

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 848**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2012 E 12713362 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2694509**

54 Título: **Derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina como inhibidores de quinasas relacionadas con tropomiosina**

30 Prioridad:

05.04.2011 US 201161471758 P

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

07.09.2016

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, MARK DAVID;
BAGAL, SHARANJEET KAUR;
GIBSON, KARL RICHARD;
OMOTO, KIYOYUKI;
RYCKMANS, THOMAS;
SKERRATT, SARAH ELIZABETH y
STUPPLE, PAUL ANTHONY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 581 848 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

Derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina como inhibidores de quinasas relacionadas con tropomiosina

La invención descrita en el presente documento se refiere a determinados compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina y a las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La invención se refiere asimismo a los procedimientos para la preparación de los compuestos, a composiciones que contienen los compuestos, y a dichos compuestos y sales para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la actividad de la quinasa relacionada con tropomiosina (Trk). Más específicamente, la invención se refiere a los compuestos y a sus sales útiles como inhibidores de la Trk.

Antecedentes

Las quinasas relacionadas con tropomiosina (Trks) son una familia tirosina quinasas receptoras activadas por neurotrofinas. Las Trk desempeñan un papel importante en la sensación del dolor así como en el crecimiento de células tumorales y señalización de supervivencia. Por consiguiente, los inhibidores de las quinasas receptoras Trk pueden proporcionar tratamientos diana para afecciones, tales como dolor y cáncer. Desarrollos recientes en este campo han sido analizados por Wang y col. en *Expert. Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3): 305-319 y a continuación se reproduce un extracto.

"1.1 Receptores Trk

Como una de las mayores familias de proteínas codificadas por el genoma humano, las proteínas quinasas son los reguladores centrales de la transducción de señales así como el control de varios procedimientos celulares complejos. Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son una subfamilia de proteínas quinasas (hasta 100 miembros) unidas a la membrana celular que actúan específicamente en los residuos tirosina de las proteínas. Un pequeño grupo en esta subfamilia son las quinasas Trk, con tres isoformas altamente homólogas: TrkA, TrkB y TrkC. Las tres isoformas se activan por factores de crecimiento de alta afinidad denominados neurotrofinas (NT): i) factor de crecimiento nervioso (FCN), que activa TrkA; ii) factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y NT-4/5, que activan TrkB; y iii) NT-3, que activa TrkC. La unión de neurotrofinas al dominio extracelular de Trks provoca que la quinasa Trk se autofosforee en varios sitios tirosina intracelular y desencadene vías de transducción de señales corriente abajo. Las Trks y neurotrofinas se conocen adecuadamente por sus efectos en el crecimiento neuronal y la supervivencia.

1.2 Trks y cáncer

Aisladas originalmente de los tejidos neuronales, se pensaba que las Trks afectaban principalmente al mantenimiento y supervivencia de las células neuronales. No obstante, en los últimos 20 años, se ha sugerido que cada vez se tienen más indicios de que las Trks desempeñan un papel clave en la transformación maligna, quimiotaxis, metástasis y señalización de supervivencia en tumores humanos. En los últimos años, la asociación entre Trks y cáncer se centró en el cáncer de próstata y el tema se ha analizado. Por ejemplo, se describió que las células epiteliales malignas de próstata secretan una serie de neurotrofinas y al menos una Trk. En el cáncer pancreático, se propuso que las interacciones paracrinas y/o autocrinas de neurotrofina-Trk pueden influir en el comportamiento invasivo del cáncer. Igualmente se describió que TrkB se sobreexpresa en células de cáncer pancreático metastásico humano. Recientemente, ha habido una serie de nuevos hallazgos en otros escenarios de cáncer. Por ejemplo, una translocación conduce a la expresión de una proteína de fusión obtenida a partir del extremo N-terminal del factor de transcripción ETV6 y el dominio quinasa C-terminal de TrkC. Las fusiones ETV6-TrkC resultantes son oncogénicas *in vitro* y parecen ser causantes del carcinoma secretor de mama y algunas leucemias mielógenas agudas (LMA). Las fusiones TrkA constitutivamente activas se produjeron en un subgrupo de cánceres papilares tiroideos y carcinomas de colon. En el neuroblastoma, se describió que la expresión de TrkB es un fuerte indicador de riesgo del crecimiento tumoral agresivo y mal pronóstico, y la sobreexpresión de TrkB también se asoció con un aumento de la resistencia a la quimioterapia en las células tumorales de neuroblastoma *in vitro*. Un informe indica que una nueva variante de corte y empalme de TrkA denominada TrkAIII se señaló en ausencia de neurotrofinas a través de la vía de inositol fosfato-AKT en un subgrupo de neuroblastoma. Asimismo, el análisis mutacional del kinoma tirosina reveló que las mutaciones de Trk ocurrieron en cánceres colorrectal y pulmonar. En resumen, Trks se han relacionado con una variedad de cánceres humanos, y el descubrimiento de un inhibidor de Trk y su ensayo podría proporcionar clínicamente mayor comprensión en la hipótesis biológica y médica del tratamiento contra el cáncer con terapias dianas.

1.3 Trks y dolor

Además de la asociación recientemente desarrollada con el cáncer, Trks se están reconociendo también como un importante mediador de la sensación de dolor. La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (ICDA) es un trastorno de los nervios periféricos (y las glándulas sudoríparas normalmente inervadas) que evita que el paciente sea capaz de percibir adecuadamente estímulos dolorosos o sudar. Se ha demostrado que los defectos de TrkA provocan ICDA en diversos grupos étnicos.

Actualmente, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opiáceos poseen baja eficacia y/o efectos secundarios (p. ej., efectos secundarios gastrointestinales/renales y psicotrópicos, respectivamente) contra el dolor

neuropático y, por tanto, el desarrollo de nuevos tratamientos del dolor es muy deseado. Se ha reconocido que los niveles de FCN se elevan en respuesta al dolor crónico, lesión e inflamación y la administración de FCN exógeno aumenta la hipersensibilidad al dolor. Además, se ha demostrado que la inhibición de la función de FCN, bien con anticuerpos anti-FCN o inhibidores no selectivos de Trk de molécula pequeña tiene efectos en el dolor en modelos animales. Parece que un inhibidor selectivo de Trk (inhibe al menos la diana del FCN, el receptor TrkA) podría proporcionar un beneficio clínico en el tratamiento del dolor. Excelentes análisis previos han abarcado la orientación selectiva de FNC/FNDC en el tratamiento del dolor por lo que este análisis solo se centrará en inhibidores de la quinasa Trk de molécula pequeña reivindicados contra el cáncer y el dolor. No obstante, conviene destacar que recientemente se informó que tanezumab el anticuerpo frente a FCN muestra una buena eficacia en un ensayo en fase II contra el dolor de rodilla con osteoartritis".

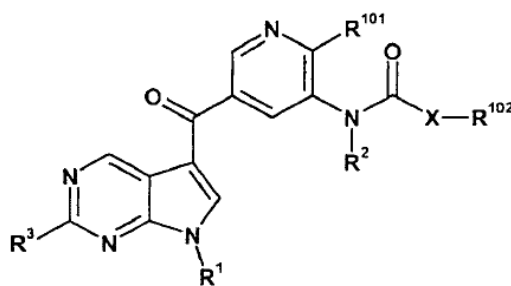
La publicación de la solicitud de patente internacional número WO2009/012283 se refiere a diversos compuestos de fluorofenilo como inhibidores de Trk; las publicaciones de la solicitud de patente internacional número WO2009/152087, WO2008/080015, WO2008/08001 y WO2009/152083 se refieren a diversos pirroles fusionados como moduladores de la quinasa; las publicaciones de la solicitud de patente internacional número WO2009/143024 y WO2009/143018 se refieren a diversas pirrolo[2,3-d]pirimidinas sustituidas como inhibidores de Trk; las publicaciones de la solicitud de patente internacional número WO2004/056830 y WO2005/116035 describen diversas 4-amino-pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de Trk. La publicación de la solicitud de patente internacional número WO2011/133637 describe diversas pirrolo[2,3-d]pirimidinas y pirrolo[2,3-b]piridinas como inhibidores de diversas quinasas.

Por consiguiente, los inhibidores de Trk poseen una amplia variedad de usos médicos potenciales. Existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de Trk que sean fármacos candidatos aptos. En particular, de manera preferente los compuestos han de unirse intensamente a los receptores Trk de manera selectiva en comparación con otros receptores, pese a que muestren poca afinidad con otros receptores, incluyendo otros receptores quinasa y/o GPC, y muestren actividad funcional como antagonistas del receptor Trk. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Es más, el fármaco candidato ideal existirá en una forma física que es estable, no higroscópica y fácilmente formulable. Preferentemente han de absorberse de manera adecuada, p. ej., en el tubo digestivo, y/o inyectarse directamente en el torrente sanguíneo, músculo, o por vía subcutánea, y/o ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

Entre los objetivos de la presente invención se tiene por objeto proporcionar compuestos oralmente activos, eficaces, y sales que pueden utilizarse como sustancias activas farmacéuticas, en particular antagonistas de Trk, es decir, que bloquean la actividad de la quinasa intracelular de la Trk, p. ej., receptor TrkA (FCN). Otras características deseables incluyen una buena estabilidad MHH/hepatocito, biodisponibilidad oral, estabilidad metabólica, absorción, selectividad sobre otros tipos de quinasa, selectividad de dofetilida. Los compuestos preferentes y las sales mostrarán una falta de inhibición/inducción de CYP, y permiten la reducción por el SNC.

35 **Sumario**

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los sustituyentes se definen a continuación.

La invención comprende de igual modo composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se dirige a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección indicada para el tratamiento con un antagonista de Trk, en un sujeto, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción restante y las reivindicaciones.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas en los receptores Trk, y presentan un perfil FC apto para permitir la dosificación una vez al día.

5 Los compuestos de la presente invención son potencialmente útiles en el tratamiento de una serie de trastornos en los que se indica un antagonista de Trk, en particular indicaciones del dolor. En función de la enfermedad y estado del paciente, el término "tratamiento" como se emplea en el presente documento puede incluir uno o más tratamientos curativos, paliativos y profilácticos.

10 Según la invención, un compuesto de la presente invención puede resultar útil para tratar cualquier dolor fisiológico, tal como dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor musculoesquelético, dolor en curso, dolor central, dolor cardíaco y vascular, dolor de cabeza, dolor orofacial. Otras afecciones de dolor que pueden tratarse incluyen dolor agudo intenso y afecciones dolorosas crónicas que pueden implicarse en las mismas vías de dolor estimuladas por procedimientos patofisiológicos y como tal dejan de proporcionar un mecanismo protector y en su lugar contribuyen a debilitar los síntomas asociados con un amplio intervalo de enfermedades.

15 El dolor es una característica de numerosos traumas y enfermedades. Cuando se produce una lesión sustancial, mediante enfermedad o trauma, en el tejido corporal, las características de activación de los nociceptores se alteran, esto conduce a la hipersensibilidad en el sitio de daño y en el tejido normal próximo. En el dolor agudo, la sensibilidad vuelve a normal una vez que la lesión ha curado. No obstante, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el procedimiento de curación y se debe a menudo a lesión en el sistema nervioso debido a una adaptación deficiente de las fibras aferentes (Woolf y Salter 2000 *Science* 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando una sensación de malestar y función de sensibilidad anormal destaca entre los síntomas del paciente. Son varios los subtipos típicos de dolor: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente, o punzante; 2) respuestas del dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994 *Textbook of Pain* 13-44). El dolor puede clasificarse en diferentes áreas varias debido a la distinta patofisiología, estas incluyen dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático, entre otros. Cabe observar que algunos tipos de dolor presentan múltiples etiologías y en consecuencia pueden clasificarse en más de un área, p. ej., dolor de espalda y dolor por cáncer poseen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

DOLOR NOCICEPTIVO

20 El dolor nociceptivo se induce por lesión tisular o mediante estímulos intensos con el potencial para producir lesión. Los aferentes de dolor se activan mediante transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de lesión y sensibilizan la médula espinal a nivel de su terminación. Este se transmite del tracto espinal al cerebro en el que se percibe el dolor (Meyer y col., 1994 *Textbook of Pain* 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinizadas se transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas se transmiten a un ritmo menor y conducen el dolor sordo o constante. El dolor nociceptivo moderado a agudo severo es una característica prominente, entre otros, de dolor por distensiones musculares/esguinces, dolor postoperatorio (dolor que se produce tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico nefrítico. Asimismo los síndromes de dolor agudo relacionados con cáncer se producen habitualmente por interacciones terapéuticas, tales como toxicidad de la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo moderado a agudo severo es una característica prominente, entre otros, de dolor provocado por 35 cáncer que puede ser dolor relacionado con un tumor, (p. ej., dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial, dolor visceral) o asociado con la terapia de cáncer (p. ej., síndromes postquimioterapia, síndromes de dolor postquirúrgico crónico, síndromes postradiación), dolor de espalda que puede deberse a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o ligamento longitudinal posterior.

DOLOR NEUROPÁTICO

40 Según la invención, un compuesto de la presente invención puede utilizarse potencialmente para tratar el dolor neuropático y los síntomas de dolor neuropático que incluyen hiperalgesia, alodinia y dolor en curso. El dolor neuropático se define como el dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición según la AIED). El daño nervioso puede provocarse por un trauma y una enfermedad y por consiguiente el término "dolor neuropático" abarca numerosos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen, entre otros, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembros fantasma, síndrome del túnel carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia del trigémino, uremia o carencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene función protectora. A menudo se presenta mucho después de que la causa original se haya disipado, habitualmente durante años, disminuyendo 45 significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion 1999 *Lancet* 353: 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, puesto que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd 1999 *Pain* supl. 6: S141-S147; Woolf y Mannion 1999 *Lancet* 353: 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, o paroxístico y dolor evocado anormal, tal como hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

DOLOR AGUDO INTENSO Y DOLOR CRÓNICO

El dolor agudo intenso y el dolor crónico pueden implicar las mismas vías estimuladas por procedimientos patofisiológicos y como tal dejan de proporcionar un mecanismo protector y en su lugar contribuyen a debilitar los síntomas asociados con un amplio intervalo enfermedades. El dolor es una característica de numerosos traumas y enfermedades. Cuando se produce una lesión sustancial, mediante enfermedad o trauma, en el tejido corporal, las características de activación de los nociceptores se alteran. Existe sensibilización en la periferia, localmente en torno a la lesión y centralmente en el que terminan los nociceptores. Esto da lugar a la hipersensibilidad en el sitio de daño y en el tejido normal próximo. En el dolor agudo estos mecanismos que ocurren pueden resultar útiles y permitir procedimientos de reparación y la hipersensibilidad vuelve a normal una vez que la lesión ha curado. No obstante, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el procedimiento de curación y se debe a menudo a lesión en el sistema nervioso. Con frecuencia esta lesión conduce a una adaptación deficiente de las fibras aferentes (Woolf y Salter 2000 *Science* 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando una sensación de malestar y función de sensibilidad anormal destaca entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden tener diversos síntomas de dolor. Son varios los subtipos típicos de dolor: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente, o punzante; 2) respuestas del dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994 *Textbook of Pain* 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolor por artritis, trauma en el SNC, o dolor neuropático pueden presentar síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento.

DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico comprende uno o más de dolor crónico nociceptivo, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio crónico, dolor irruptivo, dolor persistente, hiperalgesia, alodinia, sensibilización central, sensibilización periférica, desinhibición y facilitación aumentada.

El dolor crónico incluye dolor por cáncer, p. ej., dolor por cáncer derivado de tumor, adenocarcinoma en el tejido glandular, blastoma en el tejido embrionario de órganos, carcinoma en el tejido epitelial, leucemia en tejidos que forman las células sanguíneas, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejido conectivo o de soporte, cáncer adrenal, linfoma relacionado con SIDA, anemia, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer cerebral, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de útero, quimioterapia, cáncer de colon, citopenia, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer renal, leucemia, cáncer hepático, cáncer de pulmón, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer óseo, cáncer de sarcoma del tejido conectivo, cáncer del tejido óseo, cáncer de células que forman la sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer óseo primario o secundario, tumores que metastatizan al hueso, tumores infiltrantes en el nervio y víscera hueca, tumores próximos a las estructuras neurales. El dolor por cáncer también comprende dolor visceral, p. ej., dolor visceral derivado del cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen, dolor somático, p. ej., dolor somático debido a uno o más de cáncer óseo, metástasis en el hueso, dolor postquirúrgico, cáncer de sarcoma del tejido conectivo, cáncer del tejido óseo, cáncer de células que forman la sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer óseo primario o secundario.

DOLOR INFLAMATORIO

Las afecciones inflamatorias incluyen inflamación aguda, inflamación aguda persistente, inflamación crónica e inflamación aguda y crónica combinada.

El dolor inflamatorio incluye dolor inflamatorio agudo y/o dolor inflamatorio crónico, en el que el dolor inflamatorio crónico puede ser el dolor que implica tanto la sensibilización periférica como central y/o dolor de etiología mixta que implica tanto dolor inflamatorio como dolor neuropático o componentes del dolor nociceptivo. El dolor inflamatorio comprende igualmente hiperalgesia, p. ej., hiperalgesia primaria y/o secundaria. De manera adicional o alternativa, el dolor inflamatorio puede incluir alodinia. El dolor inflamatorio comprende también el dolor que persiste más allá de la resolución de un trastorno subyacente o afección inflamatoria o curación de una lesión.

El dolor inflamatorio es el dolor causado por una afección inflamatoria, p. ej., en respuesta a la lesión tisular aguda debido a trauma, enfermedad, p. ej., una enfermedad inflamatoria, reacción inmunitaria, presencia de sustancias extrañas, productos químicos o partículas infecciosas por ejemplo microorganismos. Las afecciones inflamatorias pueden ser inflamación aguda o crónica o ambas.

El dolor inflamatorio puede ser consecuencia de una afección inflamatoria debido a una enfermedad inflamatoria, tal como enfermedades articulares inflamatorias, enfermedades del tejido conectivo inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, miopatías inflamatorias, enfermedades del sistema digestivo inflamatorias, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias celulares inflamatorias, hipersensibilidad y alergias, enfermedades inflamatorias vasculares, enfermedad inflamatoria no inmunitaria, sinovitis, sinovitis vellonodular, artralgiás, espondilitis anquilosante, espondiloartritis, espondiloartropatía, gota, enfermedad de Paget, trastornos periarticulares, tales como bursitis, enfermedad reumatoide, artritis reumatoide y osteoartritis, artritis

reumatoide u osteoartritis. La artritis reumatoide, en particular, representa la inflamación en curso asociada con dolor severo. El dolor artrítico es una forma de dolor inflamatorio y surge de la inflamación en una articulación que provoca sensibilización periférica y sensibilización central. En condiciones inflamatorias el sistema nociceptivo se activa por estímulos mecánicos normalmente inocuos y no dolorosos. Además, cuando la articulación presenta dolor durante el reposo se presenta y aparece como dolor espontáneo e hiperalgesia (respuesta al dolor aumentada en la estimulación nociva y dolor en la estimulación normalmente no dolorosa). Los procedimientos inflamatorios en los tejidos periféricos conducen a la sensibilización central en la médula espinal, lo que contribuye a hiperalgesia y alodinia asociadas normalmente al dolor inflamatorio. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen enfermedades inflamatorias intestinales (EII).

10 OTROS TIPOS DE DOLOR

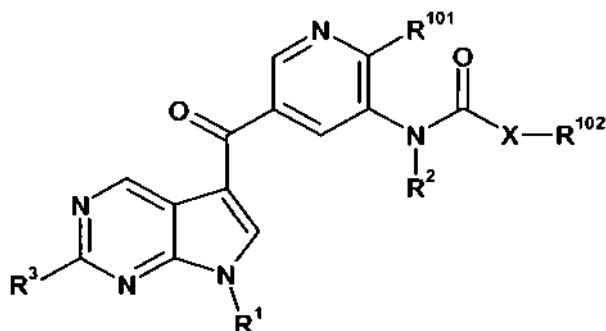
Otros tipos de dolor incluyen, entre otros:

- Trastornos musculoesqueléticos que incluyen, entre otros, migraña, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, piomiositis;
- dolor central o "dolor talámico" como se define por el dolor causado por lesión o disfunción del sistema nervioso incluyendo, entre otros, dolor por postapoplejía central, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia;
- dolor cardíaco y vascular incluyendo, entre otros, angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleredoma, e isquemia del músculoesquelético;
- dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Las vísceras comprenden los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede clasificarse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) hallados habitualmente incluyen los trastornos funcionales del intestino (TFI) y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados patológicos que se controlan actualmente solo de modo moderado, incluyendo con respecto a TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y con respecto a EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis;

El dolor de cabeza incluye, entre otros, migraña, migraña con aura, migraña sin aura, dolor de cabeza en racimos, dolor de cabeza de tipo tensional. El dolor orofacial incluye, entre otros dolor dental, dolor miofascial temporomandibular, tinnitus, sofocos, síndrome de piernas inquietas y desarrollo de bloqueo de potenciales para abuso. Otras afecciones de dolor pueden incluir, dolor de espalda (p. ej., dolor lumbar crónico), dolor por cáncer, síndrome regional complejo, dolor neuropático relacionado con VIH, dolor neuropático inducido por postoperatorio, dolor postapoplejía, dolor por lesión en la médula espinal, dolor por lesión del nervio traumático, neuropatía periférica diabética, dolor por cistitis intersticial intenso/moderado, dolor por síndrome de intestino irritable, dolor por endometriosis moderado/severo, dolor pélvico moderado/severo, dolor por prostatitis moderado/severo, dolor por osteoartritis moderado/severo, neuralgia postherpética, dolor por artritis reumatoide, dolor por dismenorrea, dolor postoperatorio preventivo, neuralgia del trigémino, bursitis, dolor dental, dolor por fibromialgia o miofacial, dolor menstrual, migraña, dolor neuropático (incluyendo neuropatía diabética dolorosa), dolor asociado con neuralgia postherpética, dolor postoperatorio, dolor referido, neuralgia del trigémino, dolor visceral (incluyendo cistitis intersticial y SII) y dolor asociado al SIDA, alodinia, quemaduras, cáncer, hiperalgesia, hipersensibilización, trauma espinal y/o degeneración y apoplejía.

Descripción detallada

La realización 1 de la invención es un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es

H, o

5 alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CON(R⁵R⁶), SO₂R⁷, SR⁷, OR⁷, CH₂OH, CO₂R⁵, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁵, CN, NO₂ y R⁸, o un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, un sistema de anillo que tiene hasta 3 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, y un sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, OH, CON(R⁵R⁶), SO₂R⁷, OR⁷, CH₂OH, CO₂R⁵, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁵, CN, NO₂ y R⁸;

R² es H o metilo;

R³ es H, NH₂ o NH(alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y O(alquilo C₁₋₃));

R¹⁰¹ es H, OH, metilo, ciclopropilo, metoxi, etilo, etoxi o CN,

15 X es un enlace, O, (CH-R⁴)_n, NR¹⁰⁴, OCH₂ o CH₂O;

R⁴ es independientemente H, CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, o CH₂N(CH₃)₂;

R¹⁰⁴ es H, alquilo C₁₋₃ o un carbociclo C₄₋₆ saturado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, CH₂OH y NH₂;

20 n es 1 o 2;

R¹⁰² es un sistema de anillo que es un sistema o carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros, o un sistema bicíclico de 8-14 miembros, sistema de anillo que puede estar saturado o parcial o totalmente insaturado, en el que el sistema de anillo heterocíclico puede tener hasta 5 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, S y O, en el que el sistema de anillo bicíclico puede ser 2 anillo (carbocíclico-carbocíclico, carbocíclico-heterocíclico, heterocíclico-carbocíclico o heterocíclico-heterocíclico) condensados o enlazados por un enlace sencillo, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre, en los que sea posible – halo, CN, NR⁵R⁶, SO₂R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos, OH, O(alquilo C₁₋₃), O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos), O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃), NR⁵SO₂R⁷, =O, R⁸, C(O)R⁸, NO₂, NR⁵CO₂R⁷, NR⁵COR⁷, OR⁸, S(O)R⁷ y CH₂R⁸;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente

H, o

35 alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CONR⁷R⁷, SO₂R⁷, OR⁷, CH₂OH, CO₂R⁷, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁷, CN, NO₂ y R⁹, o un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo, o un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CON(R⁷R⁷), SO₂R⁷, CO₂R⁷, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁷, CN, NO₂, halo, NR⁷R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos), O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 OH y/o alcoxi C₁₋₃, NR⁷SO₂R⁷, =O, NO₂, NR⁷CO₂R⁷ y S(O)R⁷ o R⁵ y R⁶ junto con el N al que están unidos pueden ser un anillo de 4-7 miembros que incluye opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales en el anillo independientemente seleccionado entre N, O, S, anillo que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃ y/o alquilo C₁₋₃;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅,

alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅ que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno;

50 R⁸ es un sistema de anillo que es un sistema carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros o un sistema bicíclico de 8-14 miembros, sistema de anillo que puede estar saturado o parcial o totalmente insaturado, en el que el sistema de anillo heterocíclico puede tener hasta 5 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, S y O, en el que el sistema de anillo bicíclico puede ser 2 anillos (carbocíclico-carbocíclico, carbocíclico-heterocíclico, heterocíclico-carbocíclico o heterocíclico-heterocíclico)

condensados o enlazados por un enlace sencillo, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre, en los que sea posible - halo, CN, NR⁵R⁶, SO₂R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, OH, O(alquilo C₁₋₃), O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 OH y/o alcoxi C₁₋₃, NR⁵SO₂R⁷, =O, NO₂, NR⁷COR⁷, NR⁵CO₂R⁷ y S(O)R⁷;

R⁹ es un sistema de anillo que es un sistema carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros, o un sistema bicíclico de 8-14 miembros, sistema de anillo que puede estar saturado o parcial o totalmente insaturado, en el que el sistema de anillo heterocíclico puede tener hasta 5 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, S y O, en el que el sistema de anillo bicíclico puede ser 2 anillos (carbocíclico-carbocíclico, carbocíclico-heterocíclico, heterocíclico-carbocíclico o heterocíclico-heterocíclico) condensados o enlazados por un enlace sencillo,

sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre, en los que sea posible - halo, CN, NR⁷R⁷, SO₂R⁷, SR⁷, alquilo opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, OH, O(alquilo C₁₋₃), O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 OH y/o alcoxi C₁₋₃, NR⁷SO₂R⁷, =O, NO₂, NR⁷CO₂R⁷, NR⁷COR⁷ y S(O)R⁷; en el que cada resto CH puede reemplazarse por un resto CF.

La realización 2 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 1 en la que R¹ es H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con hasta 2 OH, o R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, CO₂H, CO₂CH₃, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃, o R¹ es un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo, u oxetanilo, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con metilo, OH o CH₂OH.

La realización 3 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 o 2 en las que R¹ es t-butilo, hidroxil-t-butilo, dihidroxil-t-butilo, 1-hidroxiprop-2-ilo o 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

La realización 4 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3 en las que R² es H.

La realización 5 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4 en las que R³ es H o NH₂.

La realización 6 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5 en las que R³ es NH₂.

La realización 7 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5 en las que R³ es H.

La realización 8 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 7 en las que R¹⁰¹ es H.

La realización 9 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 7 en las que R¹⁰¹ es OH.

La realización 10 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9 en las que X es un enlace, O, CH₂, C₂H₄, CH(CH₃)CH₂, CH(CH₃), CH(CH₂OH), CH₂O, CH(NH₂), CH(OH) o NH.

La realización 11 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 en las que X es CH₂.

La realización 12 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11 en las que R¹⁰² es un sistema de anillo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que se enlaza al resto X a través de un átomo del anillo de nitrógeno.

La realización 13 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11 en las que R¹⁰² es un sistema de anillo opcionalmente sustituido en el que el sistema de anillo se selecciona entre - benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, bifenilo, bipirazolilo, cinnolinilo, ciclobutilimidazolilo, ciclobutilpirazolilo, ciclobutiltriazolilo, ciclopentiltriazolilo, ciclopropilisoxazolilo, ciclopropiloxazolilo, ciclopropilpirazolilo, ciclopropiltriazolilo, diazirenilfenilo, dihidronaftiridinilo, dihidropirrolpirazolilo, dioxinopiridinilo, furazanilo, furopiridinilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiadiazolilo, imidazotiazolilo, indanilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolopiridinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, fenilo, fenilciclopropilo, fenilimidazolilo, fenilpirazolilo, fenilpirrolilo, feniltetrazolilo, ftalazinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridinilo, piridazinilo, piridiniltriazolilo, pirimidinilo, pirroloimidazolilo,

pirrolopirazinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinazolilo, quinoxalinilo, tetrahydrobenzoisoxazolilo, tetrahydrociclopentapirazolilo, tetrahydrotriazolopiridinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrazolopiridinilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tienilpirazolilo, tienopiridinilo, triazolopiridinilo y triazolilo.

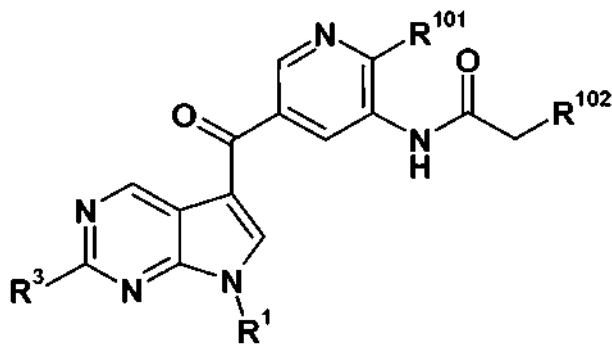
5 La realización 14 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 13 en la que los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre, en los que sea posible - halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂OCH₃, CN, CH₂OH, OCH₃, =O, NH₂, SCH₃, SO₂CH₃, fenoxi, fluorofenoxi, bencilo, SCF₃, OCF₃, SO₂CF₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, C(O)CF₃, C(O)CH₃, benzoílo, azetidilmetilo, fluoroazetidilmetilo y morfolinometilo.

10 La realización 15 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, 13 o 14, en las que R¹⁰² se selecciona entre fenilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, benzotriazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂OCH₃, CN, CH₂OH, OCH₃, =O, NH₂, SCH₃, SO₂CH₃, fenoxi, fluorofenoxi, bencilo, SCF₃, OCF₃, SO₂CF₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, C(O)CF₃, C(O)CH₃, benzoílo, azetidilmetilo, fluoroazetidilmetilo y/o morfolinmetilo.

15 La realización 16 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15 con grupos R⁵ y R⁶ presentes, en las que R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi, cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoílo o piranilo, o R⁵ y R⁶ junto con el N al que están unidos pueden ser un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, anillo que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃ y/o alquilo C₁₋₃.

20

La realización 17 de la invención es un compuesto de acuerdo con la realización 1 de la Fórmula IA:



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

25 R³ es H o NH₂;
R¹ es alquilo C_{2,4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH;
R¹⁰¹ es H u OH;
y R¹⁰² es fenilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros aromático o parcialmente insaturado, heterociclo que está
30 opcionalmente condensado a un fenilo adicional o anillo heterocíclico aromático o parcialmente insaturado de
5-7 miembros, en el que cada heterociclo tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S,
y un sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados
independientemente entre halo, CF₃, alquilo C_{1,4} y cicloalquilo C_{3,5}.

La realización 18 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 17 en la que R¹⁰¹ es H.

35 La realización 19 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 18 en la que R¹ es
t-butilo, hidroxit-butilo o 1-hidroxiprop-2-ilo;
y R¹⁰² es 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo,
3-trifluorometilpirazolil-1-ilo, 4-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-ilo, 3-ciclopropil-
pirazol-1-ilo, 4-ciclopropilpirazol-1-ilo, 4-trifluorometil (1,2,3-triazol-1-ilo), 4-ciclopropil-(1,2,3-triazol-1-ilo) o benzotriazol-2-ilo.

40 La realización 20 de la invención es un compuesto de acuerdo con la realización 1, seleccionado entre:
N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)
fenil]acetamida;

- N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil) acetamida;
- N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;
- 5 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 10 N-{5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
- N-{5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- N-{5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida;
- 15 N-{5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida;
- N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida;
- N-{5-[[7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida;
- 20 2-(4-clorofenil)-N-[5-((7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)]acetamida
- N-{5-[[7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- N-[5-((7-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
- 25 N-[5-((7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
- 2-(4-clorofenil)-N-[5-((7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)]acetamida;
- N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- 30 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida;
- N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida;
- 35 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
- N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida;
- N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
- 40 N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- y
- N-{5-[[7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La realización 21 de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 20, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 La realización 22 de la invención es un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso como un medicamento.

La realización 23 de la invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en el tratamiento de una enfermedad para la que se indica un antagonista de receptor de Trk.

- 55 La realización 24 de la invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en el tratamiento del dolor.

La realización 25 de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que se indica un antagonista de receptor de Trk.

- 60 La realización 26 de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la

preparación de un medicamento para tratar el dolor.

