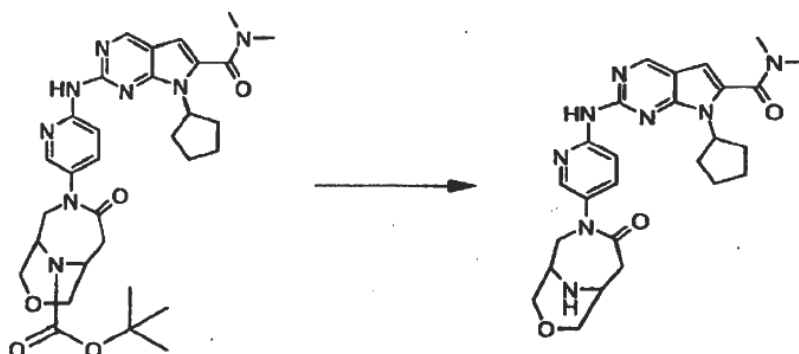
Etapa 3



- 10 Preparación de tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico

- 15 Siguiendo el procedimiento 1 general de acoplamiento N-C, tert-butil éster del ácido 3-(6-Amino-piridin-3-il)-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (350 mg, 1.047 mmol) se combinó con dimetilamida del ácido 2-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (337mg, 1.151 mmol) lo cual dio tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (476 mg, 0.787 mmol) con un rendimiento del 75%. MS m/z 604.6 (M+H)

Etapa 4



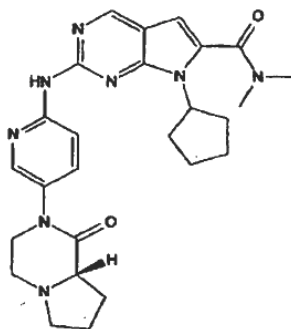
Preparación de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 5 Siguiendo el método 1 de desprotección, tert-butil éster del ácido 3-[6-(7-Ciclopentil-6-dimetilcarbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-4-oxo-8-oxa-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano-10-carboxílico (470 mg, 0.777 mmol) se convirtió en dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-8-oxa-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (231 mg, 0.457 mmol) con un rendimiento del 58.82%. ^1H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 10.2 (s, 1H, amplio), 9.05 (s, 1H, amplio), 8.35 (s, 1 H), 8.0 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 4.82 (m, 1H, amplio), 4.6 (d, 1H), 4.25 (s, 1H, amplio), 4.15 (s, 1H, amplio), 3.82 (m, 1H, amplio), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10 H, amplio), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H) MS m/z 504.6 (M+H)

10 EJEMPLO 146 -147

- 15 Una muestra de dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se separó quiralmente para dar (enantiómero 1) dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((S)-1-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y (enantiómero 2) dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((R)-1-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

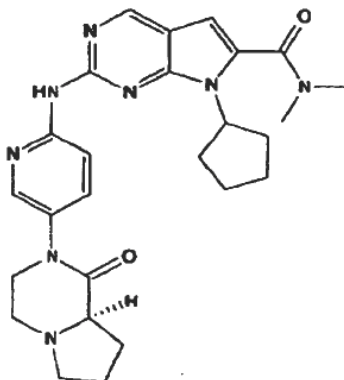
EJEMPLO 146



dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((S)-1-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

- 20 Sólido blanco (4 mg) MS m/z 489.3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 147



Dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((R)-1-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. Sólido blanco (5 mg) MS m/z 489.3 (M+H)⁺.

- 25 Ensayos biológicos

Ensayo de actividad enzimática de la CDK4/ciclina D1

Un ensayo para monitorizar la fosforilación catalizada de la CDK4/ciclina D1 de pRb en el sitio Ser780 se realizó utilizando TR-FRET en un formato de 384 pozos, y se utilizó para la determinación de IC₅₀ y análisis cinético. La reacción se llevó a cabo en un volumen de 30 µL que contenía 0,3 nM CDK4/ciclina D1, biotina-PRB 150 nM (773-924), 3 µM de ATP, y DMSO al 1.3% (o compuesto en DMSO) en el regulador de ensayo (HEPES-Na 50 mM, pH 7,5; MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0.02%, y BSA al 0.05%). Se agregó ATP 3 µM al final para iniciar la reacción. La reacción se detuvo con 10 µl de EDTA-Na 240 mM (pH 8.0) después de 60 min de incubación a 22 °C. La señal fue desarrollado mediante la adición de 40 µL de solución de detección que contenía SA-APC 40 nM, 143 ng/ml de anticuerpo anti-fosfo-pRb (S780), y el anticuerpo IgG anti-conejo 1 nM Eu-W1024 en el regulador de detección (HEPES-Na 50 mM, pH 7.5, EDTA-Na 60 mM, pH 8.0, BSA al 0.05%, y Triton X-100 al 0.1%). Después de 60 min de incubación en la oscuridad, la placa fue leída en Envision (Perkin Elmer 2102-0010).

La CDK4/ciclina D1 humana se expresó en células Sf21 a través de la infección por baculovirus

Un ensayo de actividad enzimática de CDK6/ciclina D3 se puede realizar utilizando los procedimientos generales delineados en el ensayo enzimático de CDK4/ciclina. El complejo enzimático de CDK6 /ciclina D3 se puede adquirir de una fuente comercial (CamaBiosciences, Cat. No. 04-107)

15 Ensayo de actividad enzimática de CDK1/ciclina B

Se utilizó un ensayo de punto final IMAP-FP™ de microtitulación en 384 pozos (Tecnología de Marca Registrada de Dispositivos Moleculares) para las mediciones de la actividad CDK1/ciclina B quinasa. El mismo ensayo se utilizó para la determinación de IC₅₀ de los inhibidores de moléculas pequeñas. En general, las reacciones de quinasa se llevaron a cabo en volúmenes de µL en la solución de reacción, que se componía de 2 µL de compuesto (en DMSO al 20%), 8 µL de CDK1/ciclina B en el regulador de reacción 1x (Dispositivos Moleculares, Cat. No. R8139), 10 µL de mezcla de sustrato de péptido Tamra histona-H1 (Dispositivos Moleculares, Cat. No. R7384) y ATP (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01) en el Regulador de Reacción 1x con DTT 1 mM recién añadido. La mezcla de reacción final contenía el compuesto (inhibidor) con la concentración que varía de 0.005 - 10 µM, DMSO al 2%, 0.25 nM CDK1/ciclina B, 100 nM de péptido Tamra histona-H1, y ATP 20 µM.

25 Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas negras Costar de fondo plano de 384 pozos (Corning, Cat. No. 3710) durante 120 minutos y luego se detuvieron mediante la adición de 60 µL diluido 400 veces 1x Regulador de Enlazamiento Progresivo A (Dispositivos Moleculares, Cat. No. R8139). Las señales de polarización fluorescentes se leyeron en el Evisión Multilabel Reader (Perkin Elmer, Envision 2102-0010)) después de una incubación de 2 horas a temperatura ambiente. Nota: IC₅₀ <0.005 nM o IC₅₀> 10 µM indica que el verdadero IC₅₀ está fuera del rango de detección.

30 Ensayos celulares de CDK4

Los niveles de fosforilación de la medición del ensayo basado en células de la pRb en el sitio Ser780 utilizando un método de ensayo de inmunosorbente enlazado a enzima (ELISA) (Tabla 6). Jeko-1, una línea celular de linfoma de células del manto, se seleccionó para uso en este ensayo debido a su translocación conocida y subsecuente sobreexpresión de ciclina D1. [Ref: Amin, H. M.; McDonnell, T. J.; Medeiros, L. J.; Rassidakis, G. Z.; Leventaki, V.; O'Connor, S. L.; Keating, M. J.; Lai, R. Characterization of 4 mantle cell lymphoma cell lines - Establishment of an in vitro study model. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003, 127, 424-431].

La pRb que expresa línea celular de linfoma de células del manto Jeko-1 se cultivó en medio completo que consistía de RPMI1640 (Gibco catálogo No. 22400-071), 20% de FBS (Gibco catálogo No. 10082-131), L-glutamina 2 mM (Gibco catálogo No. 25030-081) y 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco catálogo No. 15140-133). Las células Jeko-1 fueron sembradas en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos de Poli-D-Lisina *Biocat Cell Environment* (Becton Dickinson catalogo no. 356461) a 20,000 células/pozo en volumen final de 100 µL de medio completo. Las células se dejaron adherir durante la noche. Los compuestos se prepararon como solución de de reserva 10 mM en DMSO y se diluyeron a una concentración de 110 µM en medio completo en una placa de cultivo de tejidos de 96 pozos, y luego se diluyó en serie cuatro veces, lo que permite una curva de titulación de 7 puntos con una concentración final de 26 nM. 10 µl de la dilución se transfirieron entonces a la placa de cultivo celular, dando como resultado un rango de concentración final de 10 µM a 2 nM. La incubación se llevó a cabo a 37 °C con CO₂ al 5%. Todos los compuestos se probaron por triplicado en cada concentración. Después de la incubación del compuesto, se retiró el medio y las células se sometieron a lisis en 35 µL de regulador de lisis, que consiste de Tris.Cl 50 mM, pH 7.2, NaCl 120 mM, EDTA 1 mM, EGTA 6 mM, 1% de NP-40, cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche, catálogo No. 11836170001) y un cóctel inhibidor de la proteasa de Calbiochem (catálogo No. 524525). Las placas se colocaron a 4 °C con agitación vigorosa durante 5 min para lisar las células. Los lisados resultantes contenían aproximadamente 1 µg/µl de proteína.

55 El anticuerpo de pRb total 4H1 de tecnología de señalización de la célula (catálogo no. 9309) se agregó para aclarar las placas MaxiSorp (catálogo Nunc No. 442404) a una concentración de 50 ng por pozo en 50 µL de Regulador Salino de Fosfato de Dulbecco (DPBS) (catálogo de Gibco No. 14190-144). Las placas se incubaron durante la noche a 4 °C con balanceo. Después de lavar 250 µl con TBST (Teknova catálogo No. T9501) y secado Blot, se

agregaron 250 µl de Superblock (catálogo Pierce No. 37535) a cada pozo. Después de agitar durante 10 minutos, la solución Superblock se reemplazó con Superblock fresco y las placas se incubaron en un agitador para 50 min adicionales. Después del bloqueo, 30 µL de lisado celular de Jeko-1, que contenía aproximadamente 10 µg de proteína total, se agregaron a los pozos por triplicado. 20 µL de PBS (Catálogo de Gibco No. 10010-023) que contenía Superblock al 10% (catálogo Pierce No. 37535) se agregaron a cada pozo para un volumen final de reacción de 50 µL. Las placas se sellaron entonces con selladores de placa Uniseal (catálogo Whatman No. 7704-0.007), y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente en un agitador. Las placas se lavaron con 3 x 250 µL de TBST. 50 µL de una dilución 1:1.000 de anti-fosfo Rb Ser780 de Señalización Celular (Catálogo No. 9307) en PBS/10% de Superblock se agregaron y la placa se incubó en un agitador durante 1 h a temperatura ambiente. Para todas las etapas de incubación, las placas se cubrieron con selladores de placa Uniseal. Después de la incubación, las placas se lavaron con 3 x 250 µL de TBST. A continuación, se agregaron 50 µL de una dilución 1:2500 de HRP de burro-anti-conejo (catálogo de Promega No. W401B) en PBS/10% de Superblock, y las placas se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente en un agitador. Las placas se lavaron de nuevo como se describió anteriormente. Finalmente, se agregaron 50 µL de Ultra TMB ELISA (catálogo de Pierce No. 34028) y las placas se incubaron, sin sellar, 5-15 minutos en la oscuridad, hasta que se desarrolló un color azul. Después de la incubación, se agregaron 50 µL de ácido sulfúrico 2 M a las placas al principio de la reacción, y la absorbancia se determinó en un SpectraMax (Dispositivos Moleculares, Sunnydale, CA) dentro de 15 minutos a 450 nm. Todos los lavados se realizaron con un lavador de placas Bio-Tek.

El kit Elisa de Rb Total (Invitrogen catálogo No. KHO0011) se utilizó para determinar los niveles de pRb total. Este kit utiliza pozos recubiertos previamente con un anticuerpo pRb total de propiedad privada para la captura. Todos los reactivos listados, con la excepción de lisado de células, fueron incluidos en el kit. La naturaleza de los anticuerpos utilizados para la captura y la detección fue etiquetada como de propiedad privada y no es divulgada. 10 µg de lisado de células se cargaron en los pozos y el volumen se ajustó a 50 µL con regulador de dilución estándar. Las placas se sellaron con película incluida en el kit y se incubó durante 2 h a temperatura ambiente en un agitador. Las placas se lavaron entonces manualmente tres veces con 250 µL de regulador de lavado. 50 µL de anticuerpo primario de propiedad privada (preconjugado a la biotina) se agregó a los pozos y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente en un agitador. Luego las placas se lavaron de nuevo como se señaló anteriormente. El anticuerpo secundario (HRP pre-conjugado con Estreptavidina) se diluyó 1:100 en regulador diluyente de Estreptavidina-HRP y se agregaron 50 µL a cada pozo. Las placas entonces se incubaron durante 30 min. Después, las placas se lavaron cuatro veces con regulador como se delineó anteriormente. Finalmente, 50 µL de cromógeno estabilizado se agregó por pozo y las placas se incubaron durante 15 min, momento en el cual se añadió 50 µL de solución de detención. Las placas se leyeron entonces en un Spectramax a 450 nm.