La realización 27 de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un mamífero, para tratar una enfermedad para la que se indica un antagonista de receptor de Trk, que comprende tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

La realización 28 de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento del dolor en un mamífero, que comprende tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

La realización 29 de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20 para su uso en un tratamiento médico junto con una sustancia fármaco adicional.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen:

Compuestos o sales de fórmula (I) en la que R^1 tiene un valor como se ejemplifica en los Ejemplos a continuación;
Compuestos o sales de fórmula (I) en la que X tiene un valor como se ejemplifica en los Ejemplos a continuación;
Compuestos o sales de fórmula (I) en la que R^{102} tiene un valor como se ejemplifica en los Ejemplos a continuación;

Compuestos o sales de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{101} , X y R^{102} tienen un valor como se ejemplifica en los Ejemplos a continuación;
Un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los Ejemplos a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
cualquier compuesto intermedio novedoso divulgado en el presente documento.

Se pueden prever otras realizaciones basándose en la descripción a continuación.

"Halógeno" significa un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos "alquilo", que contienen el número de átomos de carbono necesarios, pueden estar sin ramificar o ramificados. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y de adición de base (que incluyen disales, hemisales, etc.) de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuado se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

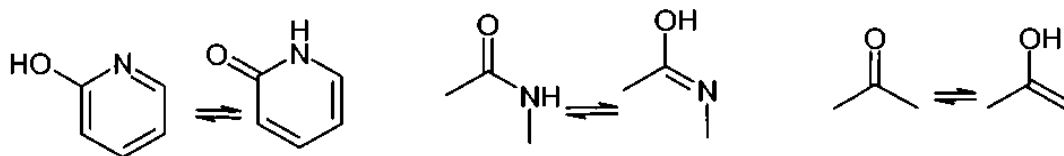
Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I y sales de los mismos como se ha definido anteriormente en el presente documento, polimorfos e isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos de los mismos como se define a continuación en el presente documento y compuestos isotópicamente marcados de fórmula I.

A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. En el que un compuesto de fórmula (I) contiene por ejemplo, un grupo ceto o guanidina o un resto aromático, puede suceder isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). De ello se deduce que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Se incluyen dentro del ámbito de los compuestos reivindicados de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o adición de base en el que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Ejemplos de tipos potenciales de tautomerismos mostrados por los compuestos de la invención incluyen tautomerismos de hidroxipiridina \leftrightarrow piridona; amida \leftrightarrow hidroxil-imina y ceto \leftrightarrow enol:



Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

- 5 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal u otro derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

- 10 Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertidos en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por una persona experta.

- 15 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contienen isopropanol del 0 al 50 %, típicamente del 2 al 20 % y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).]

- 20 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{38}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

- 25 Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

- 30 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

- 35 Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando unos reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

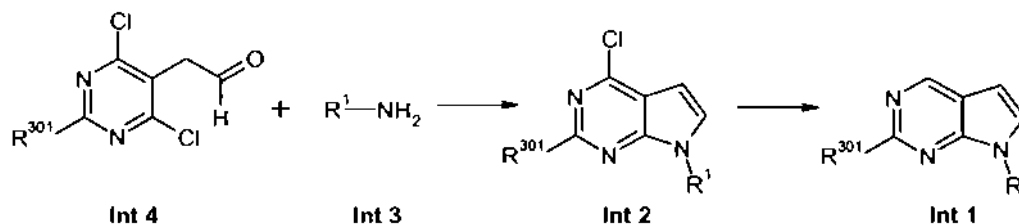
- 40 Las ruta a continuación, que incluyen las mencionadas en los Ejemplos y Preparaciones, ilustran los procedimientos de síntesis de los compuestos de fórmula (I). La persona experta apreciará que los compuestos de la invención e intermedios de los mismos, podrían hacerse por procedimientos distintos de los descritos específicamente en el presente documento, por ejemplo mediante la adaptación de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo por procedimientos conocidos. Las guías adecuadas de síntesis, las interconversiones del grupo funcional, el uso de grupos protectores, etc., son por ejemplo: "Comprehensive Organic Transformations" de RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" de S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" de S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" de RK Mackie and DM Smith, Longman (1982);
45 "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y "Protecting Groups" de PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); y cualquier versión actualizada de dichos trabajos convencionales.

- 50 En los procedimientos sintéticos generales a continuación, a menos que se indique otra cosa, los sustituyentes son como se han definido anteriormente con referencia a los compuestos de fórmula (I) anteriores. R^{1011} es igual que R^{101} o una versión adecuadamente protegida del mismo.

5 El Esquema 1 ilustra la preparación de los intermedios de fórmula general (**Int 1**), en los que pueden hacerse a partir de amina (**Int 3**) en la que, en los casos en los que R¹ contiene un alcohol, una forma protegida de R¹ en la que se usa un grupo protector (PG) de hidroxilo adecuado. Puede usarse cualquier grupo protector de oxígeno adecuado (como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª edición T.W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Los grupos protectores de oxígeno comunes adecuados para su uso en el presente documento incluyen *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), tetrahidropiraniilo (THP) y *tert*-butilsililo (TBS).

Los compuestos de fórmula (**Int 1**) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 2**) como se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



En el que R³⁰¹ puede ser H o halógeno, típicamente cloro.

Los compuestos de fórmula (**Int 1**) pueden prepararse a partir de (**Int 3**) y (**Int 4**) en una etapa de ciclación seguida de una etapa de descloración. Las condiciones típicas empleadas implican la agitación de la amina de fórmula general (**Int 3**) y el aldehído (**Int 4**) juntos, preferentemente en etanol a una temperatura de temperatura ambiente hasta 80 °C.

15 por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 1-5

El cloruro intermedio (**Int 2**) se reduce usando condiciones bibliográficas convencionales, por ejemplo hidrogenación usando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono y un aditivo, tal como amoníaco en un disolvente adecuado, tal como etanol. Como alternativa el cloruro puede retirarse desplazando el cloro con metano tiol seguido de la retirada de níquel Raney del intermedio de SME.

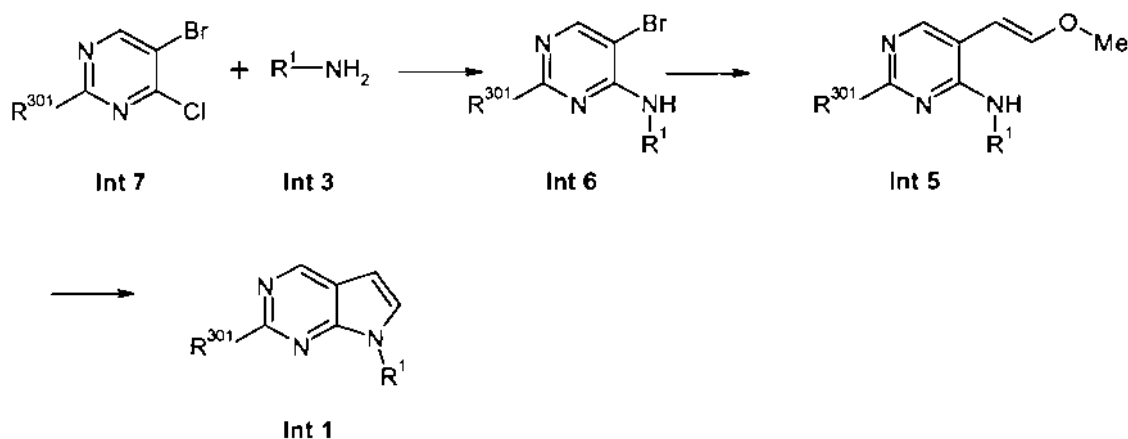
20 por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 8-13

25 En los casos en los que R¹ contiene uno o más alcoholes, puede usarse una forma protegida de R¹ con un grupo protector (PG) de hidroxilo adecuado. Puede usarse cualquier sistema de protección/desprotección del grupo protector de oxígeno adecuado (como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª edición T.W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Los grupos protectores de oxígeno comunes adecuados para su uso en el presente documento incluyen *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) y tetrahidropiraniilo (THP). Los intermedios de fórmula general (**Int 3**) y (**Int 4**) están, o bien disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos y/o las preparaciones en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (**Int 1**) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 7**) como se ilustra en el Esquema 2.

30

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (**Int 1**) en la que R^{301} puede ser H o halógeno, típicamente cloro, también pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 7**) a través del desplazamiento de un halógeno, típicamente cloro, con aminas de fórmula (**Int 3**), en una reacción de Suzuki catalizada por paladio seguido de una ciclación ácida.

5 Las condiciones típicas comprenden la agitación de la amina de fórmula general (**Int 3**) y el intermedio de fórmula general (**Int 7**) junto con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como acetonitrilo o diclorometano, para proporcionar los compuestos de fórmula general (**Int 6**).

El éter de vinilo puede introducirse haciendo reaccionar el intermedio (**Int 6**) con un éster borónico adecuado y una base adecuada tal como hidróxido sódico y un catalizador adecuado tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente tal como THF a una temperatura de temperatura ambiente hasta 70 °C.

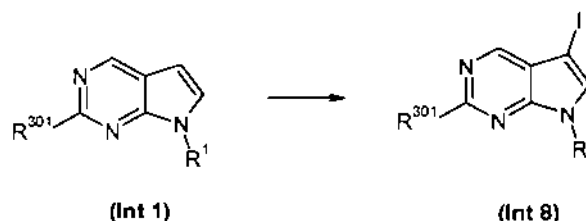
10 Los intermedios de fórmula (**Int 1**) pueden hacerse por tratamiento de intermedio (**Int 5**) con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico, tal como isopropanol a una temperatura de temperatura ambiente hasta 70 °C.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 60-62

15 Los intermedios de fórmula general (**Int 3**) y (**Int 7**) están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos y/o las preparaciones en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (**Int 8**) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 1**) como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3



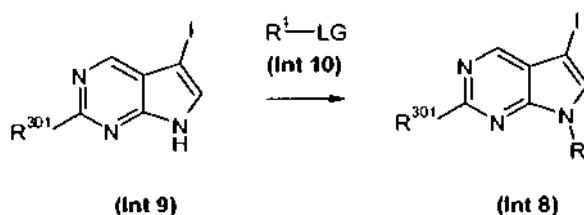
20 En el que R^{301} es H o halógeno, típicamente cloro;

Los compuestos de fórmula (**Int 8**) se preparan típicamente por yodación de los intermedios de pirrolopirimidina (**Int 1**). Las condiciones típicas empleadas implican la agitación del intermedio de fórmula general (**XI**) con un agente de yodación, tal como N-yodosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF o acetonitrilo.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 14-19, 40, 63.

25 Los compuestos de fórmula (**Int 8**) también pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 9**) como se ilustra en el Esquema 4

Esquema 4

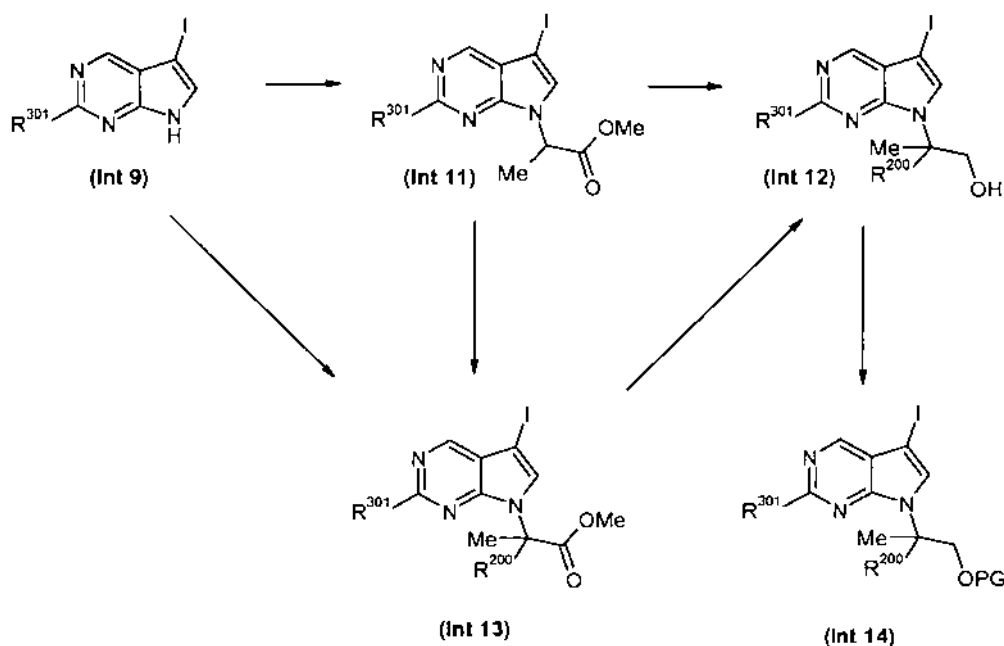


30 En el que R^{301} es H o halógeno, típicamente cloro; LG es halógeno o tosilato, triflato o mesilato; Como alternativa pueden prepararse intermedios de fórmula general (**Int 8**) por alquilación de los intermedios de pirrolopirimidina (**Int 9**), con compuestos de fórmula (**Int 10**) usando una base adecuada, tal como carbonato de cesio o carbonato potásico en un disolvente orgánico. Una alternativa adecuada es usar un aditivo (tal como yoduro potásico) así como una base. Las condiciones preferidas comprenden carbonato de cesio en DMF a temperatura ambiente.

35 En los casos en los que R^1 contiene uno o más, puede usarse una forma protegida de R^1 como se describe en el Esquema 1.

Por ejemplo, como se ejemplifica en la Preparación 20.

Los compuestos de fórmula (**Int 12**) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 11**) como se ilustran en el Esquema 5.

Esquema 5

En el que R³⁰¹ es H o halógeno, típicamente cloro;

5 Los intermedios de fórmula general (Int 9) se hacen reaccionar en una reacción de alquilación para proporcionar un intermedio éster (Int 11) o (Int 13), a partir del que el grupo éster puede reducirse y protegerse para formar un compuesto de general fórmula (Int 14), en el que R²⁰⁰ es un H o un grupo metilo. Como se ha mencionado previamente en el Esquema 1, el grupo hidroxilo puede protegerse con un grupo protector (PG) de oxígeno adecuado, en el que los grupos protectores preferidos son TBDMS, TBS y THP.

10 Las condiciones típicas empleadas para la alquilación implican la agitación del compuesto de fórmula general (Int 9) con el haluro apropiado junto con una base adecuada, como se describe en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula general (Int 11) en la que R²⁰⁰ es H pueden convertirse a los intermedios (Int 13) en los que R²⁰⁰ es metilo mediante una alquilación adicional, que implica típicamente un agente de alquilación adecuado, tal como yoduro de metilo y una base adecuada, tal como t-butoxido potásico en un disolvente orgánico, tal como THF.

por ejemplo como se ejemplifica en la Prep. 20, 21, 41, 53

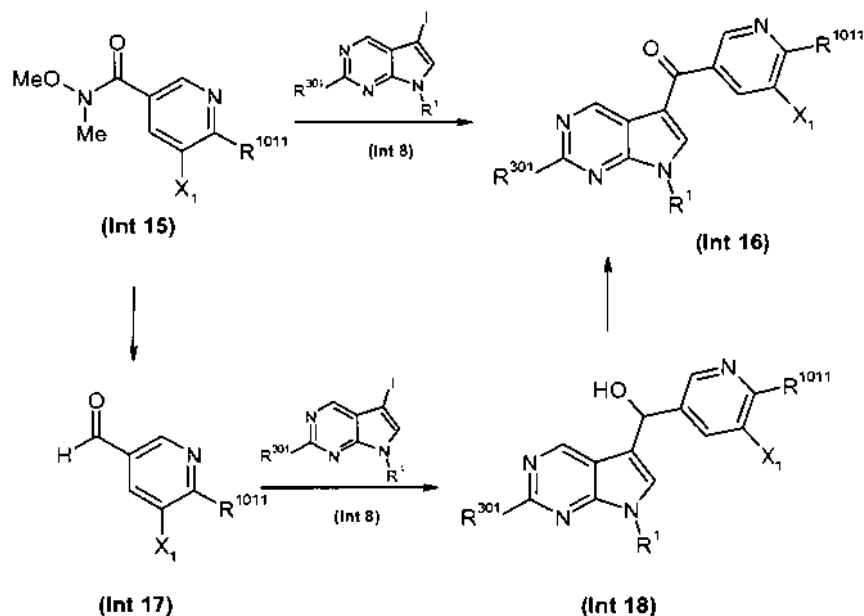
15 La reducción de los intermedios éster (Int 11) y (Int 13) puede hacerse mediante el uso de un reactivo de reducción adecuado, tal como borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como etanol o THF. Como alternativa los intermedios de fórmula general (Int 12) pueden producirse en una reacción de dos etapas por hidrolización del éster de fórmula (Int 11) o (Int 13) al ácido apropiado usando una base adecuada, tal como hidróxido de litio acuoso en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF, después activando el ácido usando un reactivo adecuado, tal como cloroformiato de isobutilo y usando un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 22, 42, 43, 54

25 Los compuestos de fórmula general (Int 14) pueden producirse mediante la protección de los intermedios del grupo hidroxilo (Int 12) con un grupo protector (PG) de oxígeno adecuado, en el que los grupos protectores preferidos son TBDMS y THP, como se describe en el Esquema 1.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 44, 45, 55.

Los compuestos de fórmula (Int 16) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Int 8) como se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6

En el que R³⁰¹ es H o halógeno, típicamente cloro; y X₁ es un halógeno adecuado, típicamente bromo o yodo;

- 5 Los compuestos de fórmula (Int 16) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Int 8) y (Int 15) a través de una metalación del intermedio (Int 8) (usando un reactivo organometálico adecuado, tal como butillitio o cloruro de isopropilmagnesio) y haciendo reaccionar el intermedio de amida de Weinreb (Int 15) a una temperatura de -78 °C hasta temperatura ambiente.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 26, 27, 46, 47, 56, 58, 64

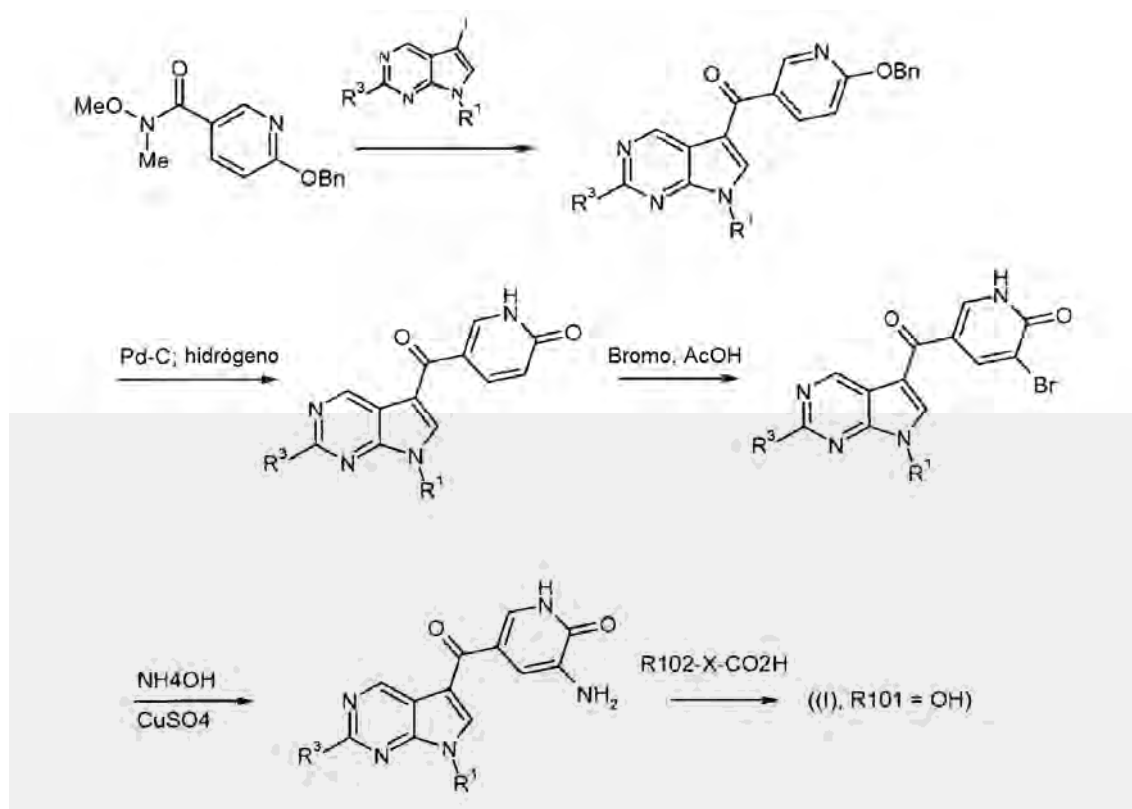
- 10 Como alternativa los compuestos de fórmula (Int 15) pueden convertirse en aldehídos de fórmula (Int 17) por reducción del intermedio de amida de Weinreb usando un agente reductor adecuado. Las condiciones preferidas comprenden hidruro de diisopropilaluminio en THF a -78 °C, ejemplificadas en la Preparación 106.

- 15 Los compuestos de fórmula (Int 17) pueden hacerse reaccionar después con compuestos de fórmula (Int 8) de acuerdo con el mismo procedimiento de metalación descrito anteriormente. El intermedio alcohol (Int 18) puede oxidarse después a la cetona (Int 16). Las condiciones de oxidación típicas implican el uso de un reactivo de oxidación, tal como el reactivo de Dess-Martin en DCM o ácido 2-yodoxibenzoico en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo a una temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 29, 30

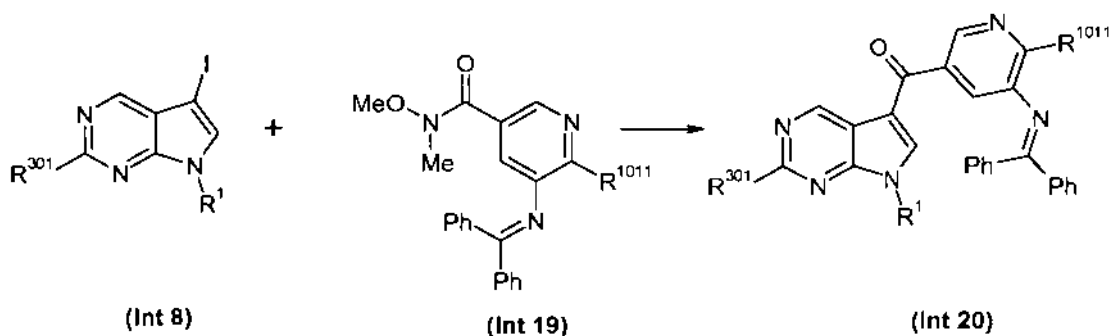
Los intermedios de fórmula general (Int 15) y (Int 17) están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos y/o las preparaciones en el presente documento.

- 20 Los intermedios y compuestos de fórmula (I) correspondientes, en la que R¹⁰¹ es OH se consideran como tautómeros de y pueden producirse usando una metodología análoga, usando un grupo protector de bencilo para la etapa de amida Weinreb, viz R¹⁰¹¹ es benciloxi (OBn), por ejemplo como se ilustra a continuación:



Los compuestos de fórmula **(Int 20)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(Int 8)** como se ilustra en el Esquema 7.

Esquema 7



5

En el que R^{301} es H o halógeno, típicamente cloro;

Los compuestos de fórmula **(Int 20)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmulas **(Int 8)** y **(Int 19)** de acuerdo con un procedimiento de metalación como se ha descrito anteriormente en el Esquema 6.

Las condiciones típicas empleadas implican la metalación del intermedio de haluro **(Int 8)** (usando un reactivo organometálico adecuado, tal como butillitio o cloruro de isopropilmagnesio) y haciendo reaccionar con el intermedio de amida de Weinreb **(Int 19)** a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta una temperatura ambiente en un disolvente adecuado, tal como THF.

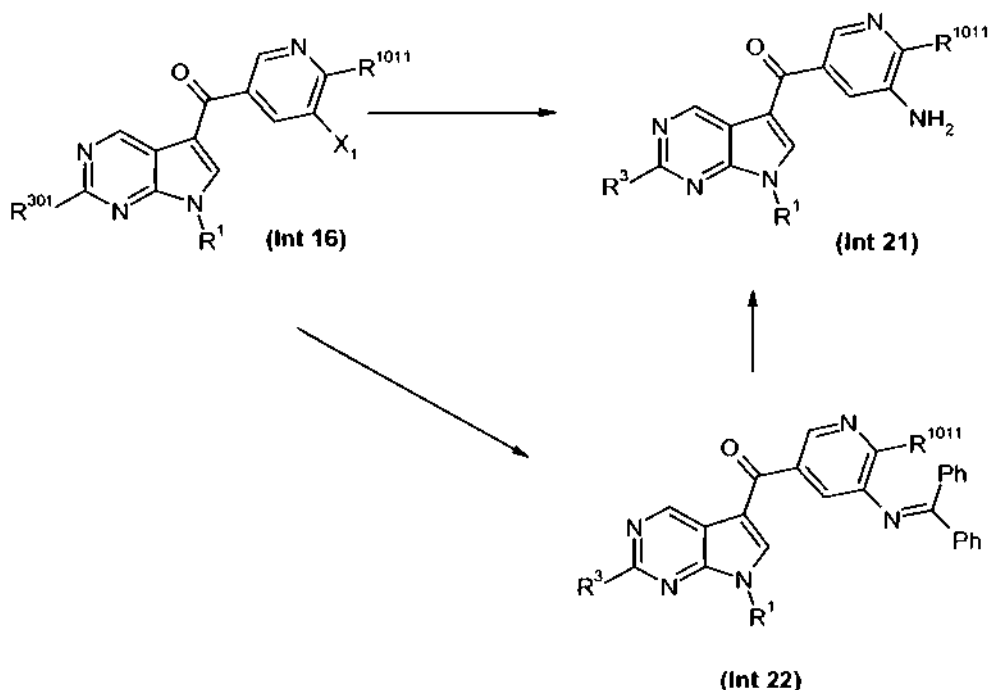
por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 24, 25, 28, 50

Los intermedios **(Int 19)** serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos y/o las preparaciones en el presente documento.

15

por ejemplo como se ejemplifica en la Prep. 23

Los compuestos de fórmula **(Int 21)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(Int 16)** como se ilustra en el Esquema 8.

Esquema 8

En el que X_1 es bromo o yodo;

5 Los compuestos de fórmula general **(Int 21)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general **(Int 16)** a través de una aminación directa del haluro usando condiciones bibliográficas convencionales. Por ejemplo, la amina **(Int 21)** se prepara típicamente usando amoníaco con un catalizador de cobre adecuado, tal como sulfato de cobre (II) u óxido de cobre (I) en un disolvente adecuado, tal como NMP en un recipiente cerrado herméticamente a una temperatura entre temperatura ambiente y 140 °C. En el que R^{301} es Cl, este también se desplaza por amoníaco en las mismas condiciones para proporcionar aminas de fórmula general **(Int 21)** en las que R^3 es NH_2 .

10 por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 31, 32, 36, 48, 49, 57, 59, 65

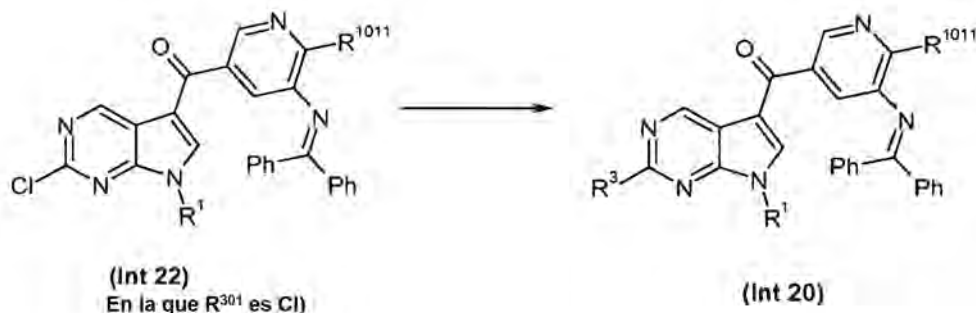
La desprotección del grupo protector de hidroxilo en R^1 (si está presente) también puede suceder en estas condiciones. En estos casos, el grupo protector puede volverse a aplicar como se ha descrito previamente en el Esquema 5 o puede usarse directamente la amina de fórmula general **(Int 21)**.

15 Como alternativa los compuestos de fórmula general **(Int 21)** en la que R^3 es H, pueden producirse convirtiendo los intermedios de fórmula general **(Int 16)** en la que R^{301} es H, a través de los compuestos **(Int 22)**. Las condiciones típicas empleadas implican la agitación del haluro de fórmula general **(Int 16)**, en la que R^{301} es H, con benzofenona imina, una base adecuada, tal como fosfato potásico, un ligando adecuado, tal como 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y un catalizador adecuado, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio en un disolvente orgánico, tal como 1,2-dimetoxietano a una temperatura de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

20 El intermedio **(Int 22)** puede desprotegerse para formar las aminas de fórmula general **(Int 21)**. Las condiciones típicas emplean el tratamiento con un ácido acuoso, tal como cloruro de hidrógeno o ácido cítrico en un disolvente orgánico, tal como THF.

por ejemplo como se ejemplifica en las Prep. 33, 37-39

25 Los compuestos de fórmula **(Int 20)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(Int 22 en el que R^{301} es Cl)** como se ilustra en el Esquema 9.

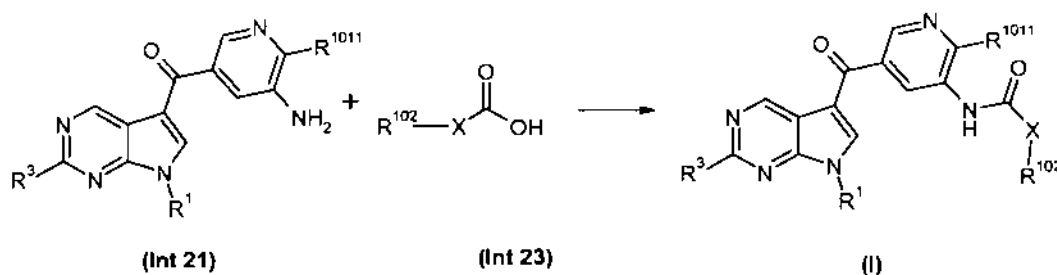
Esquema 9

5 Los compuestos de fórmula **(Int 20)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(Int 22)** en la que R³⁰¹ es cloro a través de una reacción de aminación como se ha descrito anteriormente. En el que el cloro se hace reaccionar con 2,4-dimetoxibencilamina y la amina puede desprotegerse como previamente.

Las condiciones típicas empleadas implican la agitación de la cloro-pirimidina de fórmula general **(Int 22)**, en la que R³⁰¹ es Cl, con 2,4-dimetoxibencilamina y un aditivo adecuado, tal como 4-dimetilaminopiridina en un disolvente adecuado, tal como 1,4 dioxano a una temperatura de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

por ejemplo como se ejemplifica en la Prep. 51

10 Los compuestos de fórmula **(I)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(Int 21)** y **(Int 23)** como se ilustra en el Esquema 10.

Esquema 10

15 Los compuestos de fórmula **(I)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(Int 21)** y **(Int 23)** a través de formación de amida, si fuese necesario añadiendo una base adecuada (tal como DIPEA) y/o un aditivo (tal como DMAP), y un disolvente adecuado (tal como piridina).

20 Las condiciones típicas empleadas implican la agitación de la amina de fórmula general **(Int 21)** y el ácido de fórmula general **(Int 23)** junto con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU o anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico, si fuese necesario añadiendo una base adecuada, tal como NMM, DIPEA o TEA en un disolvente adecuado, tal como piridina, THF, DMF o DMA a una temperatura de temperatura ambiente hasta 50 °C. Una alternativa adecuada es usar un aditivo (tal como 4-dimetilaminopiridina) así como una base. Puede usarse cualquier disolvente adecuado en lugar de los mencionados anteriormente. Se deben utilizar al menos un equivalente del ácido **(Int 23)** y al menos un equivalente del reactivo de acoplamiento, y pueden usarse si se desea un exceso de uno o ambos.

25 por ejemplo como se ejemplifica en los Ejemplos 1-8, 34-45,48-53, 57-64, las Prep. 34, 35, 52, 66-78

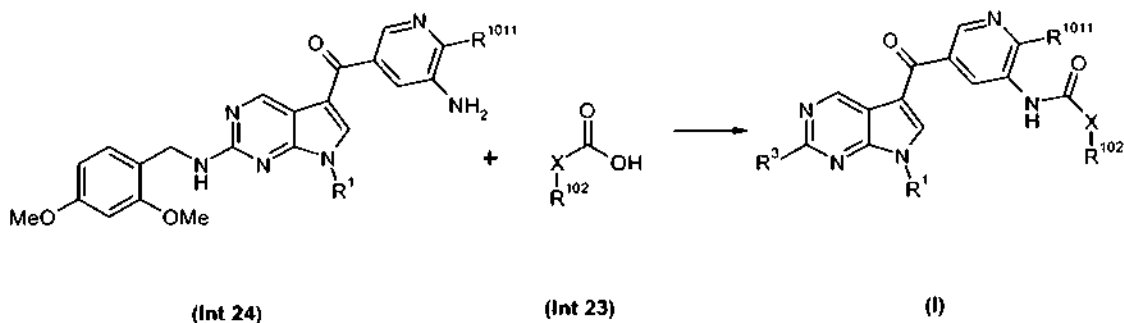
30 En el que R¹ contiene un grupo protector de hidroxilo adecuado en el intermedio **(Int 21)**, la retirada del grupo protector (PG) puede hacerse *in situ* o como una etapa adicional, añadiendo un ácido adecuado y un disolvente orgánico al residuo en bruto después de que haya tenido lugar la formación de amida. Los grupos protectores comunes usados incluyen TBDMS, que se retira fácilmente por tratamiento con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno acuoso o ácido cítrico acuoso en un disolvente orgánico, tal como THF o por tratamiento con una fuente de flúor tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico, tal como THF, y THP, que también se retira fácilmente por tratamiento con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno acuoso en un disolvente orgánico, tal como THF.

por ejemplo como se ejemplifica en los Ejemplos 9-33, 54-56,

Los intermedios de fórmula general (**Int 23**) están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos y/o las preparaciones en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es NH_2 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 20**) como se ilustra en el Esquema 11.