Tras la cuantificación de los niveles de fosforilación de pRb (p-pRb), los valores de % de inhibición se derivaron para cada concentración probada y se utilizaron para determinar las concentraciones inhibitorias al 50% (IC₅₀) para un compuesto particular (no normalizado). Los niveles totales de pRb se utilizaron entonces para ajustar los valores de inhibición en % de p-pRb para calcular cualquier pérdida de señal debido a la ausencia de la proteína de pRb misma, y los valores de IC₅₀ obtenidos de los % de inhibición ajustados representan IC₅₀ de p-PRB celular normalizado

Estudios de electrofisiología automatizados (ensayo de pinza Q-patch)

Cultivos celulares: las células CHO que expresan constitutivamente los canales de HERG funcionales fueron adquiridos de AVIVA Biosciences Corp. (San Diego, CA). Las células se cultivaron en DMEM/F12 (Gibco Cat # 11039-021), suplementado con 10% de FBS (Gibco Cat # 10082-142), 1% de penicilina-estreptomycin (Gibco Cat # 15140-122) y 1% de Geneticina (Gibco Cat # 10131-027). Las células se dividieron cuando alcanzaron a ~70-90% de confluencia aspirando el medio de cultivo y enjuagando la monocapa celular con PBS de Dulbecco (Gibco Cat # 14190-136). Después de retirar el regulador de enjuague, se agregó tripsina/EDTA (0.05%, Gibco Cat # 25300-054) para cubrir la monocapa de células y se incubó durante 1 minuto a temperatura ambiente. Aspirar la tripsina/EDTA y dejar las células durante 1 minuto más. Desalojar las células del matraz golpeando el matraz. Añadir medio completo y pipetear hacia arriba y abajo varias veces para mezclar y disociar grupos de células hasta que las células se separaron. Contar las células y sembrar las células en matraces a 37 °C, 5.0% de CO₂, 100% de humedad para incubadora para pasar las células y 30 °C, 5.0% de CO₂, 100% de humedad para el cribado de compuestos. Antes del ensayo de QPatch, los medios de crecimiento se eliminaron de los frascos de cultivo, y las células se enjuagaron suavemente una vez con 12 mL de D-PBS. Las células se sumergieron en 10 ml de tripsina/EDTA (preparada recientemente a partir de 10x de reserva congelada con D-PBS) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 segundos antes de que se aspirara la solución, luego se incubaron durante 3-4 min a 37 °C. Al final de la incubación, las células visiblemente redondeadas fueron desalojadas fácilmente de la parte inferior del matraz sin golpetear. Se agregaron medios de almacenamiento de QPatch modificados (CHO-S-SFM II, 25 mM de HEPES, y 0.04 mg/ml de inhibidor de tripsina de soja) y las células se resuspendieron suavemente pipeteando hacia arriba y abajo 6-10 veces. La densidad y la viabilidad celular se determinaron con Beckman Vicell. La densidad celular se ajustó hasta 2-3 x 10⁶/ml en medios de almacenamiento de QPatch modificado. La suspensión celular se aplicó al contenedor de almacenamiento en la plataforma QPatch inmediatamente.

5 Soluciones y fármacos: las células se centrifugaron (150 g, 2 min), se retiró el sobrenadante, y las pellas celulares se lavaron dos veces y finalmente se resuspendieron en una solución extracelular (Na-Ringer) que contenía lo siguiente (en mM): 145 NaCl, 4 KCl, 2CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES ajustado a pH 7.4. Alícuotas (300 ul) de esta suspensión (3-10³ 10⁶ células/ml) se transfirieron al chip. La solución intracelular consistió de lo siguiente (en mM): 120 KCl, 5.374 CaCl₂, 1.75 MgCl₂, 10 KOH/EGTA, 10 HEPES, 5 K₂-ATP ajustado a pH 7.2. La amitriptilina (control de referencia) era de Sigma. Todos los compuestos se prepararon a 10 mM en DMSO al 100%. Cada concentración se realizó por dilución en serie de cinco veces en DMSO al 100%, en una placa de 96 pozos por triplicado. Cada dilución se transfirió entonces y se diluyó adicionalmente 333 veces (concentración de la prueba: 0.2 a 30 μM) en solución extracelular en una placa recubierta de vidrio de 96 pozos. La concentración final de DMSO fue ≤ 0.3%.

10 Electrofisiología: Todos los experimentos electrofisiológicos se realizaron en un canal individual versión de prueba de QPatch. La placa Q cuenta con 16 cámaras de grabación y cada cámara tiene un amplificador de abrazadera de parche que opera en paralelo. Los amplificadores son controlados por una tarjeta de Procesador de Señal Digital a la medida (DSP) de Sophion, que realiza de fijación de voltaje de una célula individual en el modo de célula entera. En el ensayo de hERG la rata de adquisición de la corriente de células enteras durante la ejecución del protocolo de voltaje fue 10 kHz. Esta señal de corriente se filtró digitalmente con una frecuencia de corte de 3 kHz (filtro de Bessel, orden = 4). Las células CHO-hERG se mantuvieron en potencial de membrana en reposo en -80 mV durante 100 mseg y en -50 mV durante 100 mseg (substracción de fugas), y despolarizadas a +20 mV durante 4 seg (prepulso), seguido de la repolarización a -50 mV durante 4 seg (pulso de prueba) antes de volver al potencial de mantenimiento, -80 mV. El protocolo se repitió cada 20 seg. Durante cada línea de base y el periodo de aplicación de la dosis incrementada aproximadamente fueron ejecutados 10 protocolos de voltaje.

20 Fluidos: suspensión de células, muestras compuestas, y Na-Ringer (lavado) en volúmenes de 5-15 μl se trasladaron con pipeta a los chips.

Análisis de datos: IC₅₀ y el coeficiente de Hill se estimaron a partir de los mejores ajustes a los datos experimentales de respuesta a la dosis por la ecuación de Hill:

25 **(%) de Corriente Remanente= Maxi+((Mini-Maxi)/(1+((Conc./IC50)^Hill))) Donde Maxi=100, Mini=0**

Este procedimiento de ajuste devuelve valores para los dos parámetros variables: un valor de IC₅₀ y una pendiente Hill.

Ciertos ejemplos de la presente invención se evaluaron en el ensayo de abrazadera de Q-patch.

Datos biológicos

30 Los resultados de los ensayos de actividad enzimática de CDK4 y CDK1 y el ensayo celular de CDK4 se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	IC50 de enzima CDK bioquímica/uM	IC50 de inhibición Celular de ppRb /uM	IC50 de inhibición celular de ppRb normalizada/uM	IC50 de enzima CDK1 bioquímica / uM
1	0.017	0.364	0.538	> 15
2	0.005	0.066	0.084	> 15
3	0.001	0.019 a 0.026	0.029 a 0.033	4.2 a 5.143
4	0.004	0.009	0.01	7.065
5	0.008 a 0.016	0.115	0.117	> 15
6	0.187	0.148	0.889	> 15
7	0.021	0.127	0.288	17.59
8	0.039	0.072	0.259	> 15
9	<0.004	0.055	0.12	7.101
10	<0.005 a 0.005	0.021	0.025	4.137

ES 2 548 532 T3

Ejemplo	IC50 de enzima CDK bioquímica/uM	IC50 de inhibición Celular de ppRb /uM	IC50 de inhibición celular de ppRb normalizada/uM	IC50 de enzima CDK1 bioquímica / uM
11	0.009	0.039	0.068	> 15
12	0.049	0.255	0.724	> 15
13	0.006	0.065	0.145	8.439
14	0.019	0.133	0.371	> 15
15	0.018	0.043	0.264	> 15
16	0.015	0.092	0.233	> 15
17	0.065	0.281	0.643	> 15
18	0.008 a 0.024	0.012 a 0.037	0.026 a 0.09	13.206
19	0.005 a 0.008	0.054 a 0.055	0.064 a 0.116	>15
20	0.064	0.267	0.452	> 15
21	0.047	0.187	0.401	> 15
22	0.062 a 0.083	0.086 a 0.513	0.086 a 0.817	> 15
23	1.63	6.77	6.77	> 15
24	0.049	0.266	0.272	> 15
25	0.008	0.02	0.022	> 15
26	0.038	0.325	0.388	> 15
27	0.046	0.194	0.201	> 15
28	0.022	0.063	0.069	> 15
29	0.014 a 0.017	0.024 a 0.034	0.02 a 0.048	> 15
30	0.088 a 0.114	0.422 a 0.542	0.344 a 0.582	> 15
31	0.069 a 0.081	0.252 a 0.352	0.497 a 0.591	> 15
32	0.015 a 0.021	0.131	0.212	> 15
33	0.094 a 0.144	0.377 a 0.919	0.43 a 1.3	> 15
34	0.022	0.075	0.14	> 15
35	0.026	0.069	0.197	> 15
36	0.003	0.023	0.028	12.965
37	<0.005 a 0.006	0.121 a 0.301	0.288 a 0.438	> 15
38	0.045 a 0.084	0.075 a 0.259	0.139 a 0.783	> 15
39	0.077	0.079	0.136	> 15
40	0.036 a 0.052	0.04 a 0.099	0.051 a 0.222	> 15

ES 2 548 532 T3

Ejemplo	IC50 de enzima CDK bioquímica/uM	IC50 de inhibición Celular de ppRb /uM	IC50 de inhibición celular de ppRb normalizada/uM	IC50 de enzima CDK1 bioquímica / uM
41	0.015 a 0.017	0.112 a 0.228	0.132 a 0.415	> 15
42	0.015	0.086	0.241	> 15
43	0.176 a 0.198	0.461 a 0.745 .	0.469 a 1.28	> 15
44	0.177 a 0.351	0.72 a 1.493	0.778 a ND	> 15
45	0.014 a 0.024	0.064	0.064	12.815
46	0.1	0.724	0.73	> 15
47	0.03	0.315	0.352	> 15
48	0.024	0.152	0.229	> 15
49	0.045	0.044 a 0.231	0.052 a 0.431	> 15
50	0.021	0.041	0.09	> 15
51	0.023	0.028	0.06	> 15
52	0.027	0.021 a 0.047	0.045 a 0.053	> 15
53	0.003	0.007 a 0.014	0.007 a 0.027	> 15
54	0.003	0.006 a 0.033	0.008 a 0.047	1.992
55	0.014 a 0.036	0.031 a 0.112	0.035 a 0.164	> 15
56	0.112	0.395	0.47	> 15
57	1.566	>10	>10	> 15
58	0.074	0.105 a 0.188	0.288 a 0.338	> 15
59	0.008	2.5	> 10	> 15
60	0.019	0.021	0.047	> 15
61	0.02	0.021	0.053	> 15
62	0.01	0.291	0.723	39.91
63	0.011 a 0.024	0.034 a 0.078	0.04 a 0.242	> 15
64	0.072 a 0.179	0.323 a 0.466	0.771 a 2.2	> 15
65	0.076	0.126 a 0.211	0.132 a 0.458	> 15
66	0.004 a 0.007	0.038	0.041	> 15
67	0.003	0.051	0.054	10.377
68	<0.005 a 0.008	0.266	0.712	> 15
69	<0.005 a 0.018	0.024	0.048	> 15

ES 2 548 532 T3

Ejemplo	IC50 de enzima CDK bioquímica/uM	IC50 de inhibición Celular de ppRb /uM	IC50 de inhibición celular de ppRb normalizada/uM	IC50 de enzima CDK1 bioquímica / uM
70	0.039	0.117	0.18	> 15
71	<0.005 a 0.006	0.031	0.056	12.731
72	0.013	0.048	0.112	> 15
73	0.045 a 0.084	0.075 a 0.259	0.139 a 0.783	> 15
74	0.067	0.151	0.257	> 15
75	0.047	0.081	0.525	> 15
76	0.021	0.16	0.216	> 15
77	0.027	0.172	0.225	> 15
78	0.076	0.059	ND	> 15
79	0.042	0.030	0.117	> 15
80	0.012 a 0.014	0.051 a 0.32	0.074 a 0.474	14.016
81	<0.005	0.003	0.004	3.812
82	0.004	0.005	0.009	2.659
83	0.003	0.005	0.009	5.316
84	<0.005	0.007 a 0.017	0.01 a 0.028	18.028
85	<0.005 a 0.007	0.005 a 0.017	0.009 a 0.021	8.977 a 11.168
86	<0.005 a 0.006	0.008 a 0.017	0.013 a 0.014	20.621
87	<0.005	0.005 a 0.008	0.006 a 0.015	4.14
88	< 0.005 a 0.005	0.007	0.011	2.511
89	0.003	<0.005 a 0.007	0.004 a 0.015	6.483
90	0.005	0.009 a 0.034	0.014 a 0.056	> 15
91	<0.005 a 0.007	0.01 a 0.027	0.022 a 0.074	13.307 a 14.904
92	<0.005 a 0.007	0.005 a 0.02	0.019 a 0.038	25.059
93	<0.005	0.008	0.02	> 15
94	0.041 a 0.044	0.025 a 0.154	0.034 a 0.206	> 15
95	0.007	0.004 a 0.02	0.021 a 0.065	13.974 a 14.344
96	0.015 a 0.028	0.031 a 0.039	0.073 a 0.107	10.777
97	0.051	0.066	0.145	> 15
98	0.016 a 0.098	0.136 a 0.266	0.291 a 0.887	> 15
99	0.071	0.463	0.618	> 15