5 **Esquema 11**

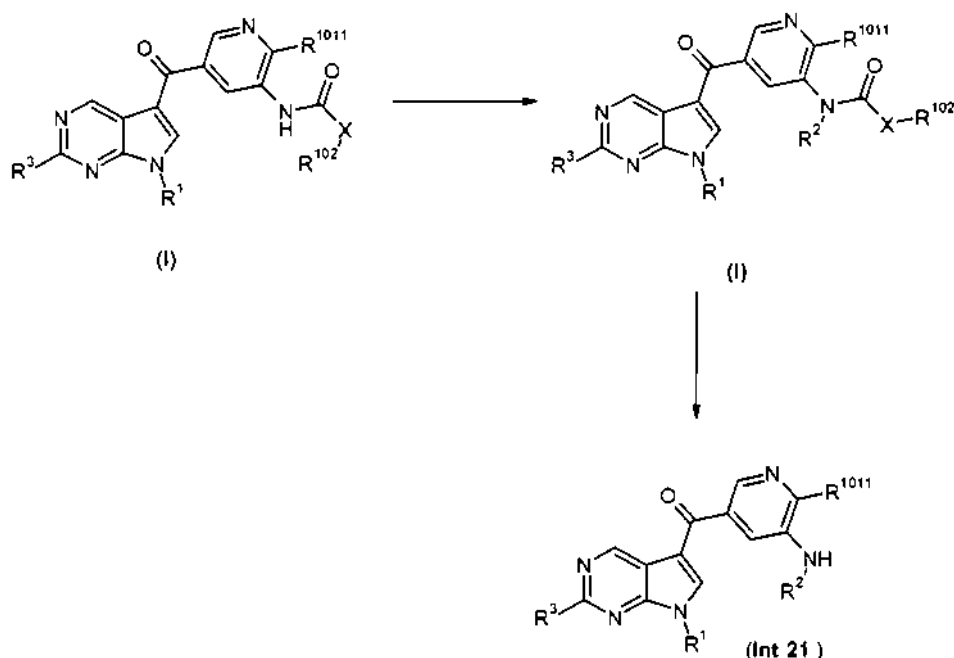


Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 24**) a través de la formación de un enlace amida como se ha descrito previamente en el Esquema 10 seguido de la retirada del grupo dimetoxibencilamina *in situ*, añadiendo un ácido adecuado y un disolvente orgánico al residuo en bruto después de que haya tenido lugar la formación de amida. Los ácidos adecuados para esta desprotección incluyen cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, tal como THF.

por ejemplo como se ejemplifica en los Ejemplos 46-47

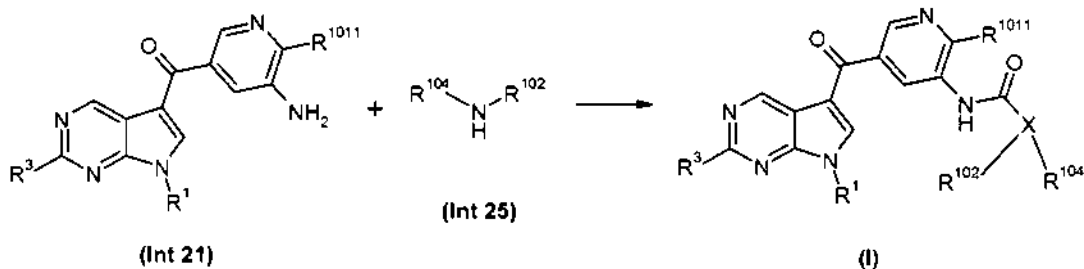
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es metilo pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es H como se ilustra en el Esquema 12.

15 **Esquema 12**



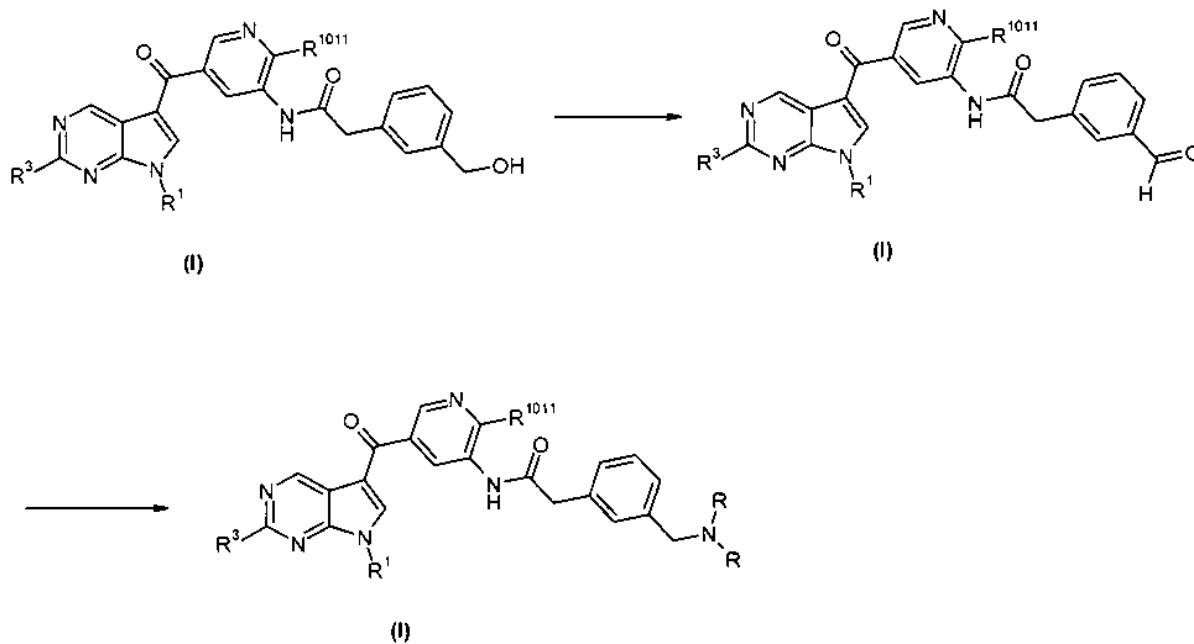
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es metilo pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es H de acuerdo con una reacción de alquilación con yoduro de metilo como se describe en el Esquema 4. Cuando XR^{102} es boc, este puede desprotegerse usando condiciones convencionales del grupo protector para proporcionar el intermedio (**Int 21**).

Los compuestos de fórmula (I) en la que X es NR^{104} pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (**Int 21**) como se ilustra en el Esquema 13.

Esquema 13

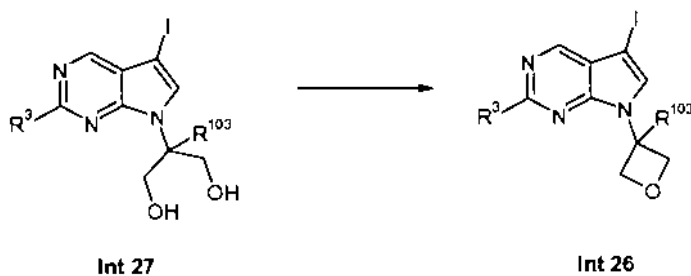
5 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es NR¹⁰⁴ pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Int 21), (Int 25) y fenilcloroformiato. Las condiciones típicas comprenden cloroformiato de fenilo y compuestos de fórmula (Int 24) con piridina en THF de 0 a 100 °C, como se ejemplifica en el Ejemplo 526.

Los compuestos de fórmula (I) en la que un sustituyente en el anillo o anillos de R¹⁰² es un grupo aminoetil CH₂NR₂ pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) como se ilustra en el Esquema 14.

Esquema 14

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que existe un alcohol primario pueden oxidarse al aldehído usando peryodinano de Dess Martin en DCM a temperatura ambiente seguido de una aminación reductora con una amina HNR₂ adecuada usando triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético en DCM.

Los compuestos de fórmula (Int 26) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Int 27) como se ilustra en el Esquema 15.

Esquema 15

En el que R¹⁰³ es Me o CH₂OH;

Los compuestos de fórmula (Int 26) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Int 27) a través de conversión de un alcohol en un grupo saliente adecuado seguido de ciclación en condiciones básicas. Las condiciones preferidas comprenden cloruro de tosilo con n-butilitio en THF.

5 Además se consideran en el presente documento los siguientes compuestos intermedios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) pueden prepararse fácilmente mezclando juntas las soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o la base deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y puede recogerse por filtración o puede recubrirse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

10 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse solos o junto con uno o más compuestos distintos de la invención o junto con uno o más de otros agentes fármaco (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier principio biológicamente inactivo distinto de los compuestos y sales de la invención. La elección del
15 excipiente dependerá en gran medida de factores, tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse simultánea (por ejemplo, como una combinación de dosis fija), secuencial o separadamente en combinación con uno o más de otros agentes fármaco.

20 Agentes adicionales a modo de ejemplo podrían seleccionarse entre uno o más de:

- un modulador del canal Nav1.7, tal como un compuesto divulgado en el documento WO 2009/012242 o WO2010/079443;
- un modulador del canal de sodio alternativo, tal como un modulador de Nav1.3 (p. ej., divulgado en el documento WO2008/118758); o un modulador de Nav1.8 (p. ej., divulgado en el documento WO 2008/135826, más particularmente N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como un agente que se une a FCN e inhibe la actividad biológica de FCN y/o vía(s) corriente abajo mediada(s) por la señalización de FCN (p. ej., tanezumab), un antagonista de TrkA o una antagonista de p75;
- un compuesto que incrementa los niveles de endocannabinoides, tales como un compuesto con actividad inhibidora de la amida hidrolasa de ácidos grasos (AHAG), en particular el divulgado en el documento WO 2008/047229 (p. ej., N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-((trifluorometil)piridina-2-il]oxi)bencilideno]piperideno-1-carboxamida);
- un analgésico opioide, p. ej., morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), p. ej., aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, p. ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mebobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina con acción sedante, p. ej., clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ con acción sedante, p. ej., difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante músculoesquelético, p. ej., baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, p. ej., dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, p. ej., ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)quinolinona};
- un adrenérgico alfa, p. ej., doxazosina, tamsulosina, donidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, p. ej., desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un antiepiléptico, p. ej., carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, p. ej., (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-dion a (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]

- 1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, p. ej., oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
 - 5 • un inhibidor selectivo de COX-2, p. ej., celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
 - un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
 - un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, raclopride, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
 - 10 • un agonista (p. ej., resiniferatoxina) o antagonista (p. ej., capsazepina) del receptor vainilloide;
 - un adrenérgico beta, tal como propranolol;
 - un anestésico local, tal como mexiletina;
 - 15 • un corticosteroide, tal como dexametasona;
 - un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista 5-HT_{1B/1D} como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
 - un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidin-2-ol (MDL-100907);
 - 20 • un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetrón;
 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
 - Tramadol®;
 - un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodi-oxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351) o tadalafil, 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
 - 35 • un ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
 - 40 • antagonista del subtipo 1 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR1);
 - 45 • un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito de sertralina demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
 - un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
 - un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
 - 55 • un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (ONSi), tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo];
 - 60 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfido;
 - 65 • un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezilo;

- un antagonista de la prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4), tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- un inhibidor de prostaglandina E sintasa microsomal tipo 1 (mPGES-1);
- un antagonista de leucotrieno B₄; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,

un inhibidor de la lipoxigenasa 5, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil)-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil), 1,4-benzoquinona (CV-6504).

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos y sales de la presente invención y procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes por los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden hallarse, por ejemplo, en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

15 Los compuestos y sales de la invención destinadas para su uso farmacéutico pueden prepararse y administrarse como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por medio de procedimientos, tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin pueden utilizarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Administración oral

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar deglutir, de modo que el compuesto entra en el tubo digestivo, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra directamente en el torrente sanguíneo a través de la boca.

25 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquidos), masticables; multi- y nanopartículas; geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

30 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas de relleno en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un transportador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

Los compuestos de la invención pueden emplearse asimismo en formas de dosificación de disolución rápida, desintegración rápida, tales como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

35 Para las formas de dosificación en comprimidos, en función de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más generalmente, de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante 40 comprenderá 1 % en peso a 25 % en peso, preferentemente 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

45 Generalmente se emplean aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

50 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden comprender 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferentemente 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido.

55

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

5 Comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80 % de fármaco, aproximadamente un 10 % en peso a 90 % en peso de aglutinante, aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de desintegrante, y aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante. [Asegúrese de que estos intervalos específicos son pertinentes].

10 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas pueden, alternativamente, granularse en húmedo, en seco o por fusión, gelatinarse o extruirse antes de la compresión. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede encapsularse.

La formulación de comprimidos se discute en "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*", vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

15 Las formulaciones anteriores para los diversos tipos de administración que se han descrito previamente pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

20 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para fines de la invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se hallan en Verma y col, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). El empleo de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Administración parenteral

25 Los compuestos y sales de la invención pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Medios adecuados para la administración parenteral incluyen vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales son en general soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca utilizable junto con un transportador adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede llevarse a cabo fácilmente empleando técnicas farmacéuticas convencionales adecuadamente conocidas por los expertos en la materia.

35 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) y sales utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse por el empleo de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

40 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Por consiguiente, los compuestos y sales de la invención pueden formularse como un líquido sólido, semisólido, o tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando la liberación modificada del compuesto activo. Un ejemplo de formulaciones de este tipo incluye prótesis endovasculares recubiertas de fármacos.

Administración tópica

45 Los compuestos y sales de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los transportadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración [véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 (octubre de 1999).] Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (p. ej., Powderject™, Bioject™, etc.).

Administración inhalada/Intranasal

Los compuestos y sales de la invención pueden administrarse asimismo por vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de

un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utiliza electrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin uso de un propulsor apropiado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1, 2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

- 5 Un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del(los) compuesto(s) o sal(es) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo apto para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

- 10 Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (generalmente menos de 5 micrómetros). Esto último puede lograrse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

- 15 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto o sal de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 20 Una formulación en solución apropiada para su uso en un atomizador que utiliza electrodinámica para producir una niebla fina puede contener 1 µg a 20 mg del compuesto o sal de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

- 25 Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico (PALG)). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

- 30 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la dosificación unitaria se determina por una cápsula precargada, ampolla o bolsillo o por un sistema que utiliza una cámara de dosificación para suministrar de forma gravimétrica. Las unidades según la invención se disponen generalmente para administrar una dosis dosificada o "inhalación" que contiene de 1 a 5.000 µg del compuesto o sal. La dosis diaria total se encontrará generalmente en el intervalo de 1 µg a 20 mg que puede administrarse en una dosis única o, más habitualmente, como dosis divididas durante el día.

Administración rectal/intravaginal

- 35 Los compuestos y sales de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero varias alternativas bien conocidas pueden utilizarse según proceda.

Administración ocular y aural

- 40 Los compuestos y sales de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, generalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (p. ej., esponjas absorbibles de gel, colágeno) y no biodegradables (p. ej. silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico; un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa; o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse
- 45 junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Otras tecnologías

- 50 Los compuestos y sales de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayor parte de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de

no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, es decir, como un transportador, diluyente, o solubilizante. Para estos fines se utilizan de forma más frecuente las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional n.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

- 5 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos y sales de la invención se encuentra en general en el intervalo de 0,1 mg a 200 mg en función, por supuesto, del modo de administración preferente en el intervalo de 1 mg a 100 mg y más preferentemente en el intervalo de 1 mg a 50 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas.

- 10 Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

- 15 Para usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosificación administrada, variará por supuesto, con el compuesto o sal empleado, modo de administración, tratamiento deseado y trastorno indicado. La dosificación diaria total del compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (principio activo) en general, se encontrará en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferentemente 1 mg a 250 mg, más preferentemente 10 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas. La presente invención también abarca composiciones de liberación sostenida.

- 20 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede encontrarse en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un transportador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como un principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, transportadores, adyuvantes, etc.

- 25 Formas de administración parenteral a modo de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar adecuadamente tamponadas, si se estima.

- 30 Transportadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas de relleno inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por consiguiente, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, pueden emplearse junto con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo útiles para fines de compresión. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferentes, por ello, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

- 40 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, puede administrarse varias dosis divididas con el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se emplea en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el transportador farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención se dicta y depende directamente de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico en particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la materia de la composición de un compuesto activo para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

- 50 En consecuencia, el experto apreciará, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que el régimen de dosis y dosificación se ajusta según procedimientos bien conocidos en las materias terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable puede establecerse fácilmente, y la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente también puede determinarse, al igual que los requisitos temporales para la administración de cada agente que proporciona un beneficio terapéutico detectable para el paciente. En consecuencia, mientras que ciertas dosis y regímenes de administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos no limitan en modo alguno el régimen de dosis y administración que puede proporcionarse a un paciente en la práctica de la presente invención.

Es preciso señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Ha de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son solo ejemplos y no tienen por objeto limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en base a parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos, tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por consiguiente, la presente invención abarca una dosis escalonada intrapaciente según lo determinado por el experto en la materia. La determinación de las dosis y regimientos apropiados para la administración del agente quimioterapéutico se conocen bien en la materia relevante y se comprenden para que sean abarcados por el experto en la materia una vez proporcionadas las enseñanzas divulgadas en el presente documento.

Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o comercializarse a granel, como una única dosis unitaria, o como una pluralidad de dosis únicas unitarias. Como se emplea en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administra a un sujeto o una fracción conveniente de dicha dosificación, tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Para dosis parenterales, esto puede prepararse convenientemente como una solución o como un polvo seco que requiere la disolución por un farmacéutico, médico o el paciente. Se puede proporcionar en una botella o jeringa estéril. Por ejemplo, puede proporcionarse como un polvo en una jeringa de compartimientos múltiples que permite que el polvo seco y el disolvente se mezclen justo antes de la administración (para ayudar a la estabilidad a largo plazo y almacenamiento). Podrían utilizarse jeringas que permiten múltiples dosis a administrar desde un único dispositivo.

Las cantidades relativas del principio activo, el transportador farmacéuticamente aceptable, y cualquiera de los ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán, en función de la identidad, tamaño y condición del sujeto tratado y además depende de la vía por la cual la composición se administra. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de principio activo.

Además del principio activo, una composición farmacéutica de la invención puede comprender además uno o más agentes adicionales farmacéuticamente activos.

Formulaciones de liberación controlada o sostenida de una composición farmacéutica de la invención pueden prepararse empleando tecnología convencional.

Como se utiliza en el presente documento, "administración parenteral" de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración caracterizada por la ruptura física de un tejido de un sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de la ruptura en el tejido. Por consiguiente, la administración parenteral incluye, entre otros, la administración de una composición farmacéutica por inyección de la composición, por aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, por aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica de penetración en tejido, y similares. En particular, en la administración parenteral se contempla incluir, entre otros, vía subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión dialíticas renales.

Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral comprenden el principio activo combinado con un transportador farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Estas formulaciones pueden prepararse, envasarse o comercializarse en una forma adecuada para la administración en bolo o para la administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, envasarse o comercializarse en forma de dosificación unitaria, tal como ampollas o en envases multidosis que contienen un conservante. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, entre otros, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas, y formulaciones de liberación sostenida o biodegradables implantables como se discute a continuación. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales incluyendo, entre otros, agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En una realización de una formulación para administración parenteral, el principio activo se proporciona en forma seca (es decir, polvo o granular) para reconstitución con un vehículo adecuado (p. ej., agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

Una composición de la presente invención puede administrarse por varios procedimientos conocidos en la materia. La vía y/o modo de administración varían en función de los resultados deseados. Los compuestos activos pueden prepararse con transportadores que protegen el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos, y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilenvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Muchos procedimientos para la preparación de dichas formulaciones se describen p. ej., en *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, (1978). Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferentemente en condiciones de BPF.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o comercializarse en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución puede formularse de acuerdo con la materia conocida, y pueden comprender, además del principio activo, ingredientes adicionales, tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes, o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Dichas formulaciones inyectables estériles pueden prepararse empleando un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como agua o 1,3-butano diol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, entre otros, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico, y aceites fijos, tales como mono- o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables de forma parenteral que son útiles incluyen las que comprenden el principio activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal, o como un componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o implante pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables, tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble, o una sal poco soluble.

La dosis precisa administrada de cada principio activo variará en función de cualquier número de factores, incluyendo, entre otros, el tipo de animal y tipo de estado de enfermedad a tratar, la edad del animal, y la(s) vía(s) de administración.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos no limitantes ilustran la preparación de compuestos y sales de la presente invención.

PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

Las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación ilustran la invención pero no limitan la invención de ninguna manera. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (9385). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en 60 placas de gel de sílice Merck (5729). "R_f" representa la distancia recorrida por un compuesto dividido por la distancia recorrida por el disolvente sobre una placa TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir. La RMN se realizó usando un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova de 400 MHz o un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. La espectroscopia de masa se realizó usando un espectrómetro de masa por electronebulización de cuatro polos únicos Finnigan Navigator o un espectrómetro de masa Finnigan aQa APCI.

Donde se establece que los compuestos se prepararon en la manera descrita para una Preparación o Ejemplo anterior, la persona experta apreciará que los tiempos de reacción, números de equivalentes de reactivos y la temperatura de las reacciones puede modificarse para cada reacción específica, y que sin embargo puede ser necesario o deseable emplear diferentes tratamientos o condiciones de purificación.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación ilustran la invención pero no limitan la invención de ninguna manera. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía. Todas las temperatura están en °C. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (9385) o sílice Redisep. La RMN se realizó usando un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz o un RMN Jeol ECX de 400 MHz.

Los espectros de masa se obtuvieron usando:

Waters ZQ ESCI
Applied Biosystem's API-2000 5 min CL-EM Waters Alliance 2795 con ZQ2000 (ESI)
Aglient 110 HPLC 5 min (Sistema 5)
Waters ZQ ESCI 8 min CL-EM
Waters Alliance 2695 con ZQ2000 (ESI) 25 min
HP 1100 HPLC con detector de masa Waters Micromass ZQ 12,5 min CL-EM
UPLC mass spectra se obtuvieron usando a Waters Acquity ZQD (ESI) 1,5 min CL-EM
WATERS ACQUITY UPLC/WATERS 3100 MSD/PL-ELS 2100 ICE ELSD

Donde se han analizado los compuestos sencillos por CLEM, se usan seis procedimientos. Estos se ilustran a continuación.

Sistema 1

Condiciones instrumentales y gradiente de 6 minutos de CL-EM
A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
Columna: C18 fase Waters Sunfire 50 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
Gradiente: A al 95-5 % durante 3 min, 1 min de espera, 2 min de reequilibrio, 1,5 ml/min de caudal
UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 50 °C

Sistema 2

5 Condiciones instrumentales y gradiente de 2 minutos CL-EM
 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase Phenomenex 20 x 4,0 mm con un tamaño de partícula de 3 micrómetros
 Gradiente: A al 70-2 % durante 1,5 min, 0,3 min de espera, 0,2 de reequilibración, 1,8 ml/min de caudal
 UV: 210 nm - 450 nm DAD
 Temperatura: 75 °C

10 **Sistema 3**

Condiciones instrumentales y gradiente de 5 minutos CL-EM
 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase Waters Sunfire 50 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5
 15 Gradiente: A al 95-5 % durante 3 min, 1 min de espera, 1 min de reequilibrio, 1,5 ml/min de caudal
 UV: 225 nm - ELSD - EM
 Temperatura: ambiente

Sistema 4

20 Condiciones instrumentales y gradiente de 5 minutos CL-EM
 A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua
 B: hidróxido de amonio al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase XTerra 50 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: A al 95-5 % durante 3 min, 1 min de espera, 1 min de reequilibrio, 1,5 ml/min de caudal
 25 UV: 225 nm - ELSD - EM
 Temperatura: ambiente

Sistema 5

30 Condiciones instrumentales y gradiente de 5 minutos CL-EM
 A: TFA al 0,0375 % en agua
 B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase Welch XB 50 x 2,1 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: A al 99-0 % durante 4 min, 0,70 min de reequilibrio, 0,8 ml/min de caudal
 UV: 225 nm - ELSD - EM
 Temperatura: 50 °C

Sistema 6

35 Condiciones instrumentales y gradiente de 5 minutos CL-EM
 A: TFA al 0,0375 % en agua
 B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase Welch XB 50 x 2,1 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: A al 90-0 % durante 4 min, 0,70 min de reequilibrio, 0,8 ml/min de caudal
 40 UV: 225 nm - ELSD - EM
 Temperatura: 50 °C

Sistema 7

45 Condiciones instrumentales y gradiente de 25 minutos CL-EM
 A: 10 mmol de bicarbonato de amonio en agua
 B: acetonitrilo
 Columna: C18 fase XBridge 150 x 3,0 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: A al 95-5 % durante 15 min, 10 min de espera, 2 min de reequilibrio, 0,5 ml/min de caudal
 UV: 200 nm - 350 nm DAD
 Temperatura: 30°C

50 **Sistema 8**

Condiciones instrumentales y gradiente de 3 minutos CL-EM
 A: ácido fórmico al 0,05 % en agua
 B: acetonitrilo
 Columna: C18 fase Restek 30 x 2,1 mm con un tamaño de partícula de 3 micrómetros

Gradiente: A al 98-2 % durante 2 min, 0,25 min de espera, 0,75 min de reequilibrio, 1,5 ml/min de caudal
 UV: 200 nm - 350 nm DAD
 Temperatura: 50 °C

Sistema 9

- 5 Condiciones instrumentales y gradiente de 5 minutos CL-EM
 A: ácido fórmico al 0,05 % en agua
 B: acetonitrilo
 Columna: C18 fase XBridge 50 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: A al 90-10 % durante 3 min, 1 min de espera, 1 min de reequilibrio, 1,2 ml/min de caudal
 10 UV: 200 nm - 260 nm DAD
 Temperatura: 25 °C

Sistema 10

- 15 Condiciones instrumentales y gradiente de 5 minutos CL-EM
 A: 10 mM de acetato amónico en agua
 B: acetonitrilo
 Columna: C18 fase Gemini NX 50 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: A al 90-10 % durante 3 min, 1 min de espera, 1 min de reequilibrio, 1,2 ml/min de caudal
 UV: 200 nm - 260 nm DAD
 Temperatura: 25°C
- 20 En el que se han purificado los compuestos sencillos por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento, a menos que se indique otra cosa, se usaron uno de los cuatro procedimientos y estos se muestran a continuación.
 Sistemas de purificación de Waters con espec. de masa o detección UV

Sistema de prep. 1

- 25 Condiciones instrumentales y gradiente de 10 minuto CL-EM prep.
 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo Columna: C18 fase Sunfire 100 x 19,0 mm
 Gradiente: A al 95-2 % durante 7 min, 2 min de espera, 1 min de reequilibrio, 18 ml/min de caudal
 Temperatura: ambiente

Sistema de prep. 2

- 30 Condiciones instrumentales y gradiente de 10 minuto CL-EM prep.
 A: DEA al 0,1 % en agua
 B: DEA al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase Xterra 100 x 19,0 mm
 Gradiente: A al 95-2 % durante 7 min, 2 min de espera, 1 min de reequilibrio, 18 ml/min de caudal
 35 Temperatura: ambiente

Sistema de prep. 3

- 40 Condiciones instrumentales y gradiente de 7 minuto CL-EM prep.
 A: amoniaco al 0,05 % en agua
 B: acetonitrilo
 Columna: C18 fase Xbridge 50 x 19,0 mm
 Gradiente: A al 90-20 % durante 7 min, 20 ml/min de caudal
 Temperatura: ambiente

Sistema de prep. 4

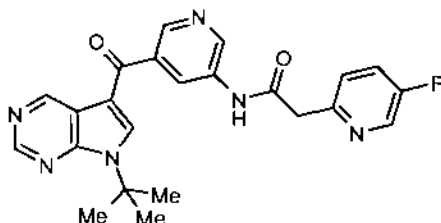
- 45 Condiciones instrumentales y gradiente de 8 minuto CL-EM prep.
 A: TFA al 0,1 % en agua
 B: acetonitrilo
 Columna: C18 fase Sepax BR 100 x 21,2 mm
 Gradiente: A al 96-33 % durante 8 min, 30 ml/min de caudal
 Temperatura: ambiente

- 50 En el que se establece que los compuestos se prepararon de la manera descrita para una Preparación o Ejemplo anterior, la persona experta apreciará que los tiempos de reacción, los números de equivalentes de reactivos y la temperatura de la reacciones puede modificarse para cada reacción específica, y que sin embargo puede ser necesario o deseable emplear diferentes tratamientos o condiciones de purificación. La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

AcOH - ácido acético; APCI – ionización química de presión atmosférica; Arbocel es un agente filtro; s a – singlete amplio; BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaphthilo; nBuLi - n-Butillitio; CDCl₃-cloroformo deuterado; Cs₂CO₃ es carbonato de cesio; Cul es yoduro de cobre (I); Cu(OAc)₂ es acetato de cobre (II); δ – desplazamiento químico; d - doblete; DAD – detector de red de diodos; DCE - 1,2-dicloroetano DCM - diclorometano; DEA - dietilamina; DIBAL – Hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA - diisopropilietilamina; DMAP - 4-dimetilaminopiridina; DME - dimetoxietano; DMF - N,N-dimetilformamida; DMF-DMA - N,N-dimetilformamida-dimetilacetato; DMSO – dimetilsulfóxido DPPF - 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno; ELSD – detector de dispersión de luz evaporativa; IEN – ionización por electronebulización; Et₂O - éter dietílico; EtOAc/EA - acetato de etilo; EtOH - etanol; g - gramo; HATU – hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; HBTU es hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HCl es ácido clorhídrico; HOBT es hidrato de N-hidroxibenzotriazol; HPLC – cromatografía líquida de alta presión; IPA – alcohol isopropílico; K₂CO₃ es carbonato potásico; KHSO₄ es hidrogenosulfato potásico; KOAc es acetato potásico; KOH es hidróxido potásico; K₃PO₄ es tribásico de fosfato potásico; KF - fluoruro potásico; l es litro; CLEM – cromatografía líquida de espectrometría de masa; LiHMDS – hexametildisilazida de litio; m - multiplete; mg - miligramo; ml - mililitro; M/Z – Pico de espectro de masa; MeCN - acetonitrilo; MeOH - metanol; 2-MeTHF - 2-metiltetrahidrofurano; MgSO₄ es sulfato de magnesio; MnO₂ - dióxido de manganeso; NaClO₂ – clorito sódico; NaH - hidruro sódico; NaHCO₃ – hidrogenocarbonato sódico; Na₂CO₃ - carbonato sódico; NaH₂PO₄- fosfato sódico; NaHSO₃ – bisulfito sódico; NaHSO₄ – hidrogenosulfato sódico; NaOH - hidróxido sódico; Na₂SO₄ - sulfato sódico; NH₃ - amoníaco; NH₄Cl - cloruro de amonio; NMM - N- Metilmorfolina; RMN – resonancia magnética nuclear; Pd/C - paladio sobre carbono; PdCl₂ – dicloruro de paladio; Pd₂(dba)₃ es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (O); Pd(PPh₃)₄ - paladio *tetraquis*(trifenilfosfina); Pd(OAc)₂ - acetato de paladio; PTSA – ácido para-toluenosulfónico; Prep. - preparación; T_r – tiempo de retención; c - cuarteto; s - singlete; TBDMS - *tert*-butildimetilsililo; TBME - *tert*-butildimetiléter; TCP – anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico; TEA - trietilamina; TFA – ácido trifluoroacético; THF - tetrahidrofurano; TLC - cromatografía de capa fina; (R, S) – mezcla racémica; WSCDI – clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

Para evitar dudas, los compuestos usados nombrados en el presente documento se han nombrado usando IUAPC, Chemdraw y/o Name Pro ACD Labs Name Software v7,11™ o usando otra nomenclatura convencional. Los espectros de RMN se midieron en disolventes deuterados y fueron consistentes con los nombres/estructuras dados a continuación.

Ejemplo 1: N-{5-[(7-*tert*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



Se añadió ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (23,1 mg, 0,149 mmol) (véase **Preparación 92**) a (5-aminopiridin-3-il)(7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (40 mg, 0,135 mmol) (véase **Preparación 31**), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (0,2 ml, 0,338 mmol, 50 % en EtOAc) y trietilamina (0,65 ml, 0,474 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas, se evaporó al vacío y se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y el residuo se trituró con pentano:éter dietílico (3:1, 1 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 65 %, 38 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,79 (s, 9H), 3,95 (s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,72 (s, 1H); CLEM (Sistema 4): T_r = 2,86 min; m/z 433 [M+H]⁺.

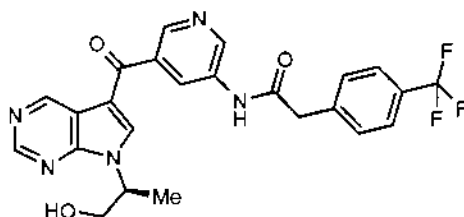
Los Ejemplos 2 a 8 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (véase **Preparación 31**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
2	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T _r = 3,26 min; m/z 473 [M+H] ⁺
3	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 4): T _r = 3,04 min; m/z 444 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
4	N-{5-[(7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,75$ min; m/z 445 $[M+H]^+$
5	N-{5-[(7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 3,04$ min; m/z 472 $[M+H]^+$
6	N-{5-[(7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,92$ min; m/z 449 $[M+H]^+$
7	N-{5-[(7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,96$ min; m/z 443 $[M+H]^+$
8	N-{5-[(7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM(sistema 4): $T_r = 3,00$ min; m/z 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 9: N-[5-[(7-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida



5

Se añadió ácido 4-(trifluorometil)fenilacético (33,6 g, 165 mmol) a (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (45,2 g, 110 mmol) (véase **Preparación 37**), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (194 ml, 329 mmol, solución al 50 % en EtOAc) y trietilamina (53,6 ml, 384 mmol) en THF (400 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, después se evaporaron al vacío.

10

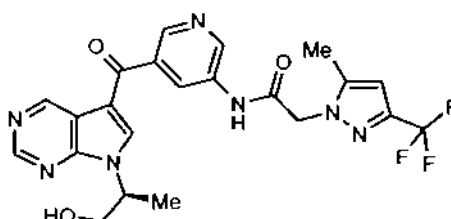
El residuo sólido de color pardo se disolvió en THF (400 ml) y se añadió HCl acuoso (200 ml, 2M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se enfrió a 0 °C y se añadió hidróxido sódico (28 g). La mezcla se agitó durante 3 horas, después se añadió agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, después se evaporaron al vacío. El sólido en bruto se recrystalizó usando acetato de etilo (150 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 63 %, 33,4 g.

15

RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 1,51 (d, 3H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 3H), 4,93-5,06 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 8,41-8,49 (m, 2H), 8,73 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,72 (s, 1H); CLEM (Sistema 1): $T_r = 4,53$ min; m/z 484 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 10: N-[5-[(7-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida



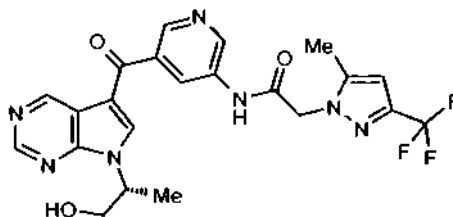
Se añadió ácido clorhídrico al 10 % en 1,4-dioxano (0,2 ml) a la **Preparación 66** (59 mg, 0,098 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se trituró con pentano:éter dietílico (3:1, 1 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 86 %, 41 mg.

5 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,85$ min; m/z 488,2 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos 11 a 16 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 10, partiendo del alcohol protegido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
11	2-(4-clorofenil)-N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,89$ min; m/z 450 $[M+H]^+$
12	N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,88$ min; m/z 474 $[M+H]^+$
13	N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,68$ min; m/z 475 $[M+H]^+$
14	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,72$ min; m/z 451 $[M+H]^+$
15	2-(2H-benzotriazol-2-il)-N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,64$ min; m/z 457 $[M+H]^+$
16	2-(2,4-difluorofenil)-N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4) $T_r = 2,74$ min; m/z 452 $[M+H]^+$

10 **Ejemplo 17:** N-[5-({7-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida



15 Se añadió ácido (5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)acético (46,8 mg, 0,225 mmol) a (R,S) (5-aminopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (66 mg, 0,173 mmol) (véase **Preparación 36**), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (0,31 ml, 0,519 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,606 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas, se evaporó al vacío y se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc: Hexano 85: 15) para proporcionar el intermedio en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 53 %, 52 mg.

20 Se añadió ácido clorhídrico al 10 % en 1,4-dioxano (0,4 ml) al intermedio (52 mg, 0,091 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se trituró con pentano:éter dietílico (3:1, 1 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 94 %, 42 mg.

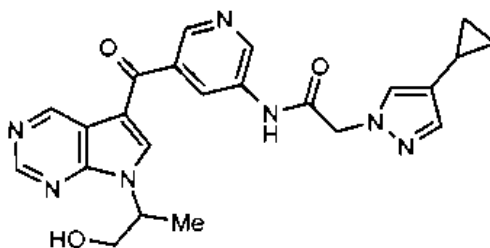
25 RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 1,49 (d, 3H), 2,32 (d, 3H), 3,56 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 11,05 (s, 1H);

CLEM(sistema 4): $T_r = 2,86$ min; m/z 488 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos 18 a 24 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 17, partiendo de (5-aminopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 36**).

Ejemplo	Nombre	Datos
18	2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,21 min; m/z 474 [M+H] ⁺
19	2-(5-fluoropiridin-2-il)-N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,24 min; m/z 435 [M+H] ⁺
20	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,98 min; m/z 484 [M+H] ⁺
21	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,70 min; m/z 475 [M+H] ⁺
22	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,80 min; m/z 474 [M+H] ⁺
23	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,49 min; m/z 451 [M+H] ⁺
24	2-(4-clorofenil)-N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (Sistema 2): T_r = 1,01 min; m/z 450 [M+H] ⁺

- 5 **Ejemplo 25:** (R,S) 2-(4-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 9 usando (R,S)(5-aminopiridin-3-il){7-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 39**) y ácido (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético (véase **Preparación 88**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 14 %, 20 mg.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 0,46 (d, 2H), 0,79 (d, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,70 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 5,00 (s, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,75 (s, 1H); CLEM (sistema 4): T_r = 2,53 min; m/z 445 [M+H]⁺.

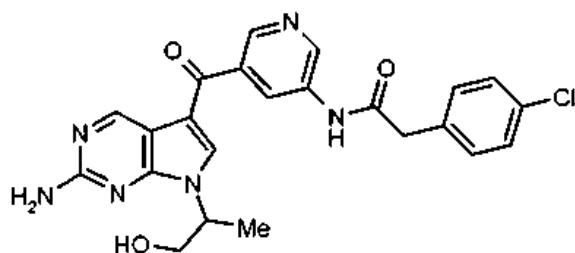
- 15 Los Ejemplos 26 a 33 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 10, partiendo del alcohol protegido apropiado éter TBDMS.

Ejemplo	Nombre	Datos
26	N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T_r = 2,89 min; m/z 502 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
27	N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 3,03$ min; m/z 498 $[M+H]^+$
28	2-(4-clorofenil)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 1,73 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,39 (s, 4H), 8,22 (s, 1H), 8,51 (s, CLEM (sistema 4): $T_r = 3,02$ min; m/z 464,1 $[M+H]^+$
29	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,72$ min; m/z 465 $[M+H]^+$
30	N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,80$ min; m/z 488 $[M+H]^+$
31	2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,47$ min; m/z 461 $[M+H]^+$
32	N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): $T_r = 2,78$ min; m/z 489 $[M+H]^+$
33	2-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida	CLEM(sistema 4): $T_r = 2,68$ min; m/z 460 $[M+H]^+$

Ejemplo 34: N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida (*enantiómero 1*)

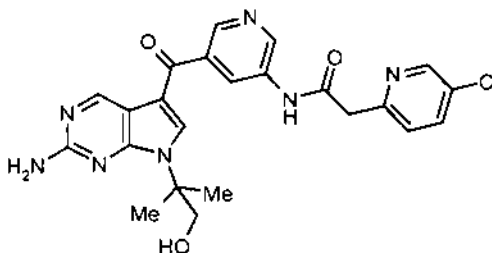


5 Se añadió ácido 4-clorofenilacético (25 mg, 0,14 mmol) a [2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (50 mg, 0,16 mmol) (véase **Preparación 57**) y HATU (91 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) después se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (95:5 DCM:MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 48 %, 32 mg.

10 CLEM (sistema 5): $T_r = 2,90$ min; m/z 465 $[M+H]^+$.
 15 Los Ejemplos 35 a 45 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34, partiendo de [2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (véase **Preparación 57**, *enantiómero 1* o la **Preparación 59**, *enantiómero 2*) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
35	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida	Enantiómero 1 CLEM (sistema 5): $T_r = 2,63$ min; m/z 466 $[M+H]^+$
36	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	Enantiómero 1 CLEM (sistema 5): $T_r = 2,88$ min; m/z 499 $[M+H]^+$
37	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida	Enantiómero 1 CLEM (sistema 5): $T_r = 2,25$ min; m/z 450 $[M+H]^+$
38	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	Enantiómero 1 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,39$ min; m/z 489 $[M+H]^+$
39	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	Enantiómero 1 CLEM (sistema 5): $T_r = 2,61$ min; m/z 490 $[M+H]^+$
40	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida	Enantiómero 2 CLEM (sistema 4): $T_r = 1,89$ min; m/z 450 $[M+H]^+$
41	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida	Enantiómero 2 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,16$ min; m/z 466 $[M+H]^+$
42	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida	Enantiómero 2 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,63$ min; m/z 465 $[M+H]^+$
43	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	Enantiómero 2 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,73$ min; m/z 499 $[M+H]^+$
44	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	Enantiómero 2 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,38$ min; m/z 489 $[M+H]^+$
45	N-(5-{{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	Enantiómero 2 CLEM (sistema 5): $T_r = 2,60$ min; m/z 490 $[M+H]^+$

Ejemplo 46: N-(5-{{[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida



5

Se añadió ácido (5-cloropiridin-2-il)acético (26,1 g, 152 mmol) (véase **Preparación 90**) a (5-aminopiridin-3-il){7-(2-{{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-1,1-dimetiletil)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (75,0 g, 130 mmol) (véase **Preparación 51**), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (187 ml,

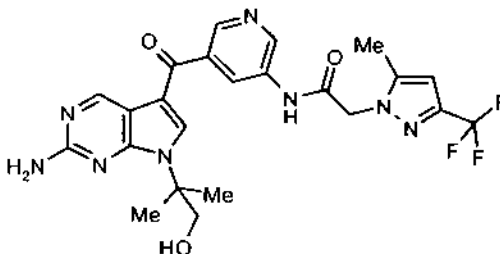
317 mmol, solución al 50 % en EtOAc) y trietilamina (61,9 ml, 444 mmol) en THF (423 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, después se evaporaron al vacío.

5 El residuo sólido de color pardo se disolvió en ácido trifluoroacético (300 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 3 horas, después se evaporó al vacío. Se añadió metanol (1800 ml) al residuo y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y se sometió a azeotropía con etanol (3 x 200 ml).

10 Se añadió carbonato potásico (87,7 g, mmol) a la trifluoroacetamida en bruto en metanol (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (2000 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua (200 ml), después se trituró con etanol (2 x 200 ml a temperatura ambiente, después 380 ml a 50 °C) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 48 %, 29,9 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,64 (s, 6H), 3,90 (d, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,05 (t, 1 H), 6,54 (s a, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,71 (s, 1 H); CLEM (Sistema 3): T_r = 9,92 min; m/z 480 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 47:** N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida

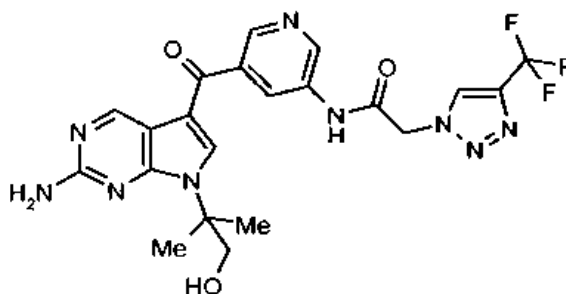


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 46 usando (5-aminopiridin-3-il){7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 51**) y ácido (5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)acético (46,8 mg, 0,225 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 79 %, 82 mg. CLEM (Sistema 1): T_r = 2,83 min; m/z 517 [M+H]⁺.

25 Los Ejemplos 48 a 53 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34, partiendo de [2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (véase **Preparación 48**) y los ácidos apropiados.

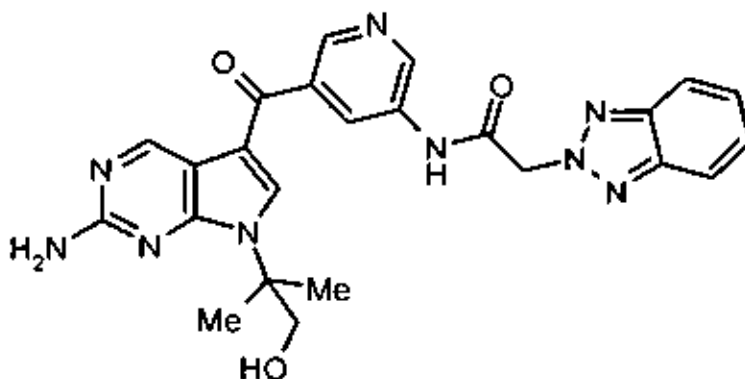
Ejemplo	Nombre	Datos
48	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 3,12 min; m/z 513 [M+H] ⁺
49	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 2,89 min; m/z 479 [M+H] ⁺
50	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida	EM (ESCI): m/z 481 [M+H] ⁺
51	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 2,42 min; m/z 464 [M+H] ⁺
52	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4): T _r = 2,54 min; m/z 503 [M+H] ⁺
53	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 4) T _r = 2,23 min; m/z 475 [M+H] ⁺

Ejemplo 54: N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida



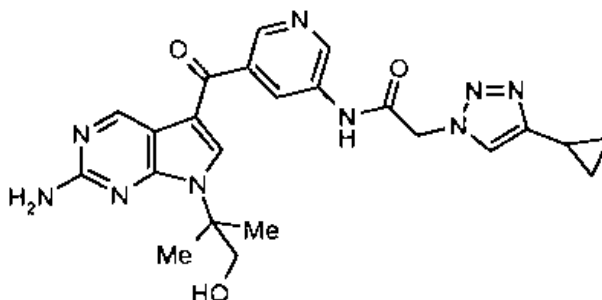
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 9 usando [7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-aminopiridin-3-il}metanona (véase **Preparación 48a**) y ácido [4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acético (véase **Preparación 81**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 85 %, 62 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,63 (s, 6H), 3,89 (d, 2H), 5,01 (a, 1 H), 5,56 (s, 2H), 6,67 (s a, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,94-8,96 (m, 3H), 11,05 (s, 1H); CLEM (sistema 5): T_r = 2,71 min; m/z 502 [M-H]⁺.

10 **Ejemplo 55:** N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(2H-benzotriazol-2-il)acetamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 9 usando {2-amino-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}(5-aminopiridin-3-il)metanona (véase **Preparación 49**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 46 %, 20 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,63 (s, 6H), 3,88 (d, 2H), 5,04 (t, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,06 (s, 1 H); EM (ESCI): m/z 486 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 56:** N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 10 usando N-[5-((2-amino-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil)piridin-3-il]-2-(4-ciclo-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (véase **Preparación 52**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 24 %, 14 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,71-0,72 (m, 2H), 0,89-0,91 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,94-1,99 (m, 1H), 3,89 (d, 2H), 5,07 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 11,04 (s, 1H); CLEM (sistema 5): T_r = 2,42 min; m/z 476 [M+H]⁺.

10 Los Ejemplos 57 a 64 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, partiendo de (2- amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-*tf*]pirimidin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona (véase **Preparación 65**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
57	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 2,90 min; m/z 459 [M+H] ⁺
58	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 5, 12 min de ejecución): T _r = 6,13 min; m/z 460 [M+H] ⁺
59	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida	CLEM (sistema 4): T _r = 2,60 min; m/z 448 [M+H] ⁺
60	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 2,99 min; m/z 487 [M+H] ⁺
61	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 3,04 min; m/z 488 [M+H] ⁺
62	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 3,09 min; m/z 487 [M+H] ⁺
63	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 2,95 min; m/z 464 [M+H] ⁺
64	N-{5-[(2-amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 5): T _r = 3,09 min; m/z 501 [M+H] ⁺

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento a (Ejemplo 34 a 50 °C) o el Procedimiento b (Ejemplo 1 usando DIPEA) como se ha descrito anteriormente partiendo de (5aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
65	2-(4-fluorofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 1): T _r = 2,73 min; m/z 418 [M+H] ⁺ .
66	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 3,22 min; m/z 468 [M+H] ⁺ .
67	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 3,22 min; m/z 468 [M+H] ⁺ .
68	2-(3,4-diclorofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 7): T _r = 11,34 min; m/z 468 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
69	2-(4-clorofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	m/z 434 [M+H] ⁺
70	2-[2-(ciclopropiloxi)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 4): T _r = 3,13 min; m/z 456 [M+H] ⁺ HPLC Prep.(procedimiento 2) Usando ácido [2-(ciclopropiloxi)fenil]acético (Preparación 160).
71	2-(4-cianofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 2): T _r = 1,16 min; m/z 425 [M+H] ⁺
72	2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 1): T _r = 2,82 min; m/z 493 [M+H] ⁺ Usando ácido [4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]acético (Preparación 164).
73	2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 3) T _r = 3,05 min; m/z 456 [M+H] ⁺ Usando ácido [4-(ciclopropiloxi)fenil]acético (Preparación 161). Prep.procedimiento 2
74	2-[3-(ciclopropiloxi)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 1) T _r = 2,52 min; m/z 456 [M+H] ⁺ Usando ácido [3-(ciclopropiloxi)fenil]acético (Preparación 162).
75	2-[3-(hidroximetil)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,3 min; m/z 430 [M+H] ⁺
76	2-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,5 min; m/z 443 [M+H] ⁺
77	2-(4-ciano-3-metoxifenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,3 min; m/z 455 [M+H] ⁺
78	2-(6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,5 min; m/z 473 [M+H] ⁺
79	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-piridin-2-ylMH-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,2 min; m/z 467 [M+H] ⁺ .
80	2-(1H-benzoimidazol-5-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,0 min; m/z 440 [M+H] ⁺
81	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-quinoxalin-6-ilacetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,1 min; m/z 452 [M+H] ⁺
82	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1,5-naftiridin-3-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,63 min; m/z 452 [M+H] ⁺ Usando ácido 1,5-naftiridin-3-ilacético (Preparación 188).
83	2-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,76 min; m/z 456 [M+H] ⁺ usando éster etílico del ácido (3-amino-benzo[d]isoxazol-5-il)-acético (Preparación 129)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
84	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,90 min; m/z 508 [M+H] ⁺
85	2-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 2,57 min; m/z 440 [M+H] ⁺ usando ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-il-acético (Preparación 132)
86	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-(1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,54 min; m/z 441 [M+H] ⁺ Usando ácido 1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il)acético (Preparación 190) .
87	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,74 min; m/z 478 [M+H] ⁺
88	2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,68 min; m/z 431 [M+H] ⁺ . Usando ácido 4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético (Preparación 83) .
89	2-(1,3-benzoxazol-5-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,79 min; m/z 441,1 [M+H] ⁺
90	2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,75 min; m/z 430 [M+H] ⁺ ácido (3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético (Preparación 80) .
91	2-[5-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 3) T _r = 2,36 min; m/z 457 [M+H] ⁺ Prep.procedimiento 2 Usando ácido [5-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]acético (Preparación 163) .
92	2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 3): T _r = 2,91 min; m/z 442 [M+H] ⁺ HPLC Prep.(procedimiento 1)
93	2-(2H-indazol-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 3): T _r = 2,74 min; m/z 440 [M+H] ⁺ HPLC Prep.(procedimiento 1)
94	2-(5-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,96 min; m/z 458 [M+H] ⁺ Usando ácido -(5-fluoro-2H-indazol-2-il)acético (Preparación 174) .
95	2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,97 min; m/z 458 [M+H] ⁺ Usando ácido (5-fluoro-1H-indazol-1-il)acético (Preparación 172) .
96	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,62 min; m/z 472 [M+H] ⁺
97	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 3): T _r = 2,97 min; m/z 458 [M+H] ⁺ HPLC Prep.(procedimiento 1)
98	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,86 min; m/z 435 [M+H] ⁺ Usando ácido (5-cloropiridin-2-il)acético (Preparación 90) .

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
99	2-(1H-indazol-6-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	m/z 440 [M+H] ⁺ Usando ácido 1H-indazol-6-ilacético (Preparación 182).
100	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (sistema 7): T _r = 8,73 min; m/z 451 [M+H] ⁺
101	2-(7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,95 min; m/z 458 [M+H] ⁺ Usando ácido (7-fluoro-2H-indazol-2-il)acético (Preparación 178).
102	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,72 min; m/z 441 [M+H] ⁺ Usando ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (Preparación 180).
103	2-(1H-indazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 3): T _r = 2,82 min; m/z 440 [M+H] ⁺ HPLC Prep.(procedimiento 1)
104	2-(3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,65 min; m/z 446 [M+H] ⁺ Usando ácido (3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acético (Preparación 167).
105	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,52 min; m/z 433 [M+H] ⁺
106	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(triflorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,98 min; m/z 459 [M+H] ⁺ Usando ácido [4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acético (Preparación 81).
107	2-(7-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 2,96 min; m/z 458 [M+H] ⁺ Usando ácido (7-fluoro-1H-indazol-1-il)acético (Preparación 176).
108	2-(2H-benzotriazol-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,57 min; m/z 441 [M+H] ⁺
109	2-(7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,64 min; m/z 471 [M+H] ⁺
110	2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,69 min; m/z 487 [M+H] ⁺
111	2-(1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,66 min; m/z 439 [M+H] ⁺
112	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 3,13 min; m/z 500 [M+H] ⁺ Usando ácido 1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)acético (Preparación 185).
113	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,50 min; m/z 404 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
114	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,45 min; m/z 390 [M+H] ⁺
115	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,55 min; m/z 418 [M+H] ⁺
116	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,62 min; m/z 453 [M+H] ⁺
117	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,57 min; m/z 469 [M+H] ⁺
118	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-piridin-3-ilacetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,35 min; m/z 401 [M+H] ⁺
119	2-(5-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,61 min; m/z 475 [M+H] ⁺
120	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,61 min; m/z 472 [M+H] ⁺
121	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,37 min; m/z 455 [M+H] ⁺
122	2-(2,6-dimetil-9H-purin-9-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,43 min; m/z 470 [M+H] ⁺
123	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(6-nitro-1H-indazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,60 min; m/z 485 [M+H] ⁺
124	2-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,73 min; m/z 488 [M+H] ⁺ J. Med Chem. 1992, 35, 2155-2165
125	2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,63 min; m/z 471 [M+H] ⁺
126	2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,45 min; m/z 474 [M+H] ⁺
127	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,36 min; m/z 454 [M+H] ⁺
128	2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,31 min; m/z 440 [M+H] ⁺
129	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,49 min; m/z 470 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
130	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,49 min; m/z 404 [M+H] ⁺
131	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(7-metil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,43 min; m/z 454 [M+H] ⁺
132	2-(1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,59 min; m/z 439 [M+H] ⁺
133	2-(1H-benzimidazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,40 min; m/z 440 [M+H] ⁺
134	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,45 min; m/z 404 [M+H] ⁺
135	2-(1H-benzotriazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,52 min; m/z 441 [M+H] ⁺
136	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,68 min; m/z 453 [M+H] ⁺
137	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-fenil-1H-pirrol-2-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,66 min; m/z 465 [M+H] ⁺
138	2-(2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,49 min; m/z 469 [M+H] ⁺
139	2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,67 min; m/z 473 [M+H] ⁺
140	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1-fenil-1H-pirrol-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,71 min; m/z 465 [M+H] ⁺ Puede prepararse por un procedimiento similar a Harrak, Y. <i>et al.</i> Bioorganic & Medicinal Chemistry (2007), 15(14), 4876-4890.
141	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-metil-1H-indol-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,63 min; m/z 453 [M+H] ⁺
142	2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,37 min; m/z 468 [M+H] ⁺
	2-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,38 min; m/z 441 [M+H] ⁺
144	2-(1H-indazol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,55 min; m/z 440 [M+H] ⁺

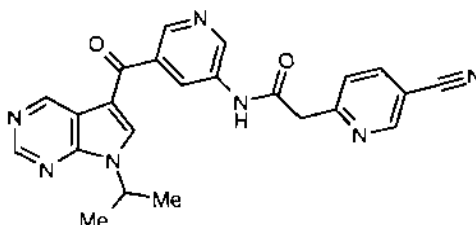
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
145	2-(5-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 487 [M+H] ⁺
146	2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 481 [M+H] ⁺
147	2-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,72$ min; m/z 488 [M+H] ⁺ Usando ácido (6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)acético (Preparación 170).
148	2-(7-cloro-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 473 [M+H] ⁺
149	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,68$ min; m/z 480 [M+H] ⁺
150	2-(5-bromopiridin-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 479 [M+H] ⁺
151	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-piridin-2-ilacetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,41$ min; m/z 401 [M+H] ⁺
152	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 431 [M+H] ⁺
153	2-(2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 467 [M+H] ⁺
154	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,33$ min; m/z 415 [M+H] ⁺
155	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2-metilquinolin-7-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,40$ min; m/z 465 [M+H] ⁺ Usando ácido (2-metilquinolin-7-il)acético (Preparación 165).
156	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 483 [M+H] ⁺
157	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilacetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 443 [M+H] ⁺ . (puede prepararse a través de un procedimiento similar al documento WO2010/129379, 11 de nov. de 2010)
158	2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,45$ min; m/z 455 [M+H] ⁺
159	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,47$ min; m/z 441 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
160	2-(5,6-dimetil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,43$ min; m/z 468 $[M+H]^+$
161	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-(4-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,48$ min; m/z 468 $[M+H]^+$
162	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,43$ min; m/z 405 $[M+H]^+$
163	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 480 $[M+H]^+$
164	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-[2-(metiltio)pirimidin-5-il]acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 448 $[M+H]^+$ puede prepararse a través de un procedimiento similar a Smrz, R. <i>et al.</i> Collection of Czechoslovak Chemical Communications (1976), 41(9), 2771-87
165	N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}-2-pirimidin-2-ilacetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,44$ min; m/z 402 $[M+H]^+$

Ejemplo 166: 2-(5-Cianopiridin-2-il)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida

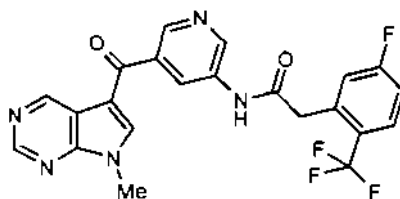


Se añadió cianuro de cinc (28 mg, 0,23 mmol) a 2-(5-bromo-piridin-2-il)-N-[5-(7-(propan-2-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida (**Ejemplo 317**, 75 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (3 mg, 0,003 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (7 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 40 min en irradiación por microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por TLC preparativa (3 % MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro en un rendimiento del 18 %, 12 mg.

RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 1,55 (d, 6H), 4,07 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,98-8,99 (m, 3H), 9,44 (s, 1H), 10,79 (s, 1H);

CLEM (Sistema 9): $T_r = 2,75$ min; m/z 426 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167: 2-[5-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-N-{5-[(7-metil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il}acetamida



Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (150 μ l, 0,5M en DMF) a ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilacético (90 μ mol), N-metilmorfolina (25 μ l, 150 μ mol), 1-hidroxibenzotriazol (15 μ mol,

0,05M en DMF) y (5-aminopiridin-3-il)(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 110**, 75 μ mol, 0,25 M en DMF). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas y después se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 4) para proporcionar el compuesto del título.
CLEM (sistema 5): T_r = 2,66 min; m/z 458 [M+H]⁺

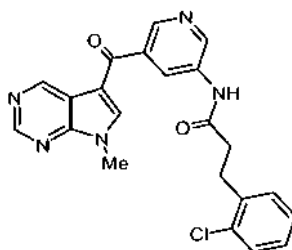
- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 167** partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 110**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
168	2-(3-metilfenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,53 min; m/z 386 [M+H] ⁺
169	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,61 min; m/z 440 [M+H] ⁺
170	2-(3,5-difluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,52 min; m/z 408 [M+H] ⁺
171	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2,4,6-trifluorofenil)acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,50 min; m/z 426 [M+H] ⁺
172	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2,3,6-trifluorofenil)acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,49 min; m/z 426 [M+H] ⁺
173	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,13 min; m/z 450 [M+H] ⁺
174	2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,77 min; m/z 458 [M+H] ⁺
175	2-(3-metoxifenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM: T_r = 2,34 min; m/z 402 [M+H] ⁺
176	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,76 min; m/z 456 [M+H] ⁺
177	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2,3,5-trifluorofenil)acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,54 min; m/z 426 [M+H] ⁺
178	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2-metilquinolin-7-il)acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 1,95 min; m/z 437 [M+H] ⁺ Usando ácido (2-metilquinolin-7-il)acético (Preparación 165).
179	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-fenilacetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,37 min; m/z 372 [M+H] ⁺
180	2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,51 min; m/z 424 [M+H] ⁺
181	2-(4-metoxifenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM: T_r = 2,22 min; m/z 402 [M+H] ⁺
182	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[4-[(trifluorometil)tio]fenil]acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,90 min; m/z 472 [M+H] ⁺
183	2-bifenil-4-il-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 6): T_r = 2,67 min; m/z 448 [M+H] ⁺
184	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida	CLEM (sistema 5): T_r = 2,54 min; m/z 426 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
185	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-[(trifluorometil)tio]fenil]acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,86$ min; m/z 472 $[M+H]^+$
186	2-(4-metilfenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,53$ min; m/z 386 $[M+H]^+$
187	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3,4,5-trifluorofenil]acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,62$ min; m/z 426 $[M+H]^+$
188	2-(2,4-dimetilfenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,64$ min; m/z 400 $[M+H]^+$
189	2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,37$ min; m/z 414 $[M+H]^+$
190	2-(2,5-difluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,44$ min; m/z 408 $[M+H]^+$
191	2-(2,4-difluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,46$ min; m/z 408 $[M+H]^+$
192	2-[2-fboro-3-(trifluorometil)fenil]-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,72$ min; m/z 458 $[M+H]^+$
193	2-(2,6-difluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 5): $T_r = 2,41$ min; m/z 408 $[M+H]^+$
194	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 2): $T_r = 1,6$ min; m/z 440 $[M+H]^+$
195	2-(3,4-difluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]yridine-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): $T_r = 1,5$ min; m/z 408 $[M+H]^+$
196	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]yridine-3-il}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 2): $T_r = 1,6$ min; m/z 456 $[M+H]^+$
197	2-(3-clorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]yridine-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): $T_r = 1,5$ min; m/z 406 $[M+H]^+$

Ejemplo 198: 3-(2-clorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}propanamida



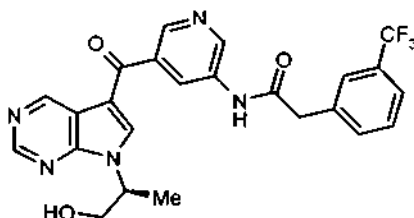
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 167** partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 110**) y ácido 3-(2-clorofenil)propanoico.
CLEM (sistema 5): $T_r = 2,66$ min; m/z 420 $[M+H]^+$

- 10 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento b (Ejemplo 1 usando DIPEA) como se ha descrito anteriormente partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

(Preparación 31) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
199	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 3,16$ min; m/z 445 $[M+H]^+$ usando ácido (2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)acético (Preparación 155).
200	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,87$ min; m/z 492 $[M+H]^+$
201	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,76$ min; m/z 432 $[M+H]^+$
202	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,73$ min; m/z 418 $[M+H]^+$
203	N-{5-[(7- <i>tert</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,80$ min; m/z 458 $[M+H]^+$ usando ácido (3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-acético (Preparación 125)

Ejemplo 204: N-[5-({7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida



5 Se añadió ácido clorhídrico al 10 % en 1,4-dioxano (0,2 ml) a N-5-{7-[(1S)-2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)-fenil]-acetamida (**Preparación 105**, 59 mg, 0,098 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se trituró con éter-pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 86 %, 41 mg.

10 CLEM (sistema 9): $T_r = 2,97$ min; m/z 484 $[M+H]^+$.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 204** usando las preparaciones apropiadas como se describieron.

Ejemplo	Nombre	Datos
205	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,89$ min; m/z 484 $[M+H]^+$ Usando (Preparación 142).
206	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,52$ min; m/z 449 $[M+H]^+$ Usando (Preparación 144).
207	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,87$ min; m/z 516 $[M+H]^+$ Usando (Preparación 150).

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
208	2-(4-cianofenil)-N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,68$ min; m/z 441 $[M+H]^+$ Usando (Preparación 151).
209	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,57$ min; m/z 494 $[M+H]^+$ Usando (Preparación 152).
210	N-[5-({7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 1,96$ min; m/z 467 $[M+H]^+$ Usando (Preparación 153).