ES 2 548 532 T3

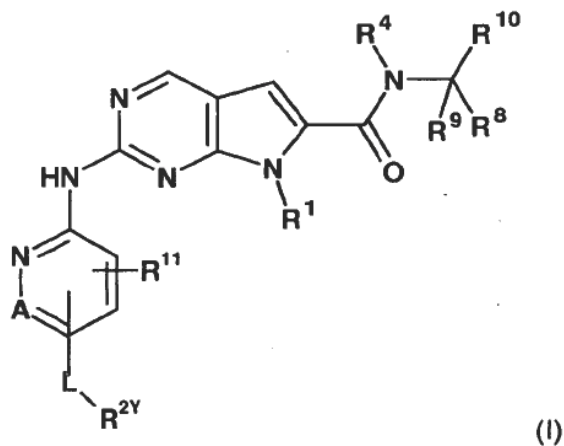
Ejemplo	IC50 de enzima CDK bioquímica/uM	IC50 de inhibición Celular de ppRb /uM	IC50 de inhibición celular de ppRb normalizada/uM	IC50 de enzima CDK1 bioquímica / uM
100	0.035	0.188	0.218	> 15
101	0.02	0.058	0.11	> 15
102	0.018	0.039	0.071	> 15
103	0.017	0.024 a 0.072	0.064 a 0.169	> 15
104	0.02	0.029	0.064	> 15
105	0.012	0.061	0.1	> 15
106	0.015	0.07	0.114	> 15
107	0.009	0.013 a 0.049	0.037 a 0.114	> 15
108	0.013	0.061	0.069	> 15
109	0.012	0.048	0.075	> 15
110	0.008	0.041	0.062	> 15
111	0.041	0.371	0.452	9.17
112	0.011 a 0.034	0.092	0.231	> 15
113	0.017 a 0.021	0.177 a 0.205	0.204 a 0.245	11.561 a >15
114	0.19	1.35	7.1	> 15
115	0.02 a 0.051	0.135 a 0.306	0.369 a 0.407	> 15
116	0.11	0.604	0.605	> 15
117	0.007 a 0.009	0.04 a 0.067	0.051 a 0.082	> 15
118	<0.005 a 0.014	0.034 a 0.147	0.047 a 0.153	> 15
119	0.012	0.026 a 0.047	0.072 a 0.083	> 15
120	0.066	0.677	1.03	> 15
121	0.079 a 0.107	0.184 a 0.489	0.199 a 0.791	> 15
122	<0.005 a 0.01	0.009	0.014	>15
123	0.003	0.005 a 0.016	0.008 a 0.099	29.281
124	0.023	0.158	0.261	> 15
125	0.015	0.083	0.161	> 15
126	0.01 a 0.031	0.023 a 0.032	0.045 a 0.049	> 15
127	0.005	0.119 a 0.917	0.247 a 1.52	> 15
128	0.009	0.081	0.14	> 15
129	0.048	0.194	0.221	> 15

ES 2 548 532 T3

Ejemplo	IC50 de enzima CDK bioquímica/uM	IC50 de inhibición Celular de ppRb /uM	IC50 de inhibición celular de ppRb normalizada/uM	IC50 de enzima CDK1 bioquímica / uM
130	0.009	0.019 a 0.026	0.022 a 0.045	> 15
131	0.004	0.014	0.024	> 15
132	0.019	0.021 a 0.05	0.028 a 0.047	> 15
133	<0.005	0.005	0.007	13.338
134	0.008	0.066	0.123	> 15
135	0.007	0.019	0.038	> 15
136	0.054	0.077	0.218	> 15
137	0.062	0.155	0.15	> 15
138	0.106	1.6	ND	> 15
139	0.114	0.605	0.638	> 15
140	<0.005 a 0.006	0.005 a 0.009	0.011 a 0.018	> 15
141	0.045	0.024	0.034	> 15
142	0.034	0.006	0.013	> 15
143	0.044	0.119	0.251	> 15
144	0.019	0.031	0.049	> 15
145	0.032	0.045	0.162	> 15
146	0.619	2.7	2.9	> 15
147	0.027	0.257	0.31	> 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde:

5 R¹ es C₃₋₇ alquilo;

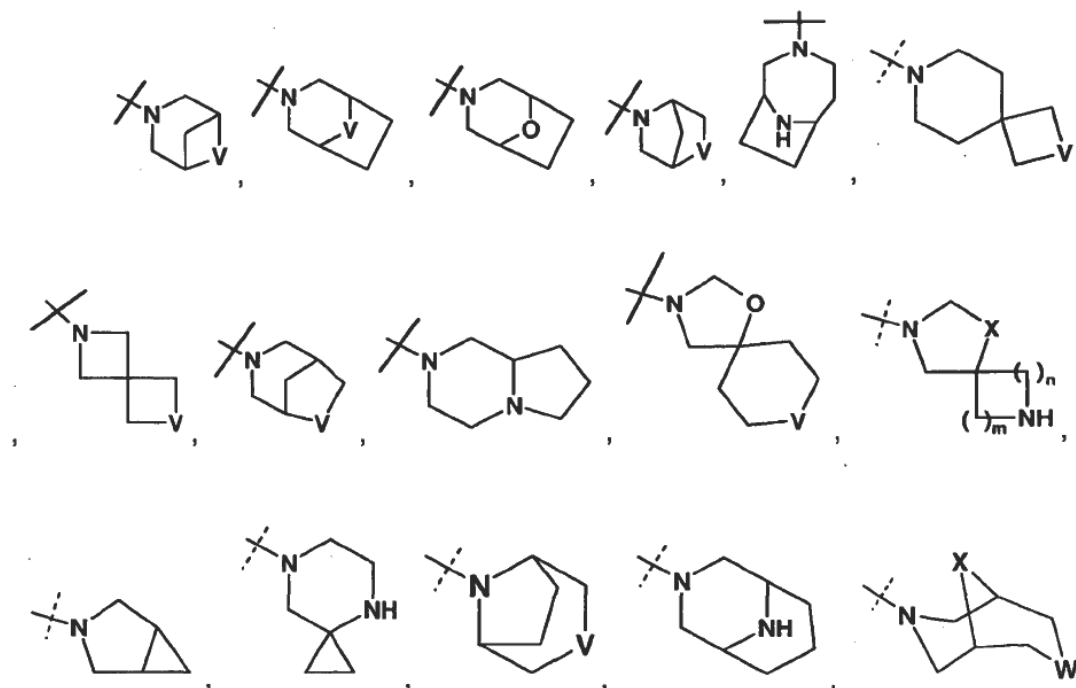
C₄₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₆ alquilo y OH; fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₆ alquilo, C(CH₃)₂CN, y OH; piperidinilo opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o C₁₋₆ alquilo; tetrahidropirranilo opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o C₁₋₆ alquilo; o bicyclo[2.2.1]heptanilo;