5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34 a 50 °C, partiendo de [2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (*enantiómero 1*, **Preparación 57**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
211	N-(5-{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,48$ min; m/z 482 $[M+H]^+$
212	N-(5-{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(4-cianofenil)acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,57$ min; m/z 456 $[M+H]^+$
213	N-(5-{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,87$ min; m/z 499 $[M+H]^+$

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34 a 50 °C, partiendo de [2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (*enantiómero 2*, **Preparación 59**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
214	N-(5-{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(4-cianofenil)acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,26$ min; m/z 456 $[M+H]^+$
215	N-(5-{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,72$ min; m/z 499 $[M+H]^+$
216	N-(5-{[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 1,62$ min; m/z 482 $[M+H]^+$

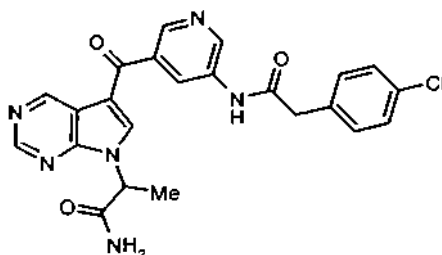
10 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34 a 50 °C partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 100**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
217	2-(3,4-diclorofenil)-N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (sistema 3): T _r = 3,04 min; m/z 482 [M+H] ⁺
218	2-(4-cianofenil)-N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,3 min; m/z 439 [M+H] ⁺
219	2-(4-clorofenil)-N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,5 min; m/z 448 [M+H] ⁺
220	2-(3-clorofenil)-N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,5 min; m/z 448 [M+H] ⁺
221	2-(3-cianofenil)-N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,3 min; m/z 439 [M+H] ⁺
222	N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,0 min; m/z 465 [M+H] ⁺
223	2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,0 min; m/z 488 [M+H] ⁺
224	N-{5-[(7-oxetan-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 1,3 min; m/z 469 [M+H] ⁺

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 204**, usando las preparaciones como se describieron.

Ejemplo	Nombre	Datos
225	2-(4-cianofenil)-N-(5-{[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,74 min; m/z 455,4 [M+H] ⁺ Usando Preparación 131
226	N-(5-{[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,99 min; m/z 498 [M+H] ⁺ Usando Preparación 136
227	N-(5-{[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ: 1,22 (d, 6H), 1,71 (s, 6H), 2,96 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,98 (m, 2H), 9,46 (s, 1H), 11 (s, 1H) Usando Preparación 144
228	N-(5-{[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil}piridin-3-il)-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,61 min; m/z 481 [M+H] ⁺ Usando Preparación 140

Ejemplo 229: 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}propanamida racémica



5 Se añadió 2-bromopropionamida (46,5 mg, 0,31 mmol) a una mezcla de 2-(4-clorofenil)-N-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilcarbonil)piridin-3-il]acetamida (**Ejemplo 308**, 100 mg, 0,26 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,46 mmol) en DMF (1,3 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se evaporaron al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 34 %, 15 mg.

10 CLEM (Sistema 3): $T_r = 2,13$ min; m/z 463 $[M+H]^+$.

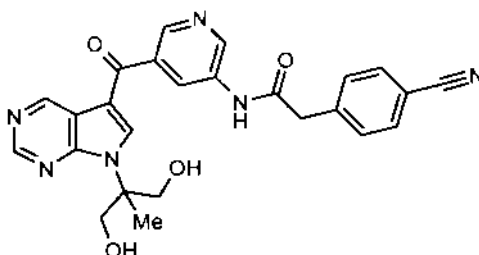
Ejemplo 230: 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-N,N-dimetilpropanamida racémica

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 34** a 50 °C usando ácido 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}propanoico racémico (**Ejemplo 354**) y dimetilamina. La purificación se logró por HPLC preparativa (procedimiento 1) para proporcionar el compuesto del título. CLEM (sistema 3): $T_r = 2,39$ min; m/z 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo 231: 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-N-metilpropanamida racémica

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 34** a 50 °C usando ácido 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}propanoico (**Ejemplo 354**) and metilamina. La purificación se logró por HPLC preparativa (procedimiento 1) para proporcionar el compuesto del título. CLEM (sistema 3): $T_r = 2,31$ min; m/z 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo 232: 2-(4-cianofenil)-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida



25 Se añadió ácido 4-cianofenilacético (19 mg, 0,10 mmol) a (5-aminopiridin-3-il){7-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (**Preparación 116**, 54 mg, 0,97 mmol), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (0,17 ml, 0,291 mmol) y trietilamina (0,047 ml, 0,291 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), después se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío.

30 El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 ml de una solución 1 M, 1 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), después se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron al vacío y se purificaron por HPLC preparativa (procedimiento 2).

35 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,52$ min; m/z 471 $[M+H]^+$

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 232** partiendo de (5-aminopiridin-3-il){7-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-1-metiletil]-

7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (**Preparación 116**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
233	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-quinolin-7-ilacetamida	CLEM (sistema 4) T _r = 2,52 min; m/z 497 [M+H] ⁺ procedimiento prep. 1
234	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 4) T _r = 2,69 min; m/z 518 [M+H] ⁺ procedimiento prep. 1
235	2-(4-clorofenil)-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 4) T _r = 2,83 min; m/z 480 [M+H] ⁺ procedimiento prep. 1
236	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 4) T _r = 2,81 min; m/z 514 [M+H] ⁺ procedimiento prep.1
237	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM (sistema 3) T _r = 2,37 min; m/z 481 [M+H] ⁺ Prep.procedimiento 1 Usando ácido (5-cloropiridin-2-il)acético (Preparación 90).
(238)	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (sistema 4) T _r = 2,84 min; m/z 514 [M+H] ⁺ procedimiento prep. 1
239	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (sistema 3) T _r = 2,59 min; m/z 504 [M+H] ⁺ procedimiento prep. 2

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 usando DIPEA y purificación por HPLC preparativa, partiendo de (2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il) (5-aminopiridin-3-il)metanona (**Preparación 122**) y los ácidos apropiados.

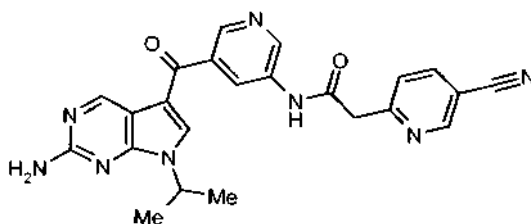
5

Ejemplo	Nombre	Datos
240	N-[5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,57 min; m/z 474 [M+H] ⁺ Usando ácido 4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] (Preparación 81).
241	N-[5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-(4-cianofenil)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,56 min; m/z 440 [M+H] ⁺
242	N-[5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,46 min; m/z 450 [M+H] ⁺ Usando ácido (5-cloropiridin-2-il)acético (Preparación 90).
243	N-[5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,20 min; m/z 434 [M+H] ⁺ Usando ácido (5-fluoropiridin-2-il)acético (Preparación 92).
244	N-[5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 3,22 min; m/z 483 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
245	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 3,22 min; m/z 483 [M+H] ⁺
246	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,22 min; m/z 456 [M+H] ⁺
247	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,15 min; m/z 493 [M+H] ⁺
248	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,16 min; m/z 448 [M+H] ⁺
249	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,01 min; m/z 446 [M+H] ⁺ Usando Preparación 83
250	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-clorofenil)acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 3,03 min; m/z 449 [M+H] ⁺
251	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 3,03 min; m/z 515 [M+H] ⁺ Usando Prep. 185
(252)	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 2,92 min; m/z 473 [M+H] ⁺
253	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida	CLEM (Sistema 9) T _r 2,46 min; m/z 445 [M+H] ⁺
254	N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[1-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetamida	CLEM (Sistema 9): T _r = 2,77 min; m/z 515 [M+H] ⁺

Ejemplo 255: N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-cianopiridin-2-il)acetamida



5

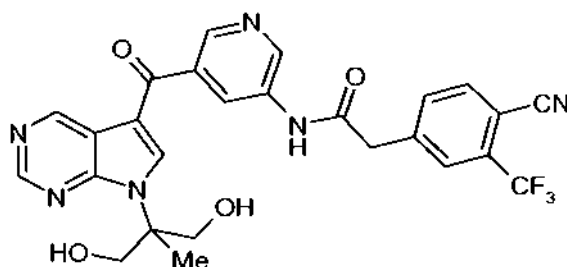
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 166** usando N-{5-[(2-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (**Ejemplo 318**) para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 45 %, 30 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,45 (d, 6H), 4,06 (s, 2H), 4,84 (m, 1 H), 6,62 (s, 2H), 7,66 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,29 (dd, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,95-8,98 (m, 2H), 10,75 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): T_r = 2,49 min; m/z 441 [M+H]⁺.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34 a 50 °C partiendo de [2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (**Preparación 48**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
256	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonyl]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,91$ min; m/z 513 $[M+H]^+$
257	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonyl]piridin-3-il)-2-(1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,48$ min; m/z 486 $[M+H]^+$
258	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonyl]piridin-3-il)-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,50$ min; m/z 523 $[M+H]^+$
259	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonyl]piridin-3-il)-2-(4-cianofenil)acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,62$ min; m/z 470 $[M+H]^+$
260	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonyl]piridin-3-il)-2-[1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,89$ min; m/z 545 $[M+H]^+$ Usando Prep. 185

Ejemplo 261: 4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(7-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)acetamida



5 Se añadió 2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)acético (**Preparación 164**, 29,8 mg, 0,13 mmol) a una solución en agitación de (5-aminopiridin-3-il){7-[2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 116**, 55,6 mg, 0,10 mmol) y 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (57 mg, 0,15 mmol) en piridina (0,5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y DCM (5 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en 3 ml de THF y después se trató con 3 ml de una solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla se agitó rápidamente durante 4 horas a temperatura ambiente y después se basificó mediante la adición de 4 ml de una solución acuosa 1 N de NaOH. La mezcla se extrajo con tres porciones separadas de 5 ml de una mezcla 95/5 de DCM/MeOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos a través de un separador de fase y después se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 56 %, 30 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ; 1,68 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,97 (m, 2H), 9,40 (s, 1H), 10,78 (s, 1H). CLEM (Sistema 2): $T_r = 0,90$ min; m/z 539 $[M+H]^+$.

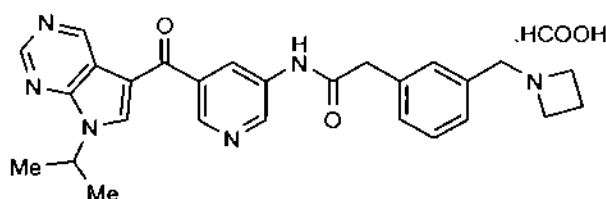
15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 261**, partiendo de ((5-aminopiridin-3-il){7-[2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 116**) y los ácidos apropiados seguido de la desprotección del grupo sililo.

Ejemplo	Nombre	Datos
262	N-(5-(7-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-2-(3-trifluorometoxi)fenil)acetamida	CLEM (sistema 2): $T_r = 0,96$ min; m/z 516 $[M+H]^+$
263	N-(5-(7-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida	CLEM (sistema 2): $T_r = 1,05$ min; m/z 532 $[M+H]^+$

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
264	N-(5-(7-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida	CLEM (sistema 2): $T_r = 1,04$ min; m/z 500 $[M+H]^+$
265	N-(5-(7-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida	CLEM (sistema 2): $T_r = 1,09$ min; m/z 532 $[M+H]^+$

Ejemplo 266: Sal formiato de 2-[3-(azetidina-1-ilmetil)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida.



5

Se añadió clorhidrato de azetidina (10 mg, 0,11 mmol) a una solución en agitación de 2-(3-formilfenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida (**Preparación 192**, 23 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) y ácido acético (0,04 ml, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (29 mg, 0,14 mmol) y se continuó agitando durante 3 horas. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío (se sometió a azeotropía con toleno). El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal formiato en un rendimiento del 12 %, 3,4 mg.
CLEM: $T_r = 2,95$ min; m/z 469 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 267: 2-[3-[(3-fluoroazetidina-1-il)metil]fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 266** usando 2-(3-formilfenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida (**Preparación 192**, 60 mg, 0,14 mmol) y 3-fluoroazetidina para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 16 %, 11 mg.
CLEM: $T_r = 2,75$ min; m/z 487 $[M+H]^+$.

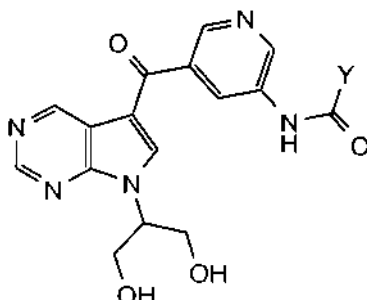
20

Ejemplo 268: Sal formiato N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-[3-(morfolina-4-ilmetil)fenil]acetamida

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 266** usando 2-(3-formilfenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida (**Preparación 192**, 60 mg, 0,14 mmol) y morfolina para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal formiato en un rendimiento del 30 %, 21 mg.
CLEM: $T_r = 2,70$ min; m/z 499 $[M+H]^+$

Ejemplos 269-283 Procedimiento general:



- 5 La mezcla de (5-aminopiridin-3-il)(7-(2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)-7H-pirroló [2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 196**, 54,2 mg, 0,10 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol) y el ácido carboxílico necesario (0,13 mmol) en piridina (0,5 ml) se agitaron a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (5 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (2 ml) y se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con NaOH acuoso 1 N (3 ml). Después, la mezcla se trató de acuerdo con uno de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A

- 10 La mezcla se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (95/5, 5 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron al vacío para obtener un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC para producir el compuesto deseado.

Procedimiento B

- 15 La mezcla se suspendió en DCM/MeOH (95/5, 5 ml), el sólido se filtró y se lavó con agua (5 ml) y DCM (5 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto deseado.

Procedimiento C

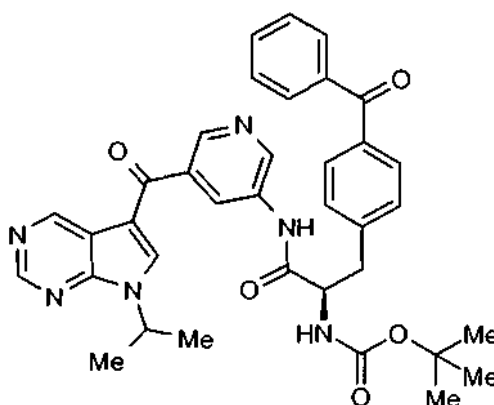
La mezcla se extrajo con una mezcla de EtOAc/MeOH (95:5, 5 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó a través de HPLC preparativa para producir el compuesto deseado.

Ejemplo	Nombre	Datos
269	N-(5-(7-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida	CLEM: T _r = 2,69 min; m/z 486 [M+H] ⁺
270	2-(4-clorofenil)-N-(5-(7-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)acetamida	CLEM: T _r = 2,63 min; m/z 466 [M+H] ⁺
271	N-(5-(7-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida	CLEM: T _r = 2,68 min; m/z 502 [M+H] ⁺
272	N-(5-(7-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-2-(quinolin-7-il)acetamida	CLEM: T _r = 1,27 min; m/z 483 [M+H] ⁺
273	N-(5-(7-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida	CLEM: T _r = 2,69 min; m/z 500 [M+H] ⁺
274	N-(5-(7-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida	m/z 500 [M+H] ⁺
275	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-(2-metilquinolin-7-il)acetamida	m/z 497 [M+H] ⁺ Preparación 165
276	2-(3,4-diclorofenil)-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	m/z 500 [M+H] ⁺
277	2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	m/z 518 [M+H] ⁺
278	2-(2,4-diclorofenil)-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	m/z 500 [M+H] ⁺
279	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida	m/z 516 [M+H] ⁺
280	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida	m/z 516 [M+H] ⁺
281	3-fluoro-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida	m/z 504 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
282	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida	CLEM: T _r = 0,90 min, m/z 467 [M+H] ⁺
283	N-[5-({7-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM: T _r = 1,81 min, m/z 490 [M+H] ⁺

Ejemplo 284: 4-benzoil-N-alfa-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-L-fenilalaninamida

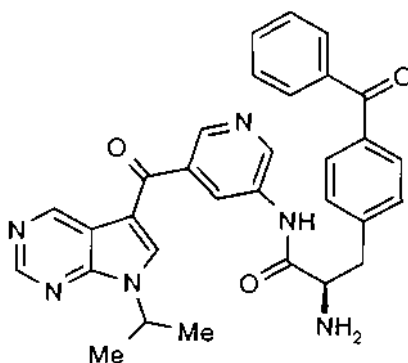


5

Se disolvió (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (20 mg, 0,07 mmol) (véase **Preparación 95**) en piridina (1 ml) y se añadió 4-benzoil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (26 mg, 0,07 mmol) seguido de HATU (27 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas y después se enfrió, se evaporó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM:Metanol 100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 52 %, 23 mg.

10

Ejemplo 285: 4-benzoil-N-[5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-D-fenilalaninamida



Se agitó 4-benzoil-N-alfa-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-D-fenilalaninamida (**Ejemplo 284**, 20 mg, 0,03 mmol) con ácido clorhídrico al 10 % en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma en un rendimiento del 56 %, 9 mg. CLEM (sistema 5): T_r = 2,89 min; m/z 533 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 286: 4-benzoil-N-alfa-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il]-L-fenilalaninamida

20

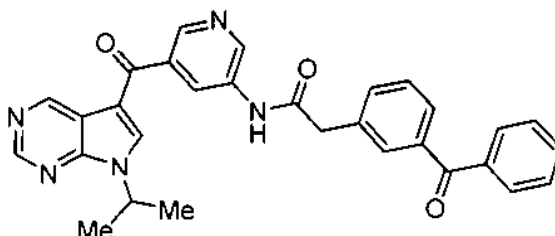
El compuesto del título se preparó de acuerdo con **Ejemplo 284** usando (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y 4-benzoil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina

Ejemplo 287: 4-benzoil-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-L-fenilalaninamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 285** usando 4-benzoil-N-alfa-(*terc*-butoxicarbonil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-L-fenilalaninamida (**Ejemplo 286**) para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 36 %, 5 mg.

5 CLEM (sistema 4): $T_r = 2,30$ min; m/z 533 $[M+H]^+$.

Ejemplo 288: 2-(3-benzoilfenil)-N-(5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) ácido 2-(3-benzoilfenil)acético para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 86 %, 31 mg.

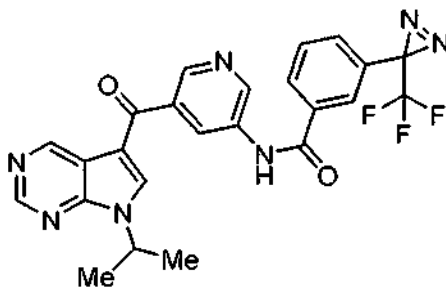
10 CLEM (sistema 3): $T_r = 3,05$ min; m/z 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 289 2-(4-benzoilfenil)-N-(5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y ácido 2-(4-benzoilfenil)acético (JOC, 1961,1635) para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 94 %, 34 mg.

15 CLEM (sistema 3): $T_r = 3,12$ min; m/z 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 290: N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-3-[3-(trifluorometil)-3H-di-aziren-3-il]benzamida



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y ácido 3-[3-(trifluorometil)-3H-di-aziren-3-il]benzoico (**Preparación 197**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 36 %, 23 mg.

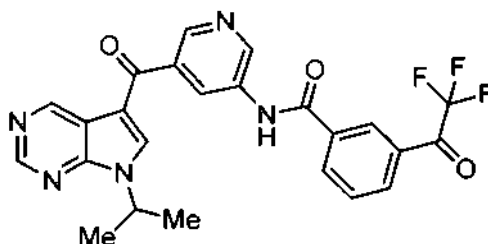
25 RMN 1H (400 MHz, d_4 -MeOH) δ : 1,65 (s, 6H), 5,20 (m, 1H), 7,52-7,61 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplo 291: N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-4-[3-(trifluorometil)-3H-di-aziren-3-il]benzamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y ácido 4-[3-(trifluorometil)-3H-diaziren-3-il]benzoico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 4 %, 2 mg.

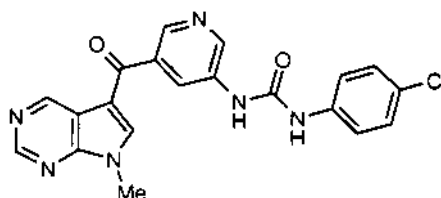
CLEM (sistema 3): $T_r = 3,64$ min; m/z 494 $[M+H]^+$.

Ejemplo 292: N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-3-(trifluoroacetil)benzamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y ácido 3-(trifluoroacetil)benzoico (**Preparación 200**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 80 %, 41 mg.
CLEM (sistema 3): $T_r = 2,52$ min; m/z 482 $[M+H]^+$.

Ejemplo 293: 1-(4-clorofenil)-3-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}urea

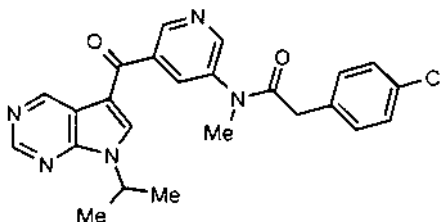


10 Se añadió 1-cloro-4-isocianatobenceno (24 mg, 0,15 mmol) a (5-aminopiridin-3-il)(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (30 mg, 0,12 mmol) (**Preparación 232**) en piridina (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se evaporó al vacío para producir el producto en forma de un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 49 %, 24 mg.
15 CLEM: $T_r = 1,58$ min; m/z 407 $[M+H]^+$

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 293**, partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 232**) y los isocianatos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
294	1-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	CLEM: $T_r = 1,64$ min; m/z 441 $[M+H]^+$
295	1-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea	CLEM: $T_r = 1,64$ min; m/z 441 $[M+H]^+$
296	1-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea	CLEM: $T_r = 1,67$ min; m/z 457 $[M+H]^+$

Ejemplo 297: 2-(4-clorofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-N-metilacetamida

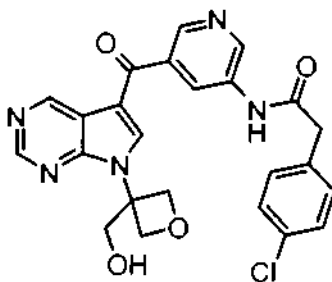


Se añadió ácido (4-clorofenil)acético (22 mg, 0,13 mmol) a una mezcla en agitación de (7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)[5-(metilamino)piridin-3-il]metanona (30 mg, 0,10 mmol) (**Preparación 149**) y hexafluorofosfato N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (57 mg, 0,15 mmol) en piridina (1,0 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas, se evaporó al vacío y se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La fase acuosa se lavó con más EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título, rendimiento del 43 %, 19 mg,
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,52 (d, 6H), 3,40 (s a, 3H), 3,59 (s, 2H), 5,00-5,18 (m, 1H), 7,00-7,42 (m, 4H), 8,21 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,90-9,12 (m, 2H), 9,48 (s, 1H);
 10 CLEM: T_r = 2,99 min; m/z 448 [M+H]⁺

El siguiente Ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 297**, partiendo de (7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)[5-(metilamino)piridin-3-il]metanona (**Preparación 149**) y el ácido apropiado.
 15

Ejemplo	Nombre	Datos
298	2-(4-cianofenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-N-metilacetamida	CLEM: T _r = 2,86 min; 439 [M+H] ⁺

Ejemplo 299: 2-(4-Cloro-fenil)-N-{5-[7-(3-hidroximetil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida



Se disolvió N-(5-{7-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-piridin-3-il)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida (**Preparación 203** 35 mg, 0,059 mmol) en THF seco (0,5 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,065 ml de una solución 1 M en THF, 0,065 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo 28 mg.
 25 CLEM (Sistema 4): T_r = 3,03 min; m/z 478 [M+H]⁺

Ejemplo 300: N-{5-[7-(3-Hidroximetil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida:

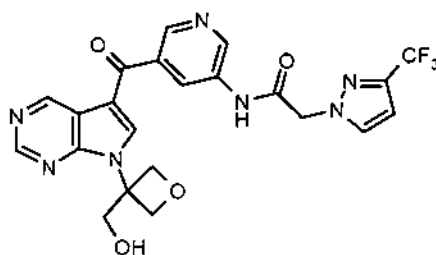
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 299** partiendo de N-(5-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (**Preparación 204**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo, 30 mg.
 30 CLEM: T_r = 2,74 min; m/z 512 [M+H]⁺.

Ejemplo 301: 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-[5-({7-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 299** partiendo de N-[5-({7-[3-({*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}metil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida (**Preparación 223**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido en un rendimiento del 87 %, 23 mg.

CLEM (Sistema 4): $T_r = 1,57$ min; m/z 479 $[M+H]^+$.

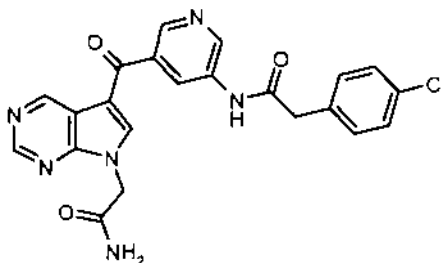
Ejemplo 302: N-[5-({7-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 299** partiendo de N-[5-({7-[3-({*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}metil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida (34 mg, 0,055 mmol) (**Preparación 224**) para dar el compuesto del título en un rendimiento del 63 %, 17,7 mg.

CLEM (Sistema 5) $T_r = 1,57$ min; m/z 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo 303: N-(5-({7-(2-amino-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida



A una solución en agitación de 2-(4-clorofenil)-N-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilcarbonil)piridin-3-il]acetamida (**Ejemplo 308**, 50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (75 mg, 0,23 mmol) seguido de 2-bromoacetamida (21,3 mg, 0,154 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml).

Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (5 ml), después con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en un rendimiento del 59 %, 34 mg.

CLEM (Sistema 4): $T_r = 1,56$ min; m/z 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo 304: 2-[5-({5-({4-clorofenil}acetil)amino}piridin-3-il)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetilacetamida

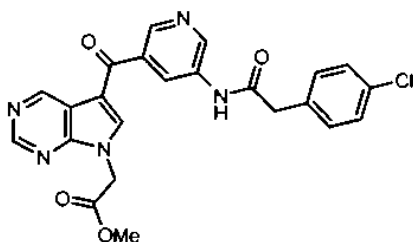
Se añadió sal potásica del ácido {5-({5-({4-clorofenil}acetil)amino}piridin-3-il)carbonil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acético (**Ejemplo 307**, 50 mg, 0,102 mmol) a una solución en agitación de dimetil amina HCl (12,5 mg, 0,153 mmol) y HATU (58,2 mg, 0,153 mmol) en piridina (2 ml) y la solución resultante se agitó a 50 °C (reactival) durante 14 horas. La reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con DCM (5 ml), después se detuvo con NaHCO_3 saturado (ac.) (5 ml) y se extrajo con más DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en un rendimiento del 55 %, 26,6 mg.

CLEM: $T_r = 1,86$ min; m/z 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo 305: 2-(4-clorofenil)-N-[5-({7-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida

Se añadió sal potásica del ácido {5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-7-il}acético (**Ejemplo 307**, 50 mg, 0,102 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato de metil amina (10,3 mg, 0,153 mmol) y HATU (58,2 mg, 0,153 mmol) en piridina (2 ml). La solución resultante se agitó a 50 °C (reactivada) durante 14 horas. La reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con DCM (5 ml), después se detuvo con NaHCO₃ saturado (ac.) (5 ml) y se extrajo con más DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en un rendimiento del 65 %, 30,5 mg.
CLEM: T_r = 2,63 min; m/z 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 306: {5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acetato de metilo



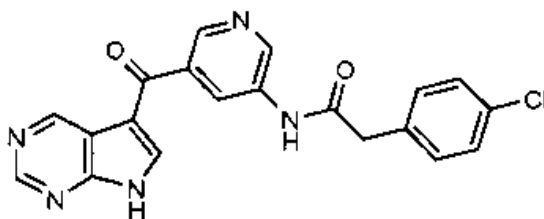
A una solución en agitación de 2-(4-clorofenil)-N-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilcarbonil)piridin-3-il]acetamida (**Ejemplo 308**, 250 mg, 0,638 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (374 mg, 1,15 mmol) seguido de bromoacetato de metilo (73 µl, 0,766 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas y después se detuvo con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido (356 mg) que solidificó después de un periodo de reposo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 0-100 % 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₃ en DCM) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido en un rendimiento del 70 %, 208 mg.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,29-7,41 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,78-8,82 (m, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,65 (s, 1H). CLEM (Sistema 4): T_r = 2,07 min; m/z 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 307 Sal potásica del ácido {5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acético

A una suspensión de {5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acetato de metilo (**Ejemplo 306**, 197 mg, 0,425 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió una solución acuosa de KOH (0,425 ml de una solución 1 M, 0,425 mmol) y después se añadió más MeOH (4 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro en un rendimiento del 99 %, 205 mg.
CLEM (Sistema 4): T_r = 1,76 min; m/z 450 [M+H]⁺.

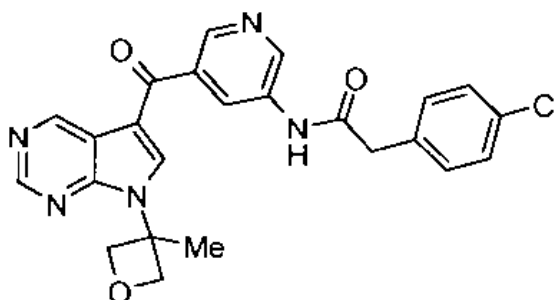
Ejemplo 308: 2-(4-Clorofenil)-N-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilcarbonil)piridin-3-il]acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 46 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 87 %, 930 mg.



RMN ¹H (400 MHz, DMSO) a: 3,74 (s, 2H), 7,38 (m, 4H), 8,34 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 13,14 (s, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 2,87 min; m/z 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 309: 2-(4-clorofenil)-N-(5-[[7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida

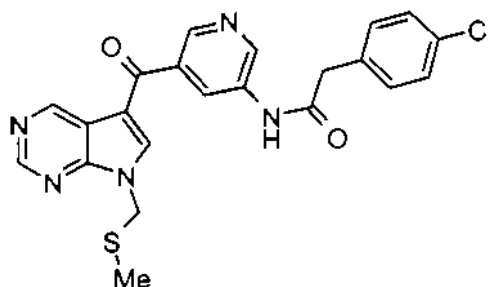


Se añadió (5-aminopiridin-3-il)[7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 222**, 15,5 mg, 0,05 mmol) a una mezcla en agitación de ácido 4-clorofenilacético (11,1 mg, 0,065 mmol) y HATU (28,5 mg, 0,075 mmol) en piridina (0,25 ml). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se autopurificó. CLEM (sistema 4): T_r = 3,08 min; m/z 462[M+H]⁺.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 309** partiendo de 5-aminopiridin-3-il)[7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 222**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
310	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-[[7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 0,88 min; m/z 463 [M+H] ⁺ Usando Preparación 90
311	N-(5-[[7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 0,97 min; m/z 486 [M+H] ⁺
312	N-(5-[[7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM (Sistema 2): T _r = 0,92 min; m/z 487 [M+H] ⁺ Usando Preparación 85

Ejemplo 313: 2-(4-clorofenil)-N-[5-((7-[(metiltio)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il)acetamida



Se añadió carbonato potásico (38 mg, 0,275 mmol) a una solución en agitación de 2-(4-clorofenil)-N-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il)acetamida (**Ejemplo 308**, 60,0 mg, 0,153 mmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió metil sulfuro de clorometilo (19 µl, 0,23 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM al 100 % a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₃) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido en un rendimiento del 36 %, 25 mg.

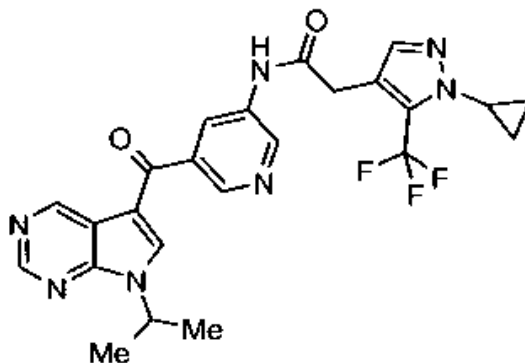
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,13 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 2H), 8,02 (s, 1H),

8,52 (m, 1H), 8,74-8,75 (d, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,65 (s, 1H); CLEM (sistema 4): $T_r = 1,97$ min; m/z 452; 454 $[M+H]^+$.

Ejemplo 314: 2-(4-clorofenil)-N-[5-({7-[(metilsulfonyl)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida

Se añadió peroxomonosulfato potásico (Oxone, 67,2 mg, 0,110 mmol) a una solución en agitación de 2-(4-clorofenil)-N-[5-({7-[(metiltio)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida (**Ejemplo 313**, 25,0 mg, 0,055 mmol) en metanol (1,0 ml) y agua (0,25 ml) a 0 °C. Después de 1 hora, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió metabisulfito sódico (0,5 M, 1 ml). La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para retirar el metanol. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM al 100 % a 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₃) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido en un rendimiento del 17 %, 27 mg. CLEM (sistema 4): $T_r = 1,91$ min; m/z 484; 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo 315: 2-(1-Ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida



A una solución de (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**, 50 mg, 0,17 mmol), ácido (1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acético (**Preparación 141**, 47,1 mg, 0,21 mmol) y TEA (0,08 ml, 0,62 mmol) en THF (1 ml), se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc, 0,26 ml, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:Hexano 0:100 a 80:20) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 76 %, 67 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,05-1,07 (m, 2H), 1,08-1,15 (m, 2H), 1,54 (d, 6H), 3,73-3,76 (m, 3H), 5,06-5,13 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,61 (s, 1H). CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,03$ min m/z 498 $[M+H]^+$

Ejemplo 316: N-[5-({2-amino-7-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 a 50 °C usando [2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (**Preparación 48**) y ácido (5-bromopiridin-2-il)acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 60 %, 75 mg.

CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,69$ min; m/z 524 $[M+H]^+$

Ejemplo 317: 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-[5-({7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 con DIPEA usando (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y ácido (5-bromopiridin-2-il)acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 45 %, 75 mg.

CLEM (Sistema 9): $T_r = 2,97$ min; m/z 479 $[M+H]^+$.

Ejemplo 318: N-[5-({2-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida

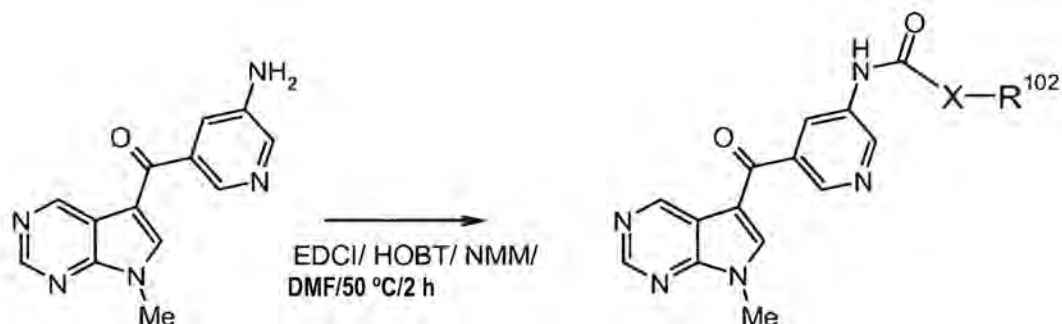
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 con DIPEA usando (2-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona (**Preparación 122**) y ácido

(5-bromopiridin-2-il)acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 57 %, 75 mg.

CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,81$ min; m/z 494 $[M+H]^+$.

Protocolo de biblioteca 1

- 5 Los compuestos a continuación, se prepararon en paralelo de la siguiente manera.



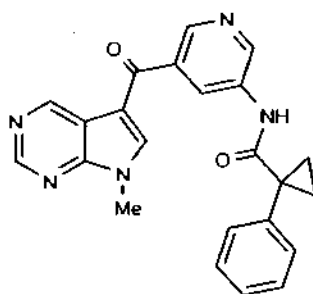
- 10 Se preparó una solución de reserva 0,25 M de (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 110**) en DMF anhidra. Las soluciones de reserva (0,30 M) de cada monómero ácido se prepararon en DMF anhidra. Se preparó una solución de reserva de EDCI (0,5 M) y HOBT (0,05 M) en DMF anhidra. Se dispensaron 300 μ l (90 μ mol,) de cada solución de monómero ácido a viales de 8 ml, seguido de 300 μ l (75 μ mol) de una solución de (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona. Se añadieron N-metil morfolina (150 μ mol, 2,0 equiv.), 300 μ l de una solución de EDCI (150 μ mol) y HOBT (15 μ mol) a cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró usando un Speedvac, y el producto final se purificó por HPLC
- 15 en las condiciones enumeradas para proporcionar los compuestos finales.

Ejemplo	Nombre	Datos
319	2-(4-clorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}acetamida	CLEM: $T_r = 2,59$ min; m/z 406 $[M+H]^+$
320	3-(4-clorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,70$ min; m/z 420 $[M+H]^+$
321	3-(3-metilfenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,69$ min; m/z 400 $[M+H]^+$
322	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-3-(piridin-3-il)propanamida	CLEM: $T_r = 1,80$ min; m/z 387 $[M+H]^+$
323	3-(3-clorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,69$ min; m/z 420 $[M+H]^+$
324	3-(3-fluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,56$ min; m/z 404 $[M+H]^+$
325	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]acetamida	CLEM: $T_r = 2,80$ min; m/z 472 $[M+H]^+$
326	3-(2-metilfenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonyl]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,63$ min; m/z 400 $[M+H]^+$

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
327	3-(2-fluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,53$ min; m/z 404 $[M+H]^+$
328	3-(4-fluorofenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,55$ min; m/z 404 $[M+H]^+$
329	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-3-fenilpropanamida	CLEM: $T_r = 2,50$ min; m/z 386 $[M+H]^+$
330	3-(4-metilfenil)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}propanamida	CLEM: $T_r = 2,65$ min; m/z 400 $[M+H]^+$
331	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-(4-[(trifluorometil) sulfonil]amino)fenil}acetamida	CLEM: $T_r = 2,60$ min; m/z 519 $[M+H]^+$
332	N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-fenoxiacetamida	CLEM: $T_r = 2,53$ min; m/z 388 $[M+H]^+$
333	2-[4-(metoximetil)fenil]-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM: $T_r = 2,31$ min; m/z 416 $[M+H]^+$
334	2-(4-fluorofenoxi)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida	CLEM: $T_r = 2,44$ min; m/z 406 $[M+H]^+$

Ejemplo 336: N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-1-fenilciclopropanocarboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Protocolo de biblioteca 1** partiendo de (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 110**) y ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título.
CLEM: $T_r = 2,61$ min; m/z 398 $[M+H]^+$,

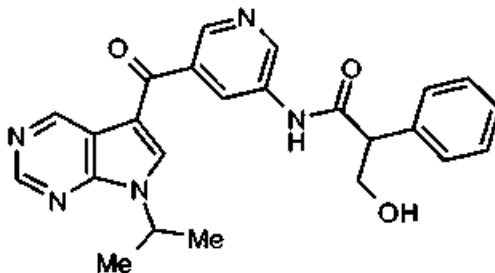
Ejemplo 337: N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}indano-2-carboxamida

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Protocolo de biblioteca 1** partiendo de (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 110**) y ácido indano-2-carboxílico para proporcionar el compuesto del título.
CLEM: $T_r = 2,58$ min; m/z 398 $[M+H]^+$

Ejemplo 338: (2R)-N-{5-[(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}-2-fenilpropanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Protocolo de biblioteca 1** partiendo de (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 110**) y ácido (2R)-2-fenilpropanoico para proporcionar el compuesto del título.

5 CLEM: $T_r = 2,52$ min; m/z 386 $[M+H]^+$

Ejemplo 339: 3-hidroxi-2-fenil-N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 167** usando (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**) y ácido trópico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 7 %, 15 mg.

10 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,57 (d, 6H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,30 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,30-7,32 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,44 (s, 1 H). CLEM (sistema 10): $T_r = 2,36$ min; m/z 430 $[M+H]^+$.

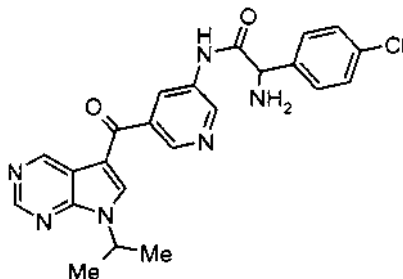
15 El siguiente Ejemplo se preparó de acuerdo con **Ejemplos 1 y 34** para los Procedimientos a y b como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo	Nombre	Datos
340	N-{5-[[7-(isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]-piridin-3-il]-2-(5-metoxi-1H-indol-1-il)acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,63$ min; m/z 469 $[M+H]^+$

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con **Ejemplo 356** usando (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**) y el ácido apropiado.

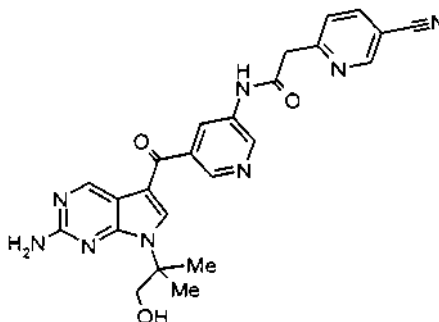
Ejemplo	Nombre	Datos
343	3-cloro-N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)benz amida	CLEM $T_r = 2,95$ min; m/z 420 $[M+H]^+$.
344	4-cloro-N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)benz amida	CLEM $T_r = 2,93$ min; m/z 420 $[M+H]^+$.
345	N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-4-(trifluorom etil)benzamida	CLEM $T_r = 2,99$ min; m/z 454 $[M+H]^+$.
346	N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-4-(trifluorom etoxi)benzamida	CLEM $T_r = 3,05$ min; m/z 470 $[M+H]^+$.
347	2-(2-cianofenoxi)-N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida	CLEM $T_r = 0,67$ min; m/z 441 $[M+H]^+$.
348	N-(5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluor ometoxi)fenoxi]acetamida	CLEM $T_r = 3,01$ min; m/z 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 350: 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-(5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)acetamida



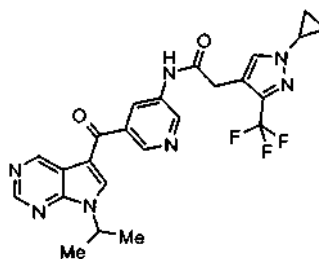
A (1-(4-clorofenil)-2-((5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 299**, 64 mg, 0,11 mmol) se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis en un rendimiento del 8 %, 4 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,59 (d, 6H), 4,63 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).
 CLEM T_r = 2,81 min; EM m/z 449 [M+H]⁺

Ejemplo 351: N-[5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il]-2-(5-ciano-piridin-2-il)-acetamida



A una solución de N-[5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il]-2-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida (**Ejemplo 316**, 75 mg, 0,143 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Zn(CN)₂ (25 mg, 0,215 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (3 mg, 0,002 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno 6 mg, 0,011 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 40 minutos en irradiación por microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (MeOH al 7 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 31 %, 21 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,63 (s, 6H), 3,89 (d, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,04 (t, 1H), 6,53 (s, 2H), 7,65-7,68 (m, 2H), 8,29 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,93-8,97 (m, 3H), 10,75 (s, 1H).
 CLEM (sistema 10): T_r = 2,50 min EM m/z 471[M+H]⁺

Ejemplo 352: 2-(1-Ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida



A una solución de (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**, 50 mg, 0,17 mmol), ácido (1-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acético (**Preparación 148**, 47,1 mg, 0,21 mmol) y TEA (0,08 ml, 0,62 mmol) en THF (1 ml), se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc, 0,26 ml, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución

saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 77 %, 68 mg.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1,00-1,01 (m, 2H), 1,06-1,14 (m, 2H), 1,54 (d, 6H), 3,70 (s, 2H), 3,84 (m, 1 H), 5,08-5,12 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,45 (s, 1 H), 8,51 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,60 (s, 1H). CLEM (sistema 10): $T_r = 3,02$ min EM m/z 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 353: 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}propanoato de metilo racémico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 229** usando 2-(4-clorofenil)-N-[5-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilcarbonil)piridin-3-il]acetamida (**Ejemplo 308**), 2-bromopropionato de metilo y carbonato de cesio. Se purificó usando HPLC preparativa (procedimiento 1) para proporcionar el compuesto del título.

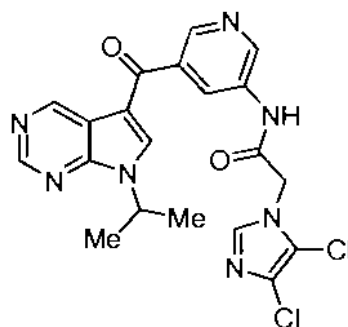
CLEM (sistema 2): $T_r = 1,42$ min EM m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 **Ejemplo 354:** ácido 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}propanoico racémico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 155** usando 2-{5-[(5-[(4-clorofenil)acetil]amino)piridin-3-il]carbonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}propanoato de metilo (**Ejemplo 353**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 100 %, 97 mg.

20 CLEM (sistema 2): $T_r = 1,40$ min; m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

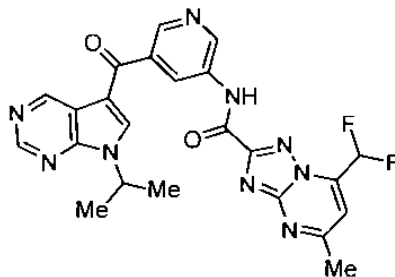
Ejemplo 355: 2-(4,5-Dicloro-imidazol-1-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida (procedimiento d)



25 Se añadió ácido (4,5-dicloro-imidazol-1-il)-acético (25,2 mg, 0,130 mmol) a (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (28,1 mg, 0,1 mmol), HATU (49,4 mg, 0,130 mmol) y DIPEA (51,7 μl , 0,300 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 16 horas y después se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 5) para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 46 %, 21,2 mg.

CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 **Ejemplo 356:** [5-(7-Isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (procedimiento e)



35 Se añadió ácido 7-difluorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (29,64 mg, 0,130 mmol) a (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (28,1 mg, 0,1 mmol), HATU (49,42 mg, 0,130 mmol) y DIPEA (22,4 μl , 0,13 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 16 horas y después se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 5) para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 12 %, 6,1 mg.

CLEM (sistema 8): $T_r = 1,56$ min; m/z 492 $[M+H]^+$

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con uno de los procedimientos para los **Ejemplos 355** (Procedimiento d) y **356** (Procedimiento e) usando (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**).

Ejemplo	Nombre	Datos
357	2-(4,5-Dicloro-imidazol-1-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 458 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
358	2-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,43$ min; m/z 419 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
359	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,27$ min; m/z 404 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
360	2-Imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,42$ min; m/z 446 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
361	2-(4-Hidroxi-ftalazin-1-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 468 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
362	2-(2,3-Dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,48$ min; m/z 474 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
363	2-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,44$ min; m/z 475 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (De la Prep. 294)
364	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-m-tolil-tetrazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 482 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
365	2-[4-(4-Fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,45$ min; m/z 484 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
366	2-(5-Isopropil-pirazol-1-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 432 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (El ácido puede prepararse de manera análoga al procedimiento dado en el documento WO03/072572)
367	2-(2-Etil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-6-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 475 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
368	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,45$ min; m/z 460 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (de la Prep. 289)
369	2-(3-Cloro-5-metil-1,2,4-triazol-1-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,48$ min; m/z 439 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
370	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(2-fenil-imidazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,34$ min; m/z 466 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
371	2-(2-Cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 480 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
372	2-Imidazol-1-il-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,26$ min; m/z 390 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
373	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 460 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
374	2-[1-(4-Hidroxi-fenil)-1H-pirrol-3-il]-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 481 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
375	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,41$ min; m/z 442 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
376	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-pirazin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,44$ min; m/z 402 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
377	2-[4-(3-Hidroxi-fenil)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,48$ min; m/z 483 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (de la Prep. 292)
378	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,63$ min; m/z 468 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
379	[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,56$ min; m/z 492 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
380	[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido furo[3,2-c]piridin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,73$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
381	[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metil-furazan-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,61$ min; m/z 392 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
382	[5-(7-Isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,75$ min; m/z 440 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
383	[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 425 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
384	[5-(7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,62$ min; m/z 475 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
385	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 417 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
386	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido piridazina-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,52$ min; m/z 388 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
387	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,53$ min; m/z 458 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido de la prep. 290)
388	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,70$ min; m/z 401 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
389	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 430 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
390	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido oxazol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 377 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
391	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,52$ min; m/z 390 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
392	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,56$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: Synthesis, 1993, 295-297)
393	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 402 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
394	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,53$ min; m/z 404 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 6)
395	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: véase documento US 20110111046)
396	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-etil-isoxazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,63$ min; m/z 405 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
397	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,54$ min; m/z 390 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
398	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,66$ min; m/z 437 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
399	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,61$ min; m/z 444 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO2008/107543)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
400	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 404 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
401	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,64$ min; m/z 417 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
402	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 461 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
403	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,51$ min; m/z 416 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5) (El ácido puede prepararse mediante oxidación del aldehído descrito en Tetrahedron, 1999, 8111)
404	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,77$ min; m/z 443 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
405	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 458 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
406	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,47$ min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
407	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,54$ min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
408	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-etil-isoxazol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 405 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
409	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metoxi-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 417 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
410	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 388 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
411	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 390 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
412	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,54$ min; m/z 440 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
413	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metil-pirimidin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,60$ min; m/z 402 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
414	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,64$ min; m/z 443 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
415	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,54$ min; m/z 427 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
416	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,75$ min; m/z 431 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
417	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,75$ min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
418	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,65$ min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
419	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 416 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
420	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-amino-pirimidin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,41$ min; m/z 403 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
421	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,32$ min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
422	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-metil-isonicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,51$ min; m/z 401 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
423	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,33$ min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
424	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,38$ min; m/z 377 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 7)
425	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metoxi-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,66$ min; m/z 417 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
426	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido cinnolin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 438 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
427	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,51$ min; m/z 427 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
428	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,54$ min; m/z 427 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
429	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,62$ min; m/z 387 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
430	5-cloro-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-nicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,62$ min; m/z 421 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
431	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 415 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
432	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,34$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
433	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,52$ min; m/z 404 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
434	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 418 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido WO2010/009062)
435	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,62$ min; m/z 457 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (El ácido puede prepararse mediante carbonilación del bromuro, por ejemplo , como en el documento WO2010/078408)
436	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
437	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-5-propil-2H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,69$ min; m/z 432 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
438	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,79$ min; m/z 435 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO2007/0171)
439	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-metil-furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,77$ min; m/z 441 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO04052348)
440	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,69$ min; m/z 401 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
441	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,63$ min; m/z 492 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
442	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,63$ min; m/z 456 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: US2007/017144)
443	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,65$ min; m/z 438 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
444	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
445	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-etil-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,76$ min; m/z 415 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: JOC, 1990, 55, 738-741)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
446	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-1,4-dioxino [2,3-b]piridin-7-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,54$ min; m/z 445 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
447	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
448	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: J. Med. Chem. (2007), 45(21), 4594-4597)
449	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-metoxi-quinolina-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,68$ min; m/z 467 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
450	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,66$ min; m/z 472 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO 2008/016192)
451	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-4-trifluorometil-nicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 455 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
452	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(2-ciano-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,46$ min; m/z 429 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
453	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,45$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: J.Het.Chem. (1987),24(2), 373-6)
454	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,32$ min; m/z 426 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
455	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido furo[3,2-c]piridin-6-carboxílico	CLEM(system8): $T_r = 1,70$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
456	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 405 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
457	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,32$ min; m/z 440 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO07017144)
458	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo [1,2-b]pirazol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 416 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
459	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-ciclobutil-tiazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,79$ min; m/z 447 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO2009098448)
460	3-fluoro-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-isonicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,53$ min; m/z 405 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
461	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,52$ min; m/z 441 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
462	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 391 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
463	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4,6-dimetoxi-pirimidin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,62$ min; m/z 448 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
464	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 402 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
465	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,49$ min; m/z 390 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
466	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,71$ min; m/z 421 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
467	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,8-naftiridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,68$ min; m/z 438 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
468	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 390 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
469	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metoximetil-isoxazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,56$ min; m/z 421 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
470	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido ftalazina-1-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,67$ min; m/z 438 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
471	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo [1,2-b]pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 416 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
472	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-bromo-pirimidin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 467 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
473	6-ciano-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-nicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,55$ min; m/z 412 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
474	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 427 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
475	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-metil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,53$ min; m/z 441 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
476	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 7-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,73$ min; m/z 440 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
477	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 391 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
478	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido tieno[3,4-c]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,74$ min; m/z 443 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO 2002100857)
479	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,6-dimetil-pirimidin-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,65$ min; m/z 416 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
480	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,62$ min; m/z 412 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5).
481	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-metoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,56$ min; m/z 434 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5). (Ácido: Prep. 299)
482	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4,5-dicloro-1H-imidazol-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,68$ min; m/z 444 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5). (Ácido: Angewandte Chemie, 1988, 1417-1418)
483	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metoxi-8-metil-1,7-naftiridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,78$ min; m/z 482 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: puede prepararse usando el procedimiento químico indicado en el documento WO07011811)
484	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-etil-4-metil-oxazol-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,63$ min; m/z 419 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
485	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-5-metoxi-nicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,57$ min; m/z 417 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
486	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,49$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
487	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,44$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
488	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,61$ min; m/z 457 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: puede prepararse a partir del derivado de halo adecuado, por ejemplo, como en el documento WO07028051)
489	N-[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-isonicotinamida	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,51$ min; m/z 387 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
490	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,70$ min; m/z 401 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
491	[5-(7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido furo[2,3-b]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO 9516688)

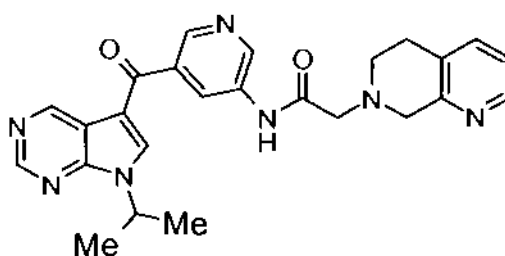
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
492	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-isopropil-1,2,4-triazolo [4,3-a]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,57 min; m/z 469 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
493	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido oxazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,50 min; m/z 377 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
494	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,62 min; m/z 421 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
495	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,44 min; m/z 427 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido - Prep. 300)
496	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,67 min; m/z 417 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
497	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,58 min; m/z 416 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
498	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,69 min; m/z 456 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
499	N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-4-metil-nicotinamida	CLEM (sistema 8): T _r = 1,51 min; m/z 401 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
500	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,64 min; m/z 430 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido - Prep. 288)
501	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,65 min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
502	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,51 min; m/z 428 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5) Comercial
503	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3- ácido carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,60 min; m/z 431 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5) Comercial
504	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,69 min; m/z 459 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
505	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,36 min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
506	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,57 min; m/z 427 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)
507	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2H-indazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): T _r = 1,65 min; m/z 426 [M+H] ⁺ . HPLC Prep.(procedimiento 5)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Datos
508	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-metil-isoxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 442 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido - Synthesis, 2009, 1858-1864)
509	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido piridazina-4-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,45$ min; m/z 388 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
510	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-1,4-dioxino [2,3-c]piridin-7-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,66$ min; m/z 445 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO 2010/067332)
511	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,58$ min; m/z 427 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5) (Ácido: WO 2011/084486)
512	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,68$ min; m/z 444 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
513	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,59$ min; m/z 404 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
514	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido tiazolo[4,5-b]piridin-7-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,56$ min; m/z 444 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)
515	[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxílico	CLEM (sistema 8): $T_r = 1,68$ min; m/z 461 $[M+H]^+$. HPLC Prep.(procedimiento 5)

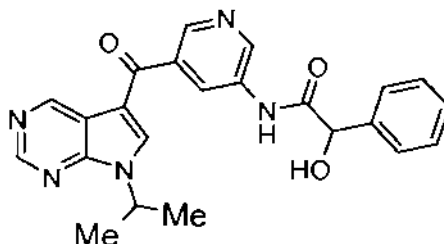
Ejemplo 517: 2-(5,8-Dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il)-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida



- 5 A una solución en DMF de clorhidrato del ácido (5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il)-acético (**Preparación 235**) (34,2 mg, 0,18 mmol) se le añadieron (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**) (50 mg, 0,18 mmol), HATU (136,4 mg, 0,36 mmol) y base de Hunig (0,092 ml, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 20 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad al vacío. El sólido en bruto se purificó sobre TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 %/EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 26 %, 21 mg.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,55 (d, 6H), 2,85-2,92 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,53 (s, 1 H), 8,56 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); CLEM (sistema 9): $T_r = 1,77$ min; m/z 456 $[M+H]^+$.

15

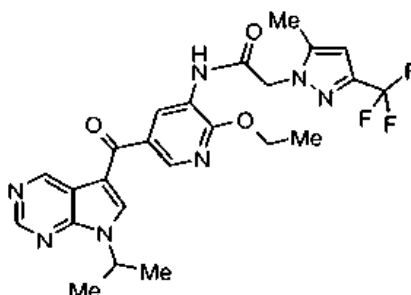
Ejemplo 518: 2-Hidroxi-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida



A una solución en agitación de N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-fenil-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acetamida (60 mg, 0,12 mmol) (**Preparación 237**) en dioxano (1 ml) se le añadió dioxano-HCl (1 ml de una solución 4 N) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento en un rendimiento del 78 %, 42 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,55 (d, 6H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,17 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 10,56 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,81 min; m/z 416 [M+H]⁺.

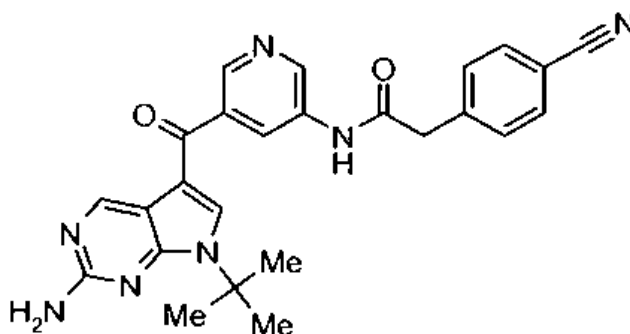
Ejemplo 519: N-[2-Etoxi-5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-amino-6-etoxi-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 242**) y ácido (5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 50 %, 40 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (t, 3H), 1,60 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,50 (c, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,14-5,22 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,57 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,48 min; m/z 516 [M+H]⁺.

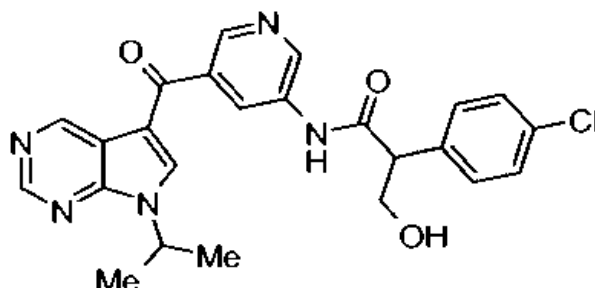
Ejemplo 520: N-[5-(2-Amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-ciano-fenil)-acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-amino-piridin-3-il)-metanona (véase **Preparación 65**) y ácido 4-ciano fenil acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en 58 %, 23 mg.

CLEM (sistema 10): T_r = 2,78 min; m/z 454 [M+H]⁺.

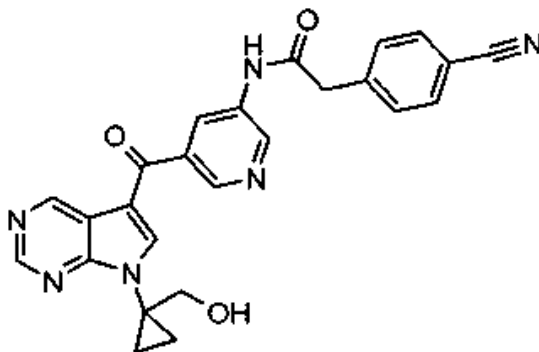
Ejemplo 521: 2-(4-Cloro-fenil)-3-hidroxi-N-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-propionamida



Se añadió ácido 2-(4-cloro-fenil)3-hidroxi-propiónico (570 mg, 2,84 mmol) (**Preparación 244**) a una solución de (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (200 mg, 0,71 mmol) (**Preparación 95**) en THF (5 ml). Se añadieron diisopropil etilamina (0,64 ml, 3,56 mmol), EDCI.HCl (273 mg, 1,42 mmol) y HOBT (193 mg, 1,42 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol 93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 3 %, 10 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,55 (d, 6H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,04 (t, 1H), 5,07-5,13 (m, 2H), 7,41 (s, 4H), 8,47 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 9,43 (s, 1H), 10,65 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,99 min; m/z 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 522: 2-(4-Ciano-fenil)-N-[5-[7-(1-hidroximetil-ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il]-acetamida



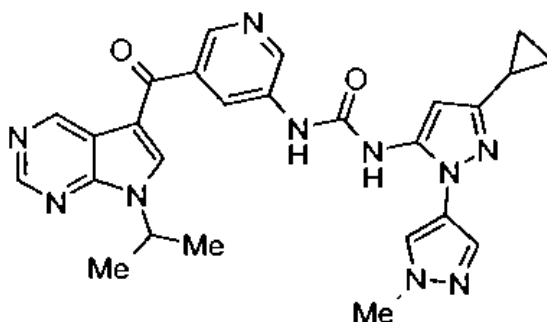
Se añadió ácido (4-ciano-fenil)-acético (6,1 mg, 0,04 mmol) a una solución de (5-amino-piridin-3-il)-[7-[1-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (15 mg, 0,04 mmol) (**Preparación 251**) en THF (1 ml). Después, se añadieron anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (0,07 ml, 0,11 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió en metanol (1 ml), se añadió PTSA (5 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 58 %, 10 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,13-1,15 (m, 2H), 1,27-1,29 (m, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,87 (s, 2H), 5,00 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,44 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,57 min; m/z 453 [M+H]⁺.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 522** partiendo de (5-amino-piridin-3-il)-[7-(3-metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 251**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
523	2-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-{5-[7-(1-hidroximetil-ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,53$ min; m/z 463 $[M+H]^+$
524	N-{5-[7-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,89$ min; m/z 496 $[M+H]^+$.
525	N-{5-[7-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,71$ min; m/z 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo 526: 1-(3-Ciclopropil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-urea



5

Se añadió lentamente cloroformiato de fenilo (0,03 ml, 0,24 mmol) a una solución de 3-ciclopropil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-ilamina (**Preparación 297**, 40 mg, 0,19 mmol) y piridina (0,03 ml) en THF (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió después una solución de (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**) (55,4 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (15 ml), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó sobre TLC preparativa (eluyendo con metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 15 %, 15 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,64-0,65 (m, 2H), 0,85-0,88 (m, 2H), 1,56 (d, 6H), 1,82-1,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,09-5,12 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,45 (s, 2H); CLEM (sistema 10): $T_r = 2,75$ min; m/z 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 527: 1-(3-*terc*-Butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-[5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-urea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 526** usando (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**) y 3-*terc*-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bi-pirazolil-5-ilamina (**Preparación 296**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 35 %, 17 mg. CLEM (sistema 10): $T_r = 3,01$ min; m/z 527 $[M+H]^+$.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 1**, partiendo de (2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona (**Preparación 65**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
528	N-[5-(2-Amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(1H-benzimidazol-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,79$ min; m/z 469 $[M+H]^+$.
529	N-[5-(2-Amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,94$ min; m/z 508 $[M+H]^+$.
530	N-[5-(2-Amino-7- <i>terc</i> -butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-ciano-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,78$ min; m/z 455 $[M+H]^+$ (puede prepararse mediante cianación de un derivado de bromo adecuado)

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 522** usando (5-amino-piridin-3-il)-{7-[(S)-1-metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 33**) y el ácido apropiado.

5

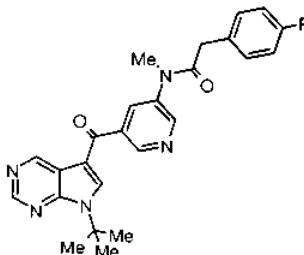
Ejemplo	Nombre	Datos
531	2-(4-Difluorometoxi-fenil)-N-{5-[7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,80$ min; m/z 482 $[M+H]^+$.
532	N-{5-[7-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-indazol-2-il-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,58$ min; m/z 456 $[M+H]^+$.
533	2-(1H-Benzimidazol-2-il)-N-{5-[7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,42$ min; m/z 456 $[M+H]^+$.
534	N-{5-[7-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,99$ min; m/z 500 $[M+H]^+$.
535	2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-{5-[7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,75$ min; m/z 452 $[M+H]^+$.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento descrito para d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 186**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
536	2-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-{5-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,92$ min; m/z 479 $[M+H]^+$.
537	2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-N-{5-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,79$ min; m/z 463 $[M+H]^+$.
538	2-(3-Ciclopropil-pirazol-1-il)-N-{5-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,89$ min; m/z 474 $[M+H]^+$.
539	2-(4-Fluoro-fenil)-N-{5-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 3,03$ min; m/z 462 $[M+H]^+$.