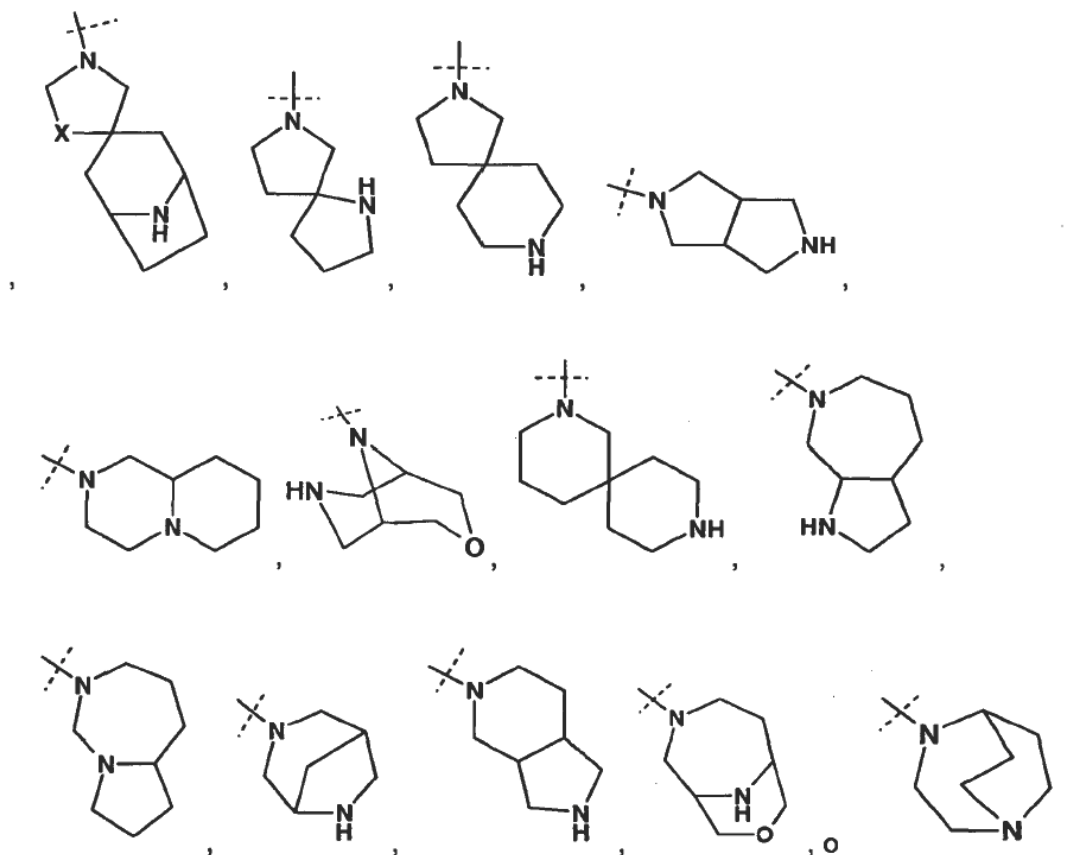
10 A es CH o N;

R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

L es un enlace, C(O), o S(O)₂;

R^{2Y} es





V es NH o CH₂;

X es O o CH₂;

W es O o NH;

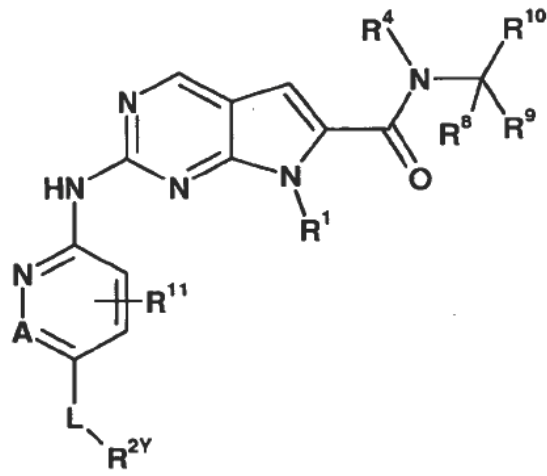
5 m y n son cada uno independientemente 1, 2, o 3 con la condición de que m y n no son ambos 3;

10 cada R^{2Y} es opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, NH₂, y -S-C₁₋₃ alquilo; CD₃; halo; oxo; C₁₋₃ haloalquilo; hidroxilo; NH₂; dimetilamino; bencilo; -C(O)-C₁₋₃alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de NH₂, -SCH₃ y NHC(O)CH₃; -S(O)₂-C₁₋₄ alquilo; y pirrolidinil-C(O)-;

R⁴ es hidrógeno, deuterio, o C(R⁵)(R⁶)(R⁷);

y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H o deuterio; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

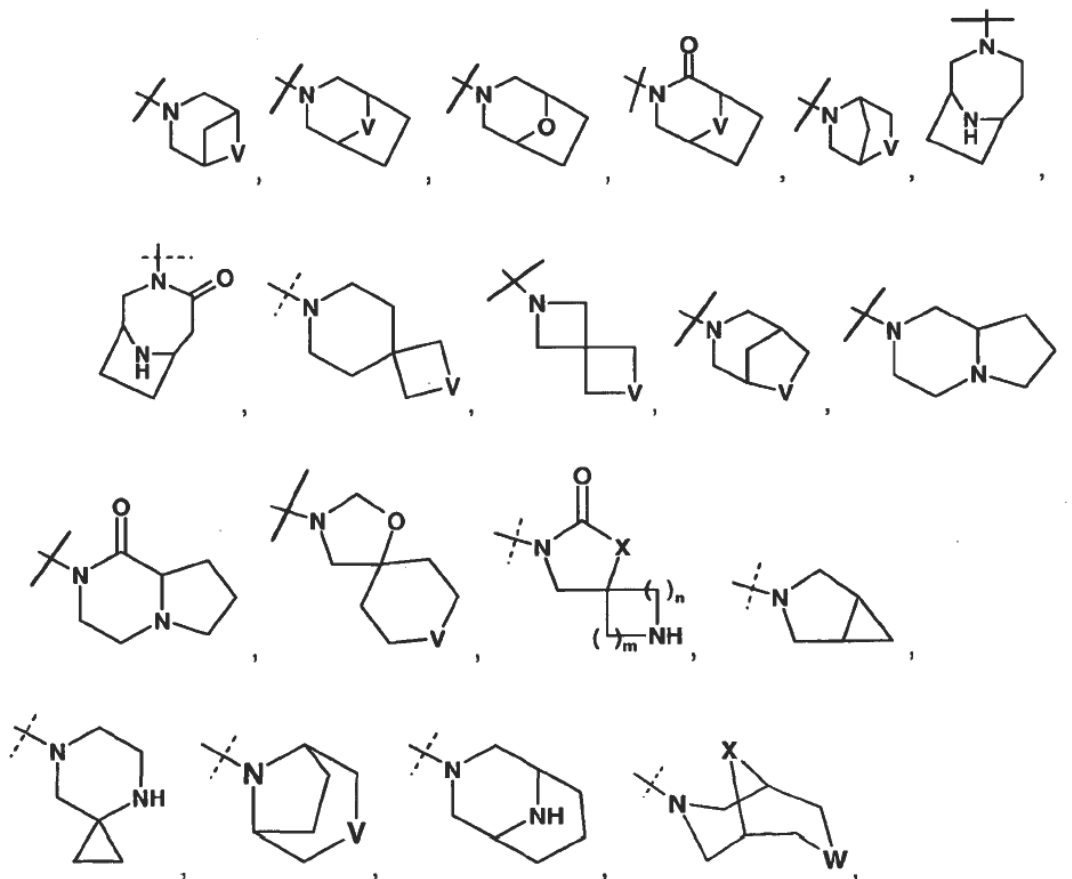
15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I-B)