10

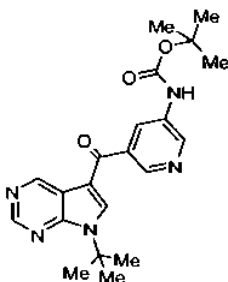
Ejemplo 540: N-[5-(7-*tert*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida



A una solución en agitación de N-[5-(7-*tert*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida (**Ejemplo 546**, 115 mg, 0,27 mmol) en THF anhidro (4,5 ml), se le añadió NaH (al 60 % en aceite de parafina, 10,7 mg, 0,27 mmol) a 0 °C en nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió MeI (0,017 ml, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó a través de TLC preparativa (eluyendo con metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 46 %, 55 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,79 (s, 9H), 3,28 (s, 3H), 3,58 (a, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,97 (a, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,50 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,08 min; m/z 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 541: Éster *tert*-butílico del ácido [5-(7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-carbámico

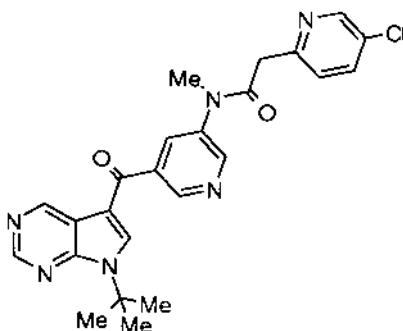


A una solución en agitación de (5-amino-piridin-3-il)-(7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 31**) (200 mg, 0,68 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió boc-anhídrido (0,155 ml, 0,68 mmol) y base de Hunig (0,24 ml, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol:DCM 2:98) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo claro en un rendimiento del 41 %, 110 mg. CLEM (sistema 10): T_r = 3,16 min; m/z 396 [M+H]⁺.

Ejemplo 542: Éster *tert*-butílico del ácido [5-(7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-metil-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 540** usando éster *tert*-butílico del ácido [5-(7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-carbámico (**Ejemplo 541**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 79 %, 90 mg. CLEM (sistema 10): T_r = 3,83 min; m/z 410 [M+H]⁺.

Ejemplo 543: N-[5-(7-*tert*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-cloro-piridin-2-il)-N-metil-acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-metilamino-piridin-3-il)-metanona (**Preparación 187**) y ácido (5-cloro-piridin-2-il)-acético (véase **Preparación 90**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 21 %, 25 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,78 (s, 9H), 3,32 (s, 3H), 3,77 (s a, 2H), 7,26 (a, 1H), 7,83 (a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,51 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,29 min; m/z 463,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 544: N-[5-(7-*terc*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-cloro-fenil)-N-metil- acetamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (7-*terc*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-metilamino-piridin-3-il)-metanona (**Preparación 187**) y ácido (4-clorofenil)-acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 45 %, 21 mg.

CLEM (sistema 10): T_r = 3,28 min; m/z 462 [M+H]⁺.

15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, partiendo de (5-aminopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 31**) y los ácidos apropiados.

Ejemplo	Nombre	Datos
545	N-[5-(7- <i>terc</i> -Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 3,18 min; m/z 448 [M+H] ⁺ .
546	N-[5-(7- <i>terc</i> -Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 3,08 min; m/z 432 [M+H] ⁺ .

20 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 partiendo de [2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-5-amino-piridin-3-il)-metanona (**Preparación 261**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
547	N-{5-[2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-cloro-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 2,85 min; m/z 494 [M+H] ⁺ . (Ácido: Prep. 90)
548	N-{5-[2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 2,77 min; m/z 478 [M+H] ⁺ . (Ácido Prep. 92)
549	N-{5-[2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 3,02 min; m/z 517 [M+H] ⁺ . (Ácido Prep. 85)
550	N-{5-[2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometil-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 2,93 min; m/z 518 [M+H] ⁺ . (Ácido Prep. 81)
551	N-{5-[2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 3,01 min; m/z 517 [M+H] ⁺ . (Ácido Prep. 85)
552	N-{5-[2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): T _r = 2,69 min; m/z 490 [M+H] ⁺ . (Ácido Prep. 83)

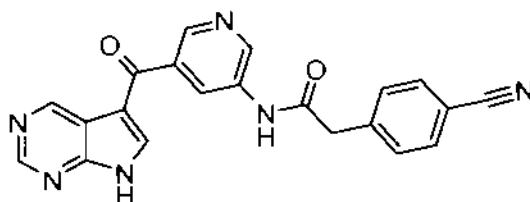
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 522** usando (5-amino-piridin-3-il)-7-[(S)-1-metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 49**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
553	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-indazol-2-il-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,67$ min; m/z 485 $[M+H]^+$.
554	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,52$ min; m/z 513 $[M+H]^+$.
555	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,07$ min; m/z 482 $[M+H]^+$. Prep. de acid.265)
556	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-metil-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 1,36$ min; m/z 460 $[M+H]^+$. Prep. de acid.274
557	N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-{4-[metil(metilsulfonil)amino]fenil}-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,19$ min; m/z 552 $[M+H]^+$. Prep. de acid.271
558	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 1,42$ min; m/z 485 $[M+H]^+$.
559	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(2-oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,18$ min; m/z 530 $[M+H]^+$
560	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,23$ min; m/z 498 $[M+H]^+$.
561	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-etoxi-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,64$ min; m/z 490 $[M+H]^+$ (el ácido puede prepararse a partir del bromuro apropiado usando el procedimiento del documento WO2011/114271)
562	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,40$ min; m/z 514 $[M+H]^+$.
563	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,39$ min; m/z 503 $[M+H]^+$. Prep. de ácido 85
564	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]piridin-3-il}-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 9) $T_r = 4,47$ min (12 min de ejecución); m/z 538 $[M+H]^+$.

- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ejemplos 73-87** usando (5-amino-piridin-3-il)-7-[(S)-1-metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 49**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
565	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-difluorometoxi-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,56$ min; m/z 511 $[M+H]^+$.
567	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,74$ min; m/z 529 $[M+H]^+$.
568	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(3,4-difluoro-fenil)-acetamida	CLEM (sistema 9): $T_r = 2,50$ min; m/z 481 $[M+H]^+$.
569	N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(5-cloro-pirimidin-2-il)acetamida	CLEM (sistema 10): $T_r = 2,35$ min; m/z 481 $[M+H]^+$ (el ácido puede prepararse por la oxidación del aldehído apropiado del documento WO04110453)

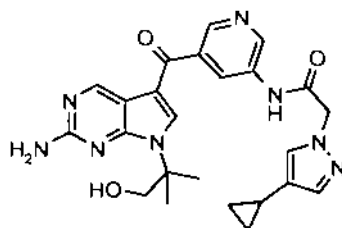
Ejemplo 570: 2-(4-Ciano-fenil)-N-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 343** usando 2-(4-ciano-fenil)-N-{5-[7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida (**Preparación 277**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 99 %.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,87 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,97 (m, 2H), 9,47 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 13,14 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,48$ min; m/z 383 $[M+H]^+$.
- 10 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, partiendo de (5-amino-piridin-3-il)-[7-(3-metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 222**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
571	N-{5-[7-(3-Metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,02$ min; m/z 496 $[M+H]^+$
572	N-{5-[7-(3-Metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,98$ min; m/z 496 $[M+H]^+$.
573	2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-N-{5-[7-(3-metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,01$ min; m/z 514 $[M+H]^+$.
574	N-{5-[7-(3-Metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-3-trifluorometil-benzamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,00$ min; m/z 482 $[M+H]^+$.
575	N-{5-[7-(3-Metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-3-trifluorometoxi-benzamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,05$ min; m/z 498 $[M+H]^+$

Ejemplo 576: N-{5-[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il}-2-(4-ciclopropil-pirazol-1-il)-acetamida

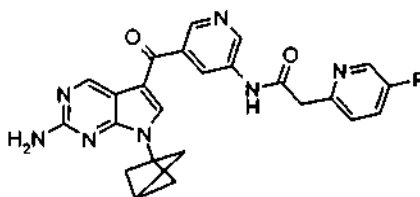


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando {2-amino-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-(5-amino-piridin-3-il)-metanona (**Preparación 49**) y ácido (4-ciclopropil-pirazol-1-il)-acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 72 %, 16,5 mg. CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,62$ min; m/z 475 $[M+H]^+$.

Ejemplo 577: N-[5-(2-Amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-ciclopropil-pirazol-1-il)-acetamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (2-Amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-amino-piridin-3-il)-metanona (véase **Preparación 65**) y ácido (4-ciclopropil-pirazol-1-il)-acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido en un rendimiento del 16 %, 12 mg. CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,80$ min; m/z 459 $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 578:** N-[5-(2-Amino-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-fluoropiridin-2-il)-acetamida



20 A una solución de (5-amino-piridin-3-il)-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 287**) (50 mg, 0,11 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido 5-fluoropiridin-2-il acético (27 mg, 0,17 mmol), TEA (0,08 ml, 0,56 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc, 0,20 ml, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó anteriormente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se añadió TFA (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a presión reducida, se purificó por TLC Preparativa (MeOH:DCM 5: 95) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 31 %, 16 mg.

25
30 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (s, 6H), 2,66 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 6,57 (s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,67 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,85$ min; m/z 458 $[M+H]^+$.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 578** partiendo de

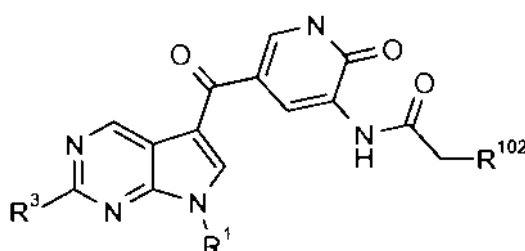
35 ((5-amino-piridin-3-il)-[7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 287**) y el ácido apropiado.

Ejemplo	Nombre	Datos
579	N-[5-(2-Amino-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(3-metanosulfonil-fenil)-acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,87$ min; m/z 517 $[M+H]^+$.
580	N-[5-(2-Amino-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetamida	CLEM (Sistema 10): $T_r = 2,92$ min; m/z 497 $[M+H]^+$.

(continuación)

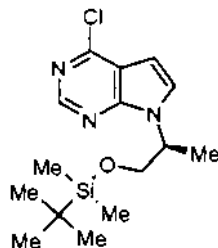
Ejemplo	Nombre	Datos
581	N-[5-(2-Amino-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-trifluorometil-1,2,3-triazol-1-il)-acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 2,89 min; m/z 498 [M+H] ⁺ . (Ácido: Prep. 81)
582	N-[5-(2-Amino-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(4-ciano-fenil)-acetamida	CLEM (Sistema 10): T _r = 2,94 min; m/z 464 [M+H] ⁺ .
583	N-[5-(2-Amino-7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-2-(5-cloro-piridin-2-il)-acetamida	CLEM (sistema 9): T _r = 6,28 min; m/z 474 [M+H] ⁺ . (Ácido Prep. 90)

Los Ejemplos 584-593 ilustran los compuestos de fórmula general:



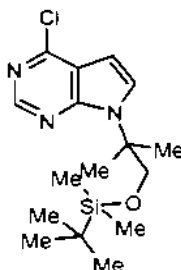
5 que están dentro de la fórmula general (I) en virtud del tautomerismo de la piridona.

Ejemplo	Nombre	Datos
584	2-(4-cianofenil)-N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)acetamida	CLEM T _r = 5,25 min; m/z 441 [M+H] ⁺
585	N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]acetamida	CLEM T _r = 4,04 min; m/z 516 [M+H] ⁺
586	2-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)-N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)acetamida	CLEM T _r = 3,39 min; m/z 447 [M+H] ⁺
587	2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)acetamida	CLEM T _r = 3,51 min; m/z 488 [M+H] ⁺
588	N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(quinolin-7-il)acetamida	CLEM T _r = 3,51 min; m/z 485 [M+H] ⁺
589	2-(4-clorofenil)-N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)acetamida	CLEM T _r = 3,82 min; m/z 450 [M+H] ⁺
590	2-(5-cloropiridin-2-il)-N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)acetamida	CLEM T _r = 3,22 min; m/z 451 [M+H] ⁺
591	N-(2-oxo-5-[[7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida	CLEM T _r = 3,31 min; m/z 475 [M+H] ⁺
592	N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-2-oxo-piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida	
593	N-[5-[[7-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-2-oxo-piridin-3-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	m/z 500, T _r 4,94

Preparación 1: 7-[(1S)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

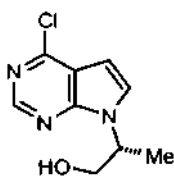
Se añadió (S)-2-*tert*-butildimetilsililoxi-1-metiletilamina (120 g, 636 mmol) a (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (52,8 g, 276 mmol) en etanol (500 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, después el residuo se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). El extracto orgánico se evaporó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de pentano:EtOAc 90:10 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo en un rendimiento del 67 %, 60,4 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,92 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,58 (d, 3H), 3,86 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,60 (s, 1H).

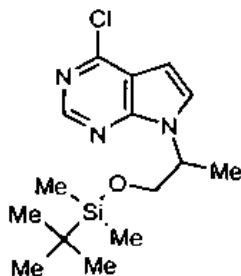
Preparación 2: 7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-4-cloro-7H-pirrolo(2,3-d]pirimidina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído y 1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 38 %, 377 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,00 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,97 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

Preparación 3: (2R)-2-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído and (R)-2-amino-1-propanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 100 %, 11,12 g. CLEM (sistema 2): T_r = 0,89 min; m/z 212 [M+H]⁺.

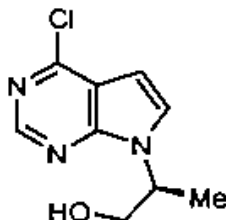
Preparación DL3: (R,S) 7-[2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído y 2-*tert*-butildimetilsililoxi-1-metiletilamina para proporcionar el compuesto del

título en forma de un aceite de color naranja en un rendimiento del 77 %, 4,08 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,90 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,58 (d, 3H), 3,84 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,42(d, 1H), 8,60(s, 1 H).

Preparación 4: (2S)-2-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol

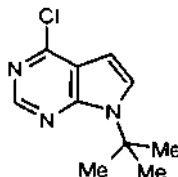


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído y (S)-2-amino-1-propanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema en un rendimiento del 98 %, 10,9 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,42 (d, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,59 (s, 1 H).

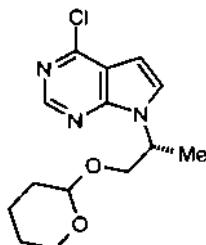
10 **Preparación 5:** 7-*terc*-Butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído y *terc*-butilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo en un rendimiento del 77 %, 1,61 g.

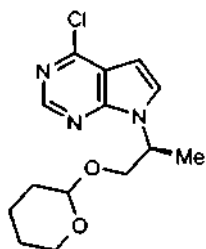
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,75 (s, 9H), 6,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,63 (s, 1H).

Preparación 6: 4-Cloro-7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



20 Se añadió 2,3-dihidropirano (25,0 ml, 270 mmol) a (2R)-2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol (11,00 g, 51,97 mmol) (véase **Preparación 3**) y tolueno-4-sulfonato de piridinio (3,92 g, 15,6 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EtOAc 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 100 %, 15,65 g. CLEM (sistema 2): T_r = 1,30 min; m/z 296 [M+H]⁺.

25 **Preparación 7:** 4-Cloro-7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

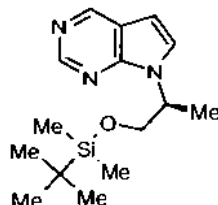


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 6** usando (2S)-2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol (véase **Preparación 4**) para proporcionar el compuesto del

título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 87 %, 11,5 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43-1,71 (m, 9H), 3,42 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).

Preparación 8: 7-[(1S)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



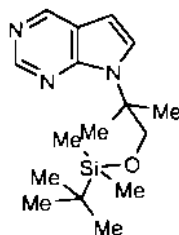
5

Se añadió paladio (al 10 % sobre carbono, 18 g) a 7-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (182 g, 558 mmol) (véase **Preparación 1**) en etanol (900 ml) y solución de amoníaco concentrado (100 ml) y se hidrogenó (0,41 MPa (60 psi), 20 °C) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de ArboceTM y el filtrado se evaporó al vacío. Se añadió éter dietílico (300 ml) al residuo y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja en un rendimiento del 94 %, 162,7 g.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,90 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,58 (d, 3H), 3,86 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

Preparación 9: 7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



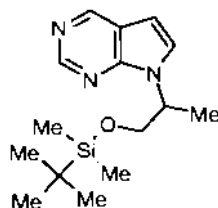
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 2**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 97 %, 327 mg.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,01 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 2,02 (s, 6H), 4,30 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 9,13(s, 1H), 9,21 (s, 1H).

Preparación 10: (R,S)7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

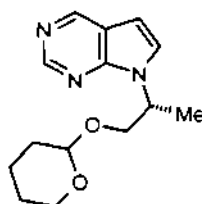


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando (R,S) 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación DL3**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo en un rendimiento del 78 %, 1,12 g.

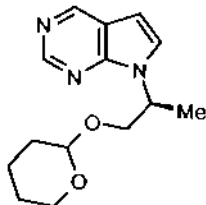
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,01 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,69 (d, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Preparación 11: 7-[(1R)-1-Metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 4-cloro-7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 6**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 100 %, 13,78 g. CLEM (sistema 2): $T_r = 0,73$ min; m/z 262 $[M+H]^+$.

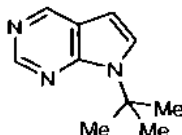
5 **Preparación 12:** 7-[(1S)-1-Metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 4-cloro-7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 7**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 90 %, 9,18 g.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,69 (m, 9H), 3,42 (m, 1 H), 3,57 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).

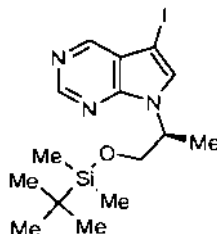
Preparación 13: 7-*tert*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 7-*tert*-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 5**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo en un rendimiento del 94 %, 1,27 g.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,75 (s, 9H), 6,57 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,78 (s, 1H), 8,98 (s, 1 H).

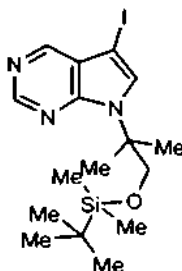
Preparación 14: 7-[(1S)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



20 Se añadió N-yodosuccinimida (124 g, 553 mmol) a 7-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (153,4 g, 526 mmol) (véase **Preparación 8**) en acetonitrilo (700 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añadió tiosulfato sódico acuoso saturado (700 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (800 ml), después el extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de pentano:EtOAc 90:10 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 66 %, 145 g.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,90 (d, 6H) 0,80 (s, 9H) 1,58 (d, 3H) 3,84 (m, 2H) 5,07 (m, 1H) 7,48 (s, 1H) 8,73 (s, 1H) 8,86 (s, 1H).

Preparación 15: 7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

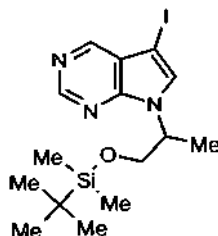


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 9**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 59 %, 270 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,01 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 4,20 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

5

Preparación 16: (R,S)-7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

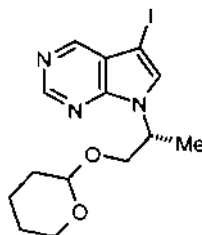


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando (R,S)-7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 10**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo en un rendimiento del 74 %, 1,18 g.

10

CLEM (sistema 1): T_r = 4,03 min; m/z 418 [M+H]⁺.

Preparación 17: 5-Yodo-7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

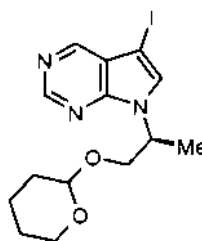


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 11**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 34 %, 7,50 g.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43-1,74 (m, 9H), 3,42 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

Preparación 18: 5-Yodo-7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



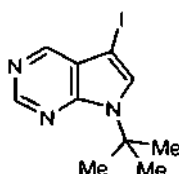
20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 12**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 71 %, 9,68 g.

25

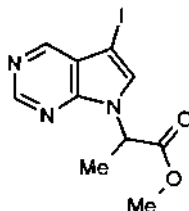
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44-1,65 (m, 9H), 3,45 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).

Preparación 19: 7-*tert*-Butil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



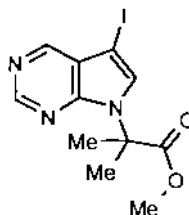
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-*terc*-butil-7H- pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (véase **Preparación 13**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 71 %, 1,55 g.
CLEM (sistema 1): $T_r = 3,12$ min; m/z 302 $[M+H]^+$.

5 **Preparación 20:** (R,S) 2-(5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de metilo



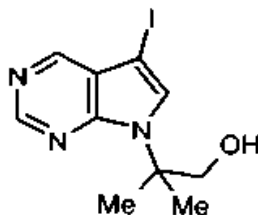
10 Se añadió metil-2-bromopropionato (6,83 ml, 61,2 mmol) a una mezcla de 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (15,0 g, 61,0 mmol) y carbonato de cesio (35,9 g, 110,0 mmol) en DMF (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con éter dietílico (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 83 %, 16,87 g.
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,82 (d, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,72 (c, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).

Preparación 21: 2-(5-Yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo

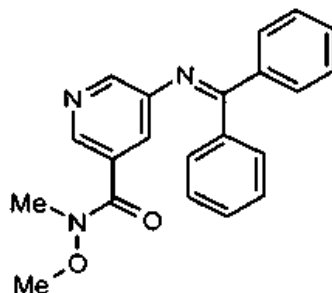


15 Se añadió *t*-butóxido potásico (71,3 ml, 71,3 mmol, 1,0 M en THF) a (R,S)-2-(5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de metilo (16,9 g, 50,9 mmol) (véase **Preparación 20**) y yodometano (4,44 ml, 71,3 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadieron agua (20 ml) y HCl acuoso (0,3 ml, 2 M). Se retiró el THF por evaporación al vacío, después el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El sólido en bruto se purificó por
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (80:20, pentano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 51 %, 8,92 g.
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,93 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 7,43 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Preparación 22: 2-(5-Yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-1-ol

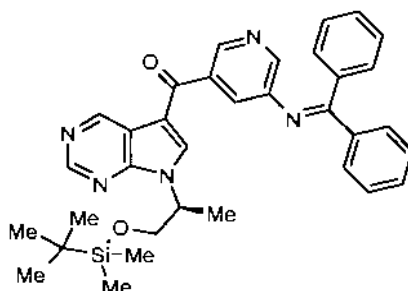


25 Se añadió borohidruro de litio (32,3 ml, 64,6 mmol, 2,0 M en THF) a 2-(5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo (8,92 g, 25,9 mmol) (véase **Preparación 21**) en etanol (70 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después se añadió agua (70 ml). La mezcla se evaporó al vacío, después el residuo se repartió entre DCM (250 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM:MeOH (90:10, 2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para proporcionar el
30 compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 100 %, 8,20 g.
RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,65 (s, 6H), 3,16 (d, 2H), 7,77 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

Preparación 23: 5-[(Difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida

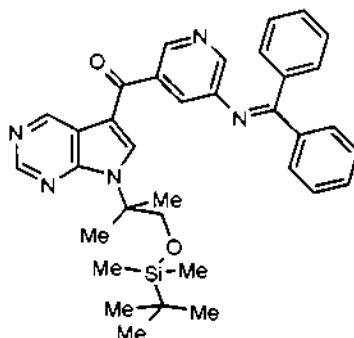
Se añadió benzofenona imina (205 ml, 1,22 mol) a 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida (250 g, 1,02 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (28,0 g, 31,0 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (34,7 g, 82,0 mmol) y tribásico fosfato potásico recién molido (541 g, 2,55 mol) en 1,2-dimetoxietano (2500 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de ArboceTM y el lecho se lavó con EtOAc (500 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EtOAc 70:30 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color naranja en un rendimiento del 51 %, 180,0 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 3,19 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

Preparación 24: {7-[(1S)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenil-metileno)amino]piridin-3-il}metanona

Se añadió cloruro de isopropil magnesio (68,8 ml, 138 mmol, 2,0 M en THF) a 7-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (52,2 g, 125 mmol) (véase **Preparación 14**) en THF (400 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota una solución de 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (47,5 g, 138 mmol) (véase **Preparación 23**) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso al 10 % (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:pentano 10:90 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora en un rendimiento del 88 %, 63,2 g.

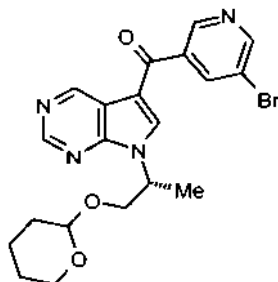
T_r = 7,94 min; m/z 576 [M+H]⁺.

Preparación 25: [7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenil-metileno)amino]piridin-3-il}metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 24** usando 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 15**) y 5-[[difenil-metileno]amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (véase **Preparación 23**) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora en un rendimiento del 56 %, 1,49 g.

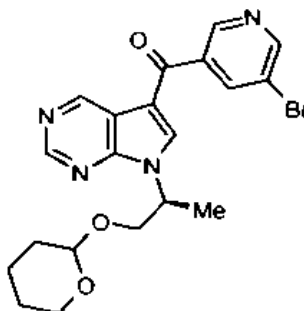
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,21 (s, 6H), 0,67 (s, 9H), 1,80 (s, 6H), 4,10 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Preparación 26: (5-Bromopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



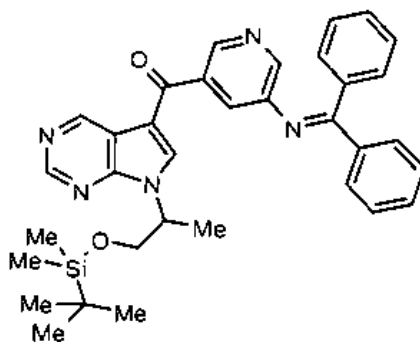
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 24** usando 5-yodo-7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 17**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 66 %, 215 mg.
CLEM (sistema 2): T_r = 1,27 min; m/z 447 [M+H]⁺.

- 15 **Preparación 27:** (5-Bromopiridin-3-il){7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 24** usando 5-yodo-7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 18**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 32 %, 181 mg.
CLEM (sistema 2): T_r = 1,27 min; m/z 447 [M+H]⁺.

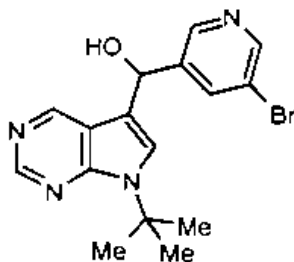
Preparación 28: (R,S) {7-[2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}{5-[[difenil-metileno]amino]piridin-3-il}metanona



- 25 Se añadió ⁿbutillitio (0,57 ml, 1,31 mmol, 2,3 M en hexanos) a (R,S)-7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 1,19 mmol) (véase **Preparación 16**) en éter seco (20 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota

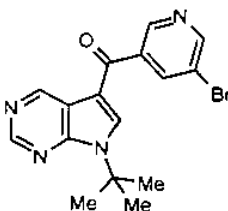
- 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (372 mg, 1,07 mmol) (véase **Preparación 23**) en éter seco (25 ml) a la misma temperatura. Después de 15 minutos la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y se purificó *por* cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 70: 30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 19 %, 134 mg.
CLEM (Sistema 4): $T_r = 4,53$ min; m/z 576 $[M+H]^+$.

Preparación 29: (R,S) (5-Bromopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanol



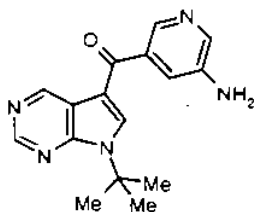
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 7-*terc*-butil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 19**) y 5-bromo-piridin-3-carbaldehído para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 37 %, 486 mg.
CLEM (Sistema 4): $T_r = 2,94$ min; m/z 362 $[M+H]^+$.

Preparación 30: (5-Bromopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona



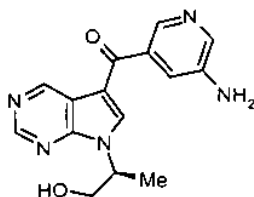
- 15 Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (909 mg, 3,25 mmol) a (R,S)-(5-bromopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanol (405 mg, 1,34 mmol) (véase **Preparación 29**) en acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 95 %, 554 mg.
CLEM (sistema 4): $T_r = 3,28$ min; m/z 360 $[M+H]^+$.

20 **Preparación 31:** (5-aminopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona



- 25 Se añadió pentahidrato de sulfato de cobre (55 mg, 0,24 mmol) a (5-bromopiridin-3-il)(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (292 mg, 0,81 mmol) (véase **Preparación 30**) y solución de amoníaco concentrado (20 ml). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 140 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se agitó en ácido clorhídrico acuoso (10 ml, 2M) a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se basificó a pH 9 usando carbonato sódico acuoso saturado, después se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 49 %, 240 mg.
30 CLEM (Sistema 4): $T_r = 2,68$ min; m/z 296 $[M+H]^+$.

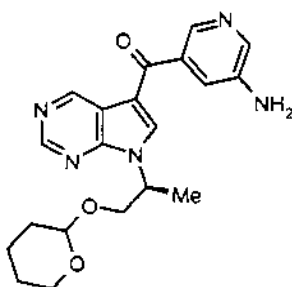
Preparación 32: (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 31** usando (5-bromopiridin-3-il){7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 27**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 10 %, 134 mg.

CLEM (sistema 2): $T_r = 0,59$ min; m/z 298 $[M+H]^+$.

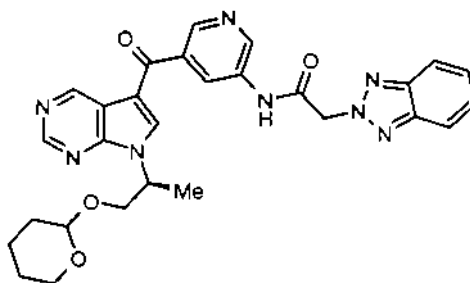
Preparación 33: (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



Se añadió benzofenona imina (0,40 ml, 2,4 mmol) a (5-bromopiridin-3-il){7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (891 mg, 2,0 mmol) (véase **Preparación 27**), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (55 mg, 0,06 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (68 mg, 0,16 mmol) y tribásico de fosfato potásico recién molido (1,06 g, 5,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de Arbocel™ y el lecho se lavó con DCM (5 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el material en bruto se disolvió en THF (10 ml). Se añadió ácido cítrico acuoso (5 ml, 2 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (40 ml), después se añadió hidróxido sódico para basificar la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:MeOH 100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 70 %, 506 mg.

CLEM (sistema 1): $T_r = 3,27$ min; m/z 382 $[M+H]^+$.

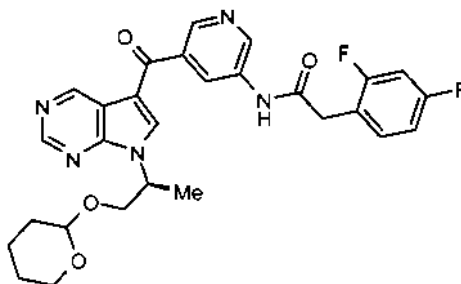
Preparación 34: 2-(2H-Benzotriazol-2-il)-N-[5-({7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 33**) y ácido benzotriazol-2-il-acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 72 %, 70 mg.

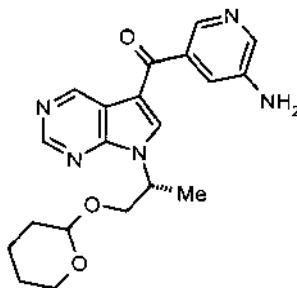
CLEM (sistema 5): $T_r = 2,98$ min, m/z 541 $[M+H]^+$.

Preparación 35: 2-(2,4-Difluorofenil)-N-[5-((7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil)piridin-3-il]acetamida



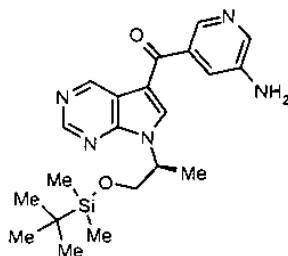
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 33**) y ácido 2,5-difluorofenilacético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 75 %, 75 mg.
CLEM (sistema 5): $T_r = 3,08$ min, m/z 536 $[M+H]^+$.

10 **Preparación 36:** (5-aminopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



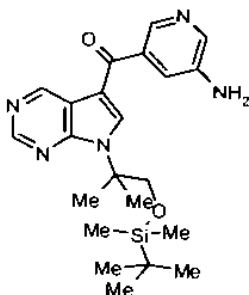
15 Se añadió óxido de cobre (I) (9,2 mg, 0,06 mmol) a (5-bromopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (285 mg, 0,64 mmol) (véase **Preparación 26**) y solución de amoníaco concentrado (2 ml) en 1-metil-2-pirrolidiona (0,5 ml). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C durante 17 horas. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción y después se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:MeOH:cNH₃ 100:0:0 a 95:5:0,5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un
20 rendimiento del 70 %, 171 mg.
CLEM (sistema 2): $T_r = 0,78$ min; m/z 382 $[M+H]^+$.

Preparación 37: (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



25 Se añadió ácido cítrico acuoso (120 ml, 2,0 M) a {7-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona (63,2 g, 110 mmol) (véase **Preparación 24**) en THF (274 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se basificó usando hidróxido sódico (28 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml), después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para proporcionar el
30 compuesto del título en forma de un semisólido con rendimiento cuantitativo, 45,2 g.
CLEM (sistema 2): $T_r = 1,16$ min; m/z 412 $[M+H]^+$.