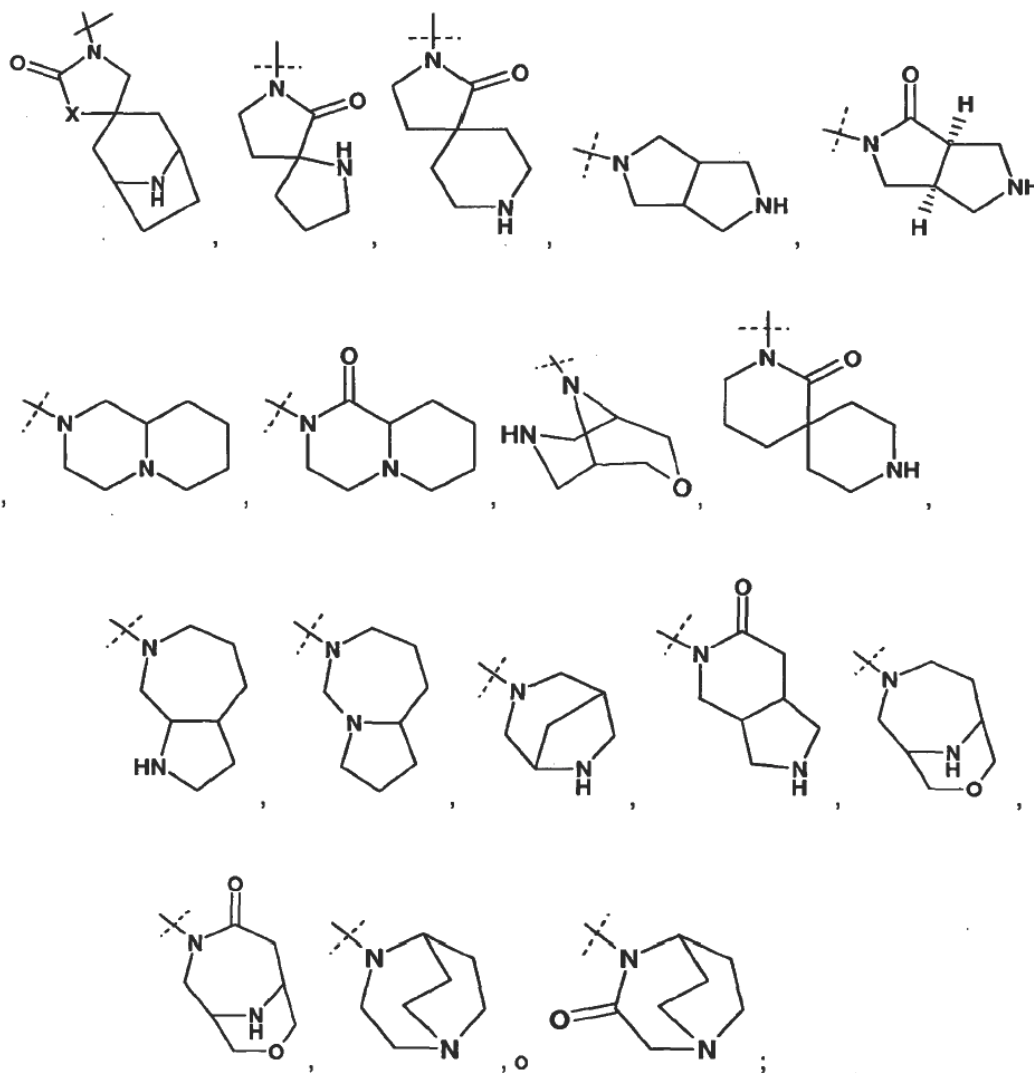


en donde

L es un enlace o C(O);

R^{2Y} es





V es NH o CH₂;

X es O o CH₂;

W es O o NH;

- 5 m y n son cada uno independientemente 1, 2, o 3 con la condición de que m y n no son ambos 3; y cada R^{2Y} es opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, NH₂, y -S-C₁₋₃ alquilo; CD₃; C₁₋₃ haloalquilo; hidroxilo; NH₂; dimetilamino; bencilo; -C(O)-C₁₋₃alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de NH₂, -SCH₃ y NHC(O)CH₃; -S(O)₂-C₁₋₄alquilo; y pirrolidinil-C(O)-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10

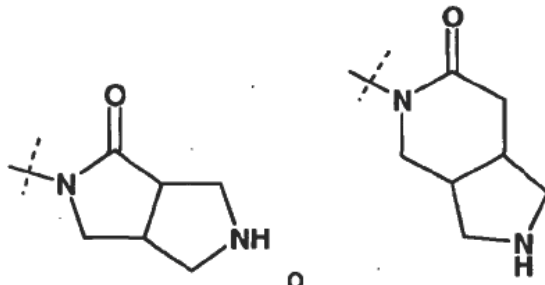
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde A es CH y R¹¹ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R⁴ es C(R⁵)(R⁶)(R⁷) y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R¹ es C₄₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con un C₁₋₆ alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

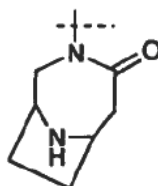
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^{2Y} es no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^{2Y} es



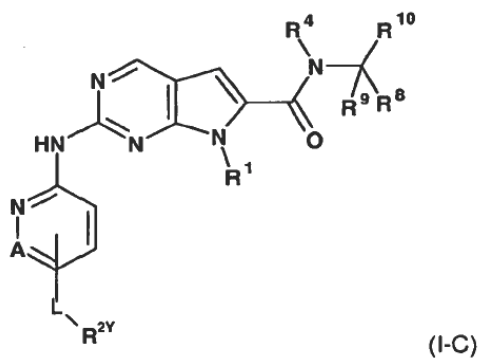
5 cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con un C₁₋₃ alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^{2Y} es



opcionalmente sustituido con un C₁₋₃ alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. El compuesto de fórmula (I-C)



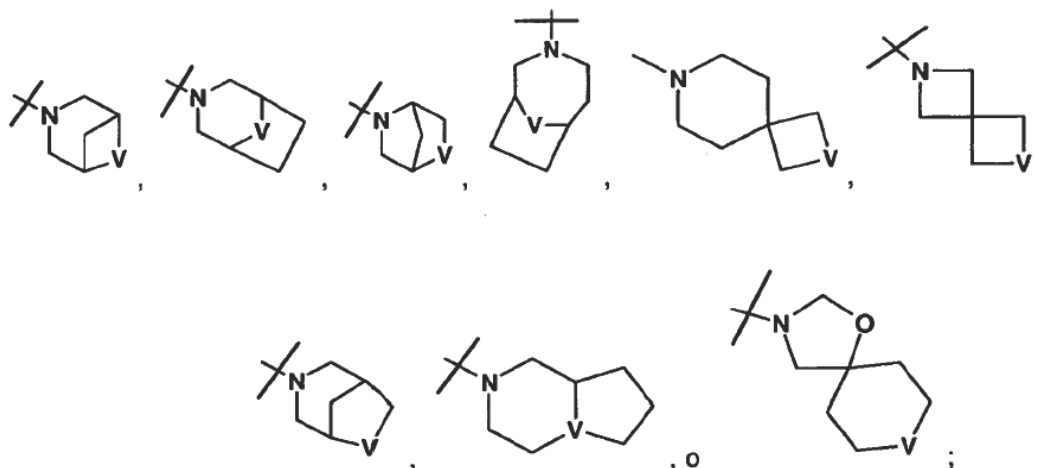
en donde:

R¹ es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno de metilo, etilo, u OH;

15 A es CH o N;

L es un enlace, -C(O)-, o S(O)₂-;

R^{2Y} es



en donde cada R^{2Y} es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, u oxo;

V es NH o CH_2 ;

5 R^4 es hidrógeno, deuterio, o $C(R^5)(R^6)(R^7)$; y

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o deuterio; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde A es CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde L es un enlace o -C(O)- y R^4 es CH_3 ; y R^8 , R^9 y R^{10} son H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R^1 es ciclopentilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

15 2-(5-(2,6-Diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

dimetilamida del ácido 7-(4-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

25 dimetilamida del ácido 7-Cicloheptil-2-[5-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

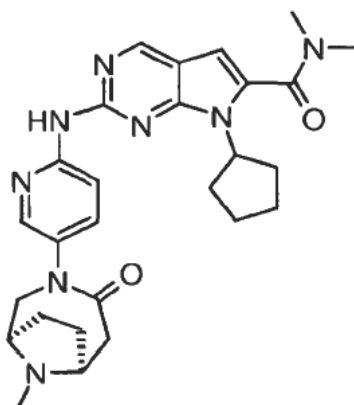
dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

30 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-cicloheptil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

- dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 5 metilamida del ácido 7-(3-tert-Butil-fenil)-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 2-(5-((1R,5S)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carbonil)piridin-2-ilamino)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 dimetilamida del ácido 7-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 15 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(5'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-1'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(1-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 25 dimetilamida del ácido 2-[5-(4-Oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico; y
- 7-ciclohexil-N,N-dimetil-2-(5-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:
- 30 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S,S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
- 35 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1S,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- dimetilamida del ácido 7-Ciclobutil-2-[5-((1S,6R)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
- 40 dimetilamida del ácido 7-Ciclohexil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-6-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 45 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-4-metil-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

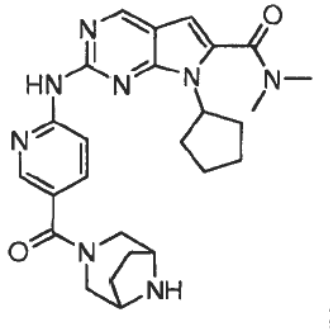
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(3-oxo-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aS,6aR)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-cicloheptil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(cis-6-oxotetrahydro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((3aR,6aS)-5-metil-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-oxazolidin]-3'-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((S)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico; y
- 25 dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((R)-2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida que tiene la siguiente fórmula:



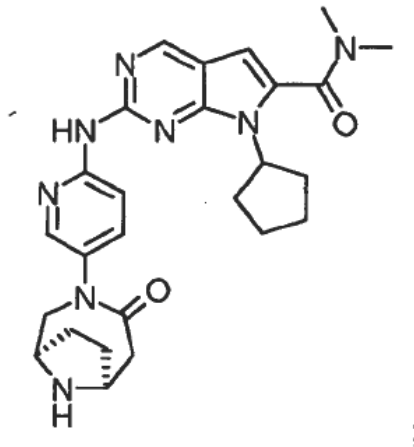
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que tiene la siguiente fórmula:



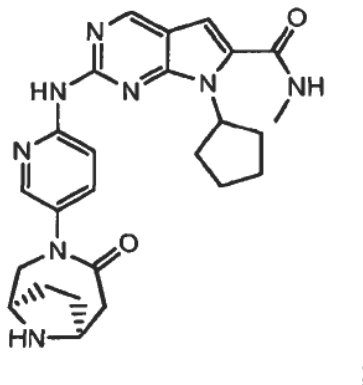
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es dimetilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que tiene la siguiente fórmula:



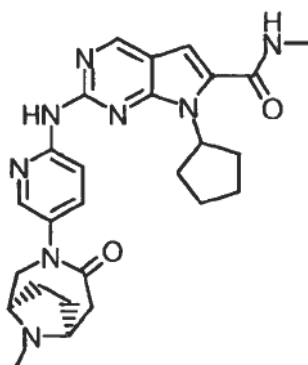
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es metilamida del ácido 7-Ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que tiene la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es metilamida del ácido 7-ciclopentil-2-[5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-3-il)-piridin-2-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que tiene la siguiente fórmula:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 9, para uso en medicina.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 9, para uso en el tratamiento del cáncer.

10 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 9, para uso en el tratamiento del cáncer seleccionado del grupo que consiste de: linfoma de células del manto, mieloma múltiple, cáncer de seno, cáncer de esófago de células escamosas, liposarcoma, linfoma de células T, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas, cáncer folicular de tiroides, un tumor de origen mesenquimal, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, un tumor del sistema nervioso central o periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, retinoblastoma, queratoacantoma, y sarcoma de Kaposi, carcinoma de la vejiga, seno, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata y piel, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, glioblastoma multiforme, TODAS las células T, sarcomas y melanoma familiar.

20 24. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

25. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.