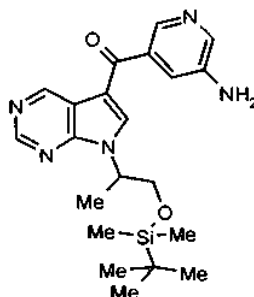
Preparación 38: (5-aminopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il] metanona



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando [7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona (véase **Preparación 25**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 81 %, 872 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,22 (s, 6H), 0,63 (s, 9H), 1,66 (s, 6H), 4,12 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 8,08 (s, 1 H), 8,14-8,17 (m, 2H), 8,97 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

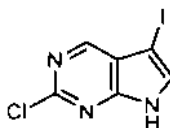
10 **Preparación 39:** (R,S) (5-aminopiridin-3-il){7-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il] metanona



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando (R,S) {7-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona (véase **Preparación 28**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 89 %, 86 mg.

CLEM (Sistema 4): T_r =1,37 min; m/z 412 [M+H]⁺.

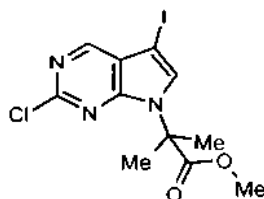
Preparación 40: 2-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



20 Se añadió N-yodosuccinimida (742 g, 3,30 mol) a 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (482,5 g, 3,14 mol) en acetonitrilo (2500 ml) a 12 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió metabisulfito sódico (650 g en 4500 ml de agua). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja en un rendimiento del 82 %, 716,2 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 7,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

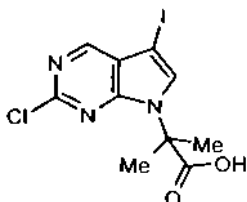
25 **Preparación 41:** 2-(2-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo



Se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (663 ml, 5,13 mmol) a 2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (358,1 g, 1,28 mol) (véase **Preparación 40**), yoduro potásico (21,3 g, 128 mmol) y carbonato de cesio (1670 g,

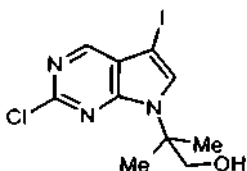
5,13 mol) en DMF (7162 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (7000 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (500 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis en un rendimiento del 92 %, 445,8 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 7,39 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H).

5 **Preparación 42:** Ácido 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoico



10 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (4,08 g, 97,5 mmol) a 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo (18,5 g, 48,7 mmol) (véase **Preparación 41**) en THF (185 ml) y agua (45 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, después el volumen de la mezcla de reacción se redujo a un tercio por evaporación al vacío. El residuo acuoso se acidificó usando HCl acuoso (2,0 M), después se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). La fase orgánica se evaporó al vacío y el material en bruto se trituró con hexano (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 90 %, 16,0 g. CLEM (sistema 5) T_r = 2,24 min; m/z366 [M+H]⁺.

Preparación 43: 2-(2-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-1-ol



15 Ruta a
Se añadió cloroformiato de isobutilo (6,6 ml, 50,02 mmol) a ácido 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoico (16,6 g, 45,48 mmol) (véase **Preparación 42**) y trietilamina (12,64 ml, 90,9 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se filtró a través de un lecho corto de Celite™. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (8,6 g, 227,6 mmol) en agua (300 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), después el extracto orgánico se lavó con salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La solución se evaporó al vacío y el residuo se trituró con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 63 %, 10,0 g.

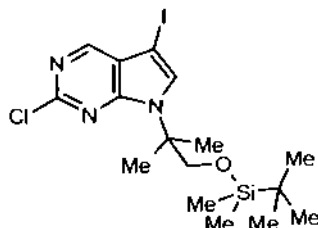
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,64 (s, 6H), 3,85 (d, 2H), 4,99 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ruta b

30 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (300 ml, 300 mmol, 1 M en THF) a 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo (51,8 g, 136 mmol) (véase **Preparación 41**) en THF (150 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos, después se añadieron metanol (27,9 ml) y HCl acuoso (20 ml, 2M). Se añadieron agua (100 ml), HCl acuoso (280 ml, 2 M) y EtOAc (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (150 ml) y *tert*-butilmetil éter (150 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 56 %, 26,8 g.

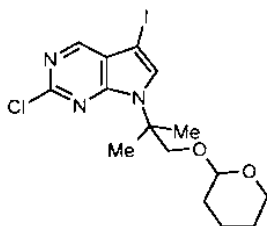
CLEM (Sistema 1) T_r = 4,88 min; m/z 352 [M+H]⁺.

35 **Preparación 44:** 7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



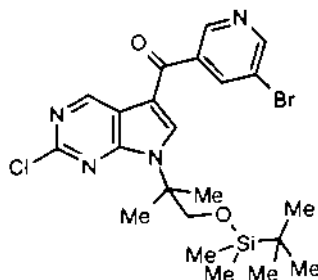
Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (78,8 g, 518 mmol) a 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-1-ol (140 g, 398 mmol) (véase **Preparación 43**) e imidazol (67,8 g, 996 mmol) en DMF (996 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (1500 ml) y se extrajo con heptano:EtOAc (1:1, 1500 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2 x 900 ml) después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo en un rendimiento del 96 %, 178,2 g. CLEM (Sistema 1) $T_r = 8,32$ min; m/z 466 $[M+H]^+$.

Preparación 45: 2-Cloro-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



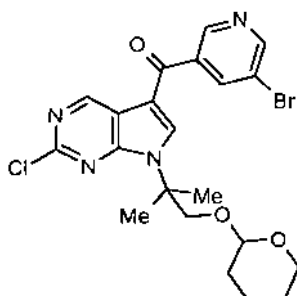
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 6** usando 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-1-ol (véase **Preparación 43**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 74 %, 7,3 g. CLEM (sistema 5) $T_r = 4,01$ min; m/z 436 $[M+H]^+$.

Preparación 46: (5-Bromopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona



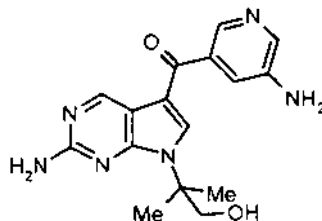
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 44**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 42 %, 1,40 g. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : -0,18 (s, 6 H), 0,63 (s, 9 H), 1,72 (s, 6H), 4,09 (s, 2H), 8,24 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

Preparación 47: (5-Bromopiridin-3-il){2-cloro-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 2-cloro-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 45**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 41 %, 3,0 g. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,42-1,62 (m, 6H), 1,83 (s, 6H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Preparación 48: [2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona



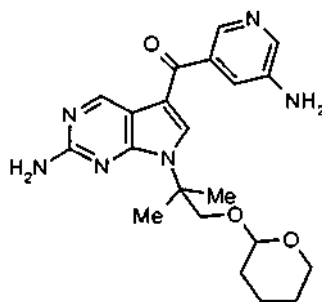
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 36** usando (5-bromopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (véase **Preparación 46**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 48 %, 300 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,64 (s, 6H), 3,90 (d, 2H), 5,07 (t, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,93 (s, 1H).

También se aisló [7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-aminopiridin-3-il}metanona (**Preparación 48a**) de la mezcla de reacción.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: -0,18 (s, 6H), 0,66 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 4,05 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,51 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

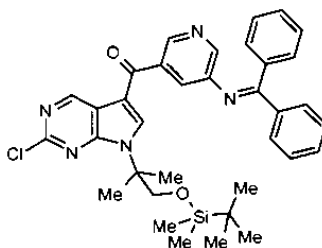
Preparación 49: {2-Amino-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}(5-aminopiridin-3-il)metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 36** usando (5-bromopiridin-3-il){2-cloro-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona (véase **Preparación 47**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 52 %, 1,3 g.

CLEM (sistema 5) T_r = 2,72 min; m/z 411 [M+H]⁺.

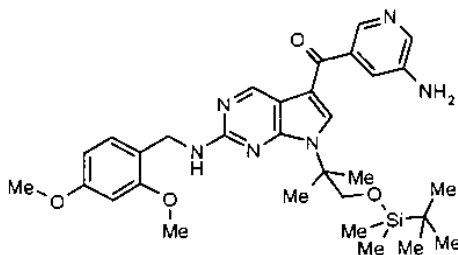
Preparación 50: [7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona



Se añadió cloruro de isopropil magnesio (105 ml, 210 mmol, 2,0 M en THF) a 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (89,0 g, 190 mmol) (véase **Preparación 44**) en THF (450 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota una solución de 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (72,6 g, 210 mmol) (véase **Preparación 23**) en THF (200 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso al 10 % (500 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EtOAc 100:0 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora en un rendimiento del 66 %, 78,9 g.

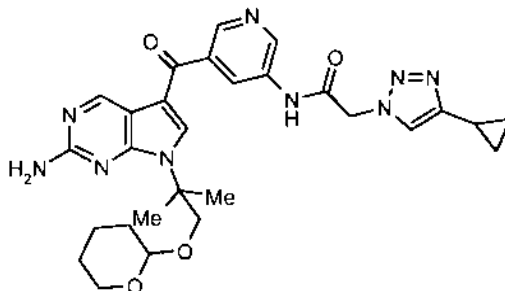
CLEM (Sistema 1) T_r = 8,60 min; m/z 624 [M+H]⁺.

Preparación 51: (5-aminopiridin-3-il){7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona



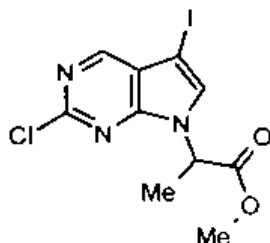
- 5 Se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (99,4 g, 594 mmol) a [7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona (53,0 g, 85 mmol) (véase **Preparación 50**) y 4-dimetilaminopiridina (2,07 g, 17,0 mmol) en 1,4-dioxano (170 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío.
- 10 El residuo en bruto se disolvió en THF (200 ml) y se añadió ácido cítrico acuoso (200 ml, 2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se diluyó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml) y el extracto orgánico se lavó con carbonato potásico acuoso (300 ml, 2 M). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (gradiente de pentano: EtOAc 100:0 a 0:100, seguido de EtOAc:MeOH 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 78 %, 39,0 g.
- 15 CLEM (Sistema 1) $T_r = 5,97$ min; m/z 591 $[M+H]^+$.

Preparación 52: N-[5-((2-Amino-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil)piridin-3-il]-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida



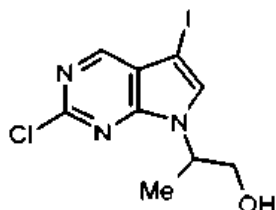
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando {2-amino-7-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}(5-aminopiridin-3-il)metanona (véase **Preparación 49**) y ácido (4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético (véase **Preparación 83**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 86 %, 70 mg.
- CLEM (sistema 5): $T_r = 2,87$ min; m/z 560 $[M+H]^+$.

25 **Preparación 53:** (R,S) 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propanoato de metilo



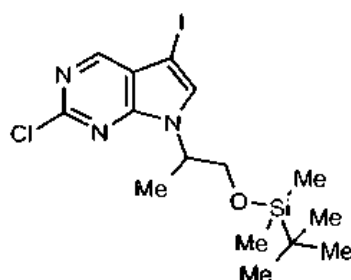
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 20** usando 2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 40**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 62 %, 18,0 g.
- 30 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,77 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,67 (c, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Preparación 54: (R,S) 2-(2-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol



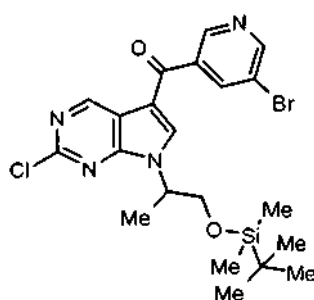
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 22** usando (R,S) 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propanoato de metilo (véase **Preparación 53**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 75 %, 11,0 g.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,40 (d, 3H), 3,62-3,74 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Preparación 55: 7-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



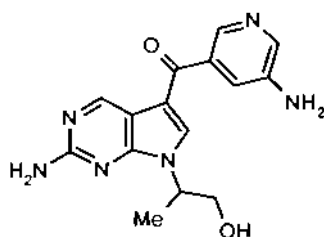
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 44** usando 2-(2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol (véase **Preparación 54**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 89 %, 12,50 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,09 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,53 (d, 3H), 3,80 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). Los enantiómeros se separaron usando a Chiralpak IC 20 x 250 mm, 98:2:0,1 heptano:IPA:dietilamina (caudal - 18,0 ml/minuto).
15 Enantiómero 1 rendimiento 5,2 g, 99 % e.e. (primer pico eluyendo a 7,10 min)
Enantiómero 2 rendimiento 5,0 g, 99 % e.e. (segundo pico eluyendo a 7,64 min)

Preparación 56: (5-Bromopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (*enantiómero 1*)



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 55**, enantiómero 1) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 30 %, 1,0 g.
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: -0,14 (s, 6H), 0,61 (s, 9H), 1,52 (d, 3H), 3,91-3,96 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

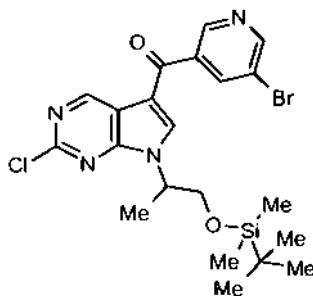
Preparación 57: [2-Amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (*enantiómero 1*)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 36** usando (5-bromopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (véase **Preparación 56**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 51 %, 450 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,41 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 2H), 8,91 (s, 1H); CLEM (sistema 5) T_r = 1,72 min; m/z 313 [M+H]⁺.

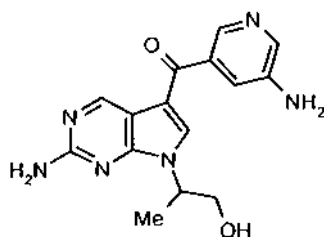
Preparación 58: (5-Bromopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (*enantiómero 2*)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 55**, *enantiómero 2*) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 30 %, 1,4 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: -0,14 (s, 6H), 0,61 (s, 9H), 1,52 (d, 3H), 3,91-3,96 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 8,37 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

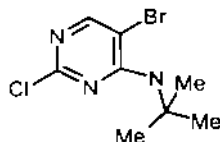
Preparación 59: [2-Amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il](5-aminopiridin-3-il)metanona (*enantiómero 2*)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 36** usando (5-bromopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (véase **Preparación 58**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 51 %, 450 mg.

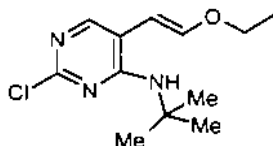
CLEM (sistema 5) T_r = 1,70 min; m/z 313 [M+H]⁺.

Preparación 60: 5-Bromo-N-*tert*-butil-2-cloropirimidin-4-amina



Se añadió *tert*-butilamina (5,28 g, 72 mmol) a 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (15 g, 66 mmol) y trietilamina (19,9 g, 197 mmol) en acetonitrilo (450 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo en bruto se repartió entre EtOAc (450 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (400 ml) después se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 88:12) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 52 %, 8,8 g. CLEM (sistema 5): $T_r = 3,46$ min; m/z 265 $[M+H]^+$.

Preparación 61: *N-tert*-Butil-2-cloro-5-[(*E*)-2-etoxivinil]pirimidin-4-amina



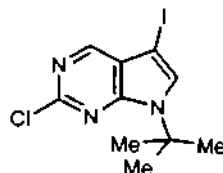
- 10 Se añadió gota a gota catecol borano (7,8 g, 65,4 mmol) en THF (50 ml) a una solución de etoxiacetileno al 40 % en hexano (12,8 ml, 72,5 mmol) en nitrógeno a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de 5-bromo-*N-tert*-butil-2-cloropirimidin-4-amina (10 g, 37,8 mmol) (véase **Preparación 60**) en THF (50 ml). La solución se desgasificó con argón durante aproximadamente 25 minutos seguido de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (1,3 g, 1,13 mmol) e hidróxido sódico en polvo (4,53 g, 113 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite™. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:EtOAc 93:7 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 55 %, 5,3 g.
- 15
- 20 CLEM (sistema 5): $T_r = 3,65$ min; m/z 256 $[M+H]^+$.

Preparación 62: 7-*tert*-Butil-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



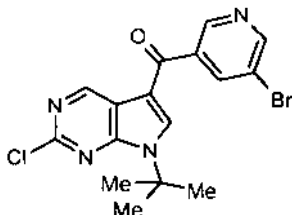
- Se añadió HCl concentrado (25 ml) a *N-tert*-butil-2-cloro-5-[(*E*)-2-etoxivinil]pirimidin-4-amina (5,3 g, 20,72 mmol) (véase **Preparación 61**) en isopropanol (210 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (200 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:EtOAc 93:7 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 85 %, 3,7 g. CLEM (sistema 5): $T_r = 3,42$ min; m/z 210 $[M+H]^+$.
- 25

30 **Preparación 63:** 7-*tert*-Butil-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



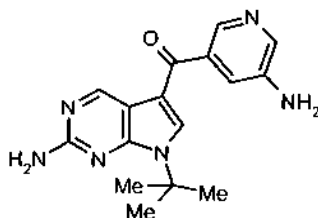
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-*tert*-butil-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (véase **Preparación 62**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 87 %, 4,7 g. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,55 (s, 9H), 7,39 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H).
- 35

Preparación 64: (5-Bromopiridin-3-il)(7-*tert*-butil-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona



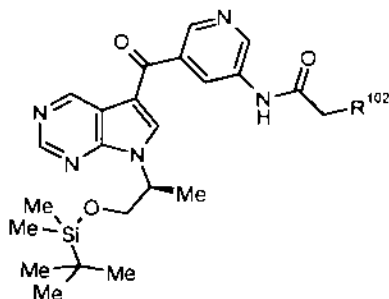
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 7-*tert*-butil-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (véase **Preparación 63**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 36 %, 2,1 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,82 (s, 9H), 7,78 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 9,44 (s, 1H).

Preparación 65: (2-Amino-7-*tert*-butil-7H-pirrolo[2,3-f]pirimidin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona

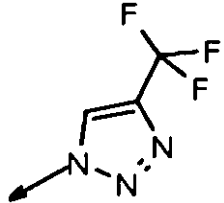
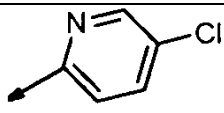


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 36** usando (5-bromopiridin-3-il)(7-*tert*-butil-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (véase **Preparación 64**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 55 %, 870 mg.
CLEM (sistema 5): T_r = 2,42 min; m/z 311 [M+H]⁺.

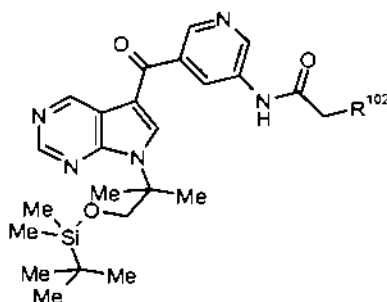
- 15 Las preparaciones 66 a 70 se prepararon de acuerdo con Ejemplo 1, partiendo de (5-aminopiridin-3-il){7-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (véase **Preparación 37**) y los ácidos apropiados de fórmula:

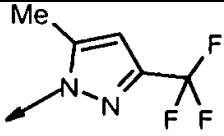
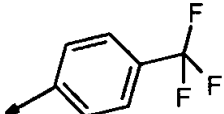
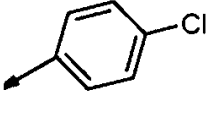
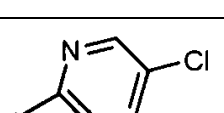
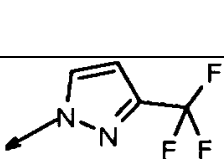


Preparación	R ¹⁰²	Datos
66		CLEM(sistema 4): T _r = 3,73 min, m/z 602 [M+H] ⁺
67		CLEM(sistema 4): T _r = 3,87 min, m/z 563 [M+H] ⁺
68		CLEM(sistema 4): T _r = 1,71 min, m/z 588 [M+H] ⁺

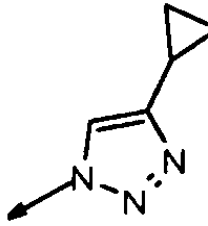
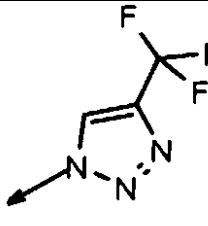
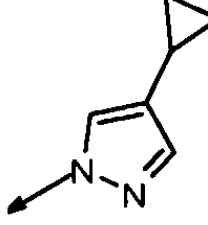
Preparación	R ¹⁰²	Datos
69		CLEM (sistema 4): T _r = 3,51 min, m/z 589 [M+H] ⁺
70		CLEM(sistema 4): T _r = 3,55 min, m/z 565 [M+H] ⁺

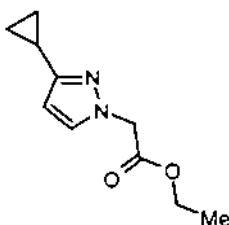
Las preparaciones 71 a se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, partiendo de (5-aminopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (véase Preparación 38) y los ácidos apropiados de fórmula:



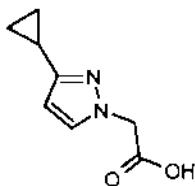
Preparación	R ¹⁰²	Datos
71		CLEM(sistema 4): T _r = 3,88 min; m/z 616 [M+H] ⁺
72		CLEM (sistema 4): T _r = 4,09 min; m/z 612 [M+H] ⁺
73		CLEM(sistema 4): T _r = 4,07 min; m/z 578 [M+H] ⁺
74		CLEM(sistema 4): T _r = 3,81 min; m/z 579 [M+H] ⁺
75		CLEM(sistema 4): T _r = 3,79 min; m/z 602 [M+H] ⁺

(continuación)

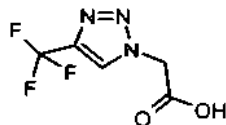
Preparación	R ¹⁰²	Datos
76		CLEM(sistema 4): T _r = 3,58 min; m/z 575 [M+H] ⁺
77		CLEM(sistema 4): T _r = 3,74 min; m/z 603 [M+H] ⁺
78		CLEM (sistema 4): T _r = 3,78 min; m/z 573 [M+H] ⁺

Preparación 79: (3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il) acetato de etilo

- 5 Se añadió carbonato potásico (7,67 g, 55,56 mmol) a 3-ciclopropil-1H-pirazol (2,0 g, 18,52 mmol) en DMF seca (20 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió bromoacetato de etilo (2,06 ml, 18,52 mmol), la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso (1,0 M), se extrajo con éter (40 ml) y el extracto orgánico se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, después se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 88:12) para
- 10 proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 42 %, 1,50 g. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 0,59 (d, 2H), 0,83 (d, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,83 (m, 1H), 4,13 (c, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,94 (d, 1H), 7,54 (d, 1H).

Preparación 80: Ácido (3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético

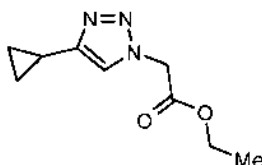
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 42** usando (3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (véase **Preparación 79**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 83 %, 4,06 g. CLEM(sistema 4): T_r = 1,16 min; m/z 167 [M+H]⁺.

Preparación 81: Ácido [4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acético

Se añadió trifluorometil acetileno (22,0 g, 0,234 mol) en THF (210 ml) a ascorbato sódico (2,77 g, 14,0 mmol), azidoacetato de etilo (27,1 g, 0,210 mol) y sulfato de cobre (4,76 ml, 0,3 M en agua) en agua (105 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 240 horas, después se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después se evaporó al vacío.

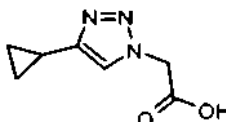
Se añadió hidróxido sódico (7,32 g, 0,183 mol) en agua (30 ml) al residuo (32,7 g, 0,146 mol) en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El metanol se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml). Se añadió hidrogenosulfato potásico (26,6 g, 0,195 mol) en agua (70 ml). La solución se evaporó al vacío y el sólido en bruto se purificó por cristalización usando agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 75 %, 25,8 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,40 (s, 2H), 8,85 (s, 1 H), 13,50 (s a, 1 H).

Preparación 82: (4-Ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo

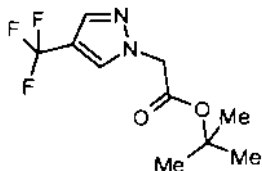
Se agitaron ciclopropilacetileno (15 g, 0,116 mol), azidoacetato de etilo (11,5 g, 0,174 mol), trietilamina (0,32 ml, 2,33 mmol) y yoduro de cobre (442 mg, 2,33 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: Hexano 40: 60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro en un rendimiento del 95 %, 21,6 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 0,68 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,95 (m, 1H), 4,17 (c, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,81 (s, 1H).

Preparación 83: Ácido (4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético

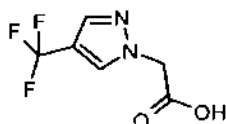
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 42** usando (4-ciclo-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (véase **Preparación 82**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 63 %, 13,0 g.

CLEM (sistema 4): T_r = 1,86 min; m/z 186[M+H]⁺.

Preparación 84: [4-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 79** usando 4-(trifluorometil)-1H-pirazol y bromoacetato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 24 %, 1,32 g.

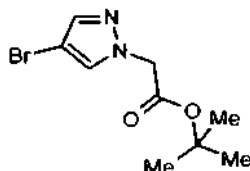
CLEM(sistema 4): T_r t3,64 min; m/z 251 [M+H]⁺.

Preparación 85: Ácido [4-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a [4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de *tert*-butilo (1,3 g, 5,2 mmol) (véase **Preparación 84**) en DCM seco (10 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a 25 °C. Después, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por trituración con éter dietílico:pentano (1:9, 2 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 79 %, 800 mg.

5 CLEM(sistema 4): $T_r = 1,39$ min; m/z 193 $[M+H]^+$.

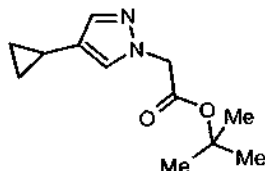
Preparación 86: [4-Bromo-1H-pirazol-1-il]acetato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 79** usando 4-bromo-1H-pirazol y bromoacetato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 34 %, 48,0 g.

10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,42 (s, 9H), 4,70 (s, 2H), 7,40 (s, 2H).

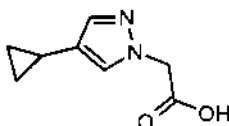
Preparación 87: (4-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo



Se añadió acetato de paladio (215 mg, 0,957 mmol) a [4-bromo-1H-pirazol-1-il]acetato de *tert*-butilo (5 g, 19,14 mmol) (véase **Preparación 86**), ácido ciclopropil borónico (8,22 g, 95,74 mmol), fosfato potásico (8,12 g, 38,29 mmol) y triciclohexilfosfina (537 mg, 1,91 mmol) en tolueno:agua (60 ml:15 ml). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos, después se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™, el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:hexano 15:85) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 21 %, 1,3 g.

15 20 CLEM (Sistema 4): $T_r = 3,17$ min; m/z 223 $[M+H]^+$.

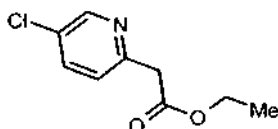
Preparación 88: Ácido (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 85** usando (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (véase **Preparación 87**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 75 %, 1,0 g.

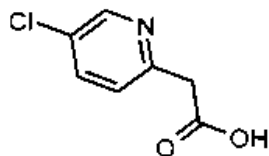
25 CLEM (sistema 4): $T_r = 1,13$ min; m/z 165 $[M+H]^+$.

Preparación 89: (5-Cloropiridin-2-il)acetato de etilo

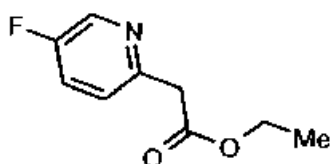


Se añadió carbonato de cesio (71 g, 218 mmol) a 2-bromo-5-cloropiridina (14 g, 73 mmol) y malonato de dietilo (22 ml, 145 mmol) en 1,4-dioxano seco (280 ml) y la solución se desgasificó con argón durante 30 minutos. después, se añadieron óxido de cobre (I) (2,8 g, 14,55 mmol) y ácido picolínico (3,6 g, 29 mmol) y la mezcla se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano 92:8) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 54 %, 8,0 g.

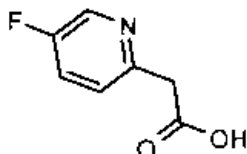
30 35 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,17 (t, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,08 (c, 2H), 7,42 (d, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 8,54 (d, 1H).

Preparación 90: Ácido (5-cloropiridin-2-il)acético

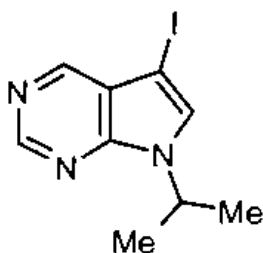
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 42** usando (5-cloropiridin-2-il)acetato de etilo (véase **Preparación 89**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 51 %, 3,5 g.
CLEM (sistema 4): $T_r = 1,00$ min; m/z 172 $[M+H]^+$.

Preparación 91: (5-Fluoropiridin-2-il)acetato de etilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 89** usando 2-bromo-5-fluoropiridina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 20 %, 5 g.
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,17 (t, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,08 (c, 2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 8,48 (d, 1H).

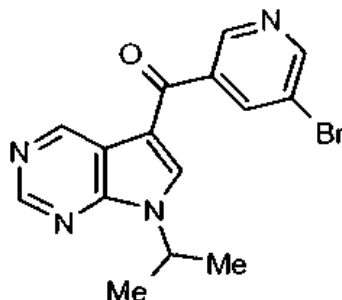
Preparación 92: Ácido (5-fluoropiridin-2-il)acético

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 42** usando (5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (véase **Preparación 91**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 57 %, 2,4 g.
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,75 (s, 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 12,50 (s a, 1 H).

Preparación 93: 5-Yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

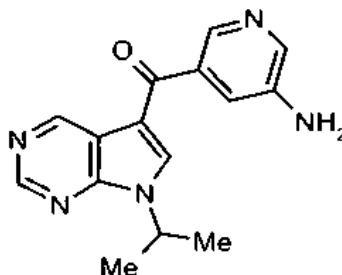
25 A una mezcla de 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 201**, 2,90 g, 12,0 mmol) y carbonato de cesio (5,78 g, 17,8 mmol) en DMF (45 ml) se le añadió 2-yodopropano (1,78 ml, 17,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y un precipitado sólido. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua (200 ml) y se secó a presión reducida durante 17 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 77 %, 2,61 g.
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,53 (d, 6H), 5,15 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,88 (s, 1H); CLEM (sistema 2): $T_r = 1,02$ min; m/z 288 $[M+H]^+$.

30

Preparación 94: (5-Bromopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

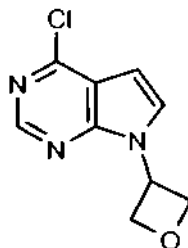
5 A una solución en agitación de 5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 93**, 4,85 g, 16,9 mmol) en THF (90 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de isopropil magnesio (9,28 ml, 18,6 mmol, 2,0 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**Preparación 227**, 4,55 g, 18,6 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc:DCM 95:5 a 50:50 para proporcionar un aceite de color pardo claro. El material en bruto se recristalizó usando EtOAc:heptano (15:200 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 33 %, 2,16 g.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60 (d, 6H), 5,20 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 8,95 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,59 (s, 1 H); CLEM (sistema 2): T_r = 1,36 min; m/z 346 [M+H]⁺.

15 **Preparación 95:** (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

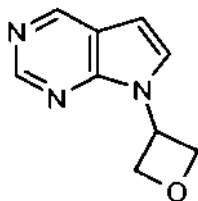
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 31** usando (5-bromopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 94**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 69 %, 1,20 g.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,58 (d, 6H), 3,98 (s a, 2H), 5,18 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); CLEM (sistema 2): T_r = 0,50 min; m/z 282 [M+H]⁺.

Preparación 96: 4-Cloro-7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

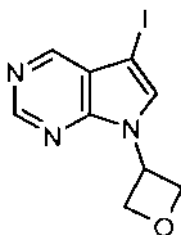
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (**Preparación 208**) and oxetan-3-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 67 %, 2,81 g.

CLEM (sistema 1): T_r = 1,92 min; m/z 210, 212 [M+H]⁺.

Preparación 97: 7-Oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

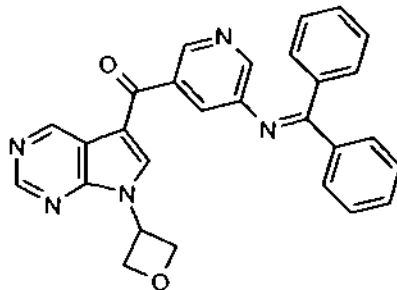
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 4-cloro-7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 96**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 90 %, 1,20 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,97-5,06 (m, 4H), 5,96 (m, 1H), 6,74 (d, 1 H), 8,04 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Preparación 98: 5-Yodo-7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

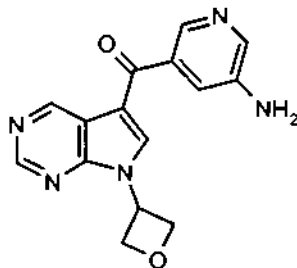
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 97**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 49 %, 999 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,92-5,08 (m, 4H), 5,94 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,85 (s, 1H).

Preparación 99: {5-[(Difenilmetileno)amino]piridin-3-il}(7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 94** usando 5-yodo-7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 98**) y 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**Preparación 23**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 55 %, 253 mg.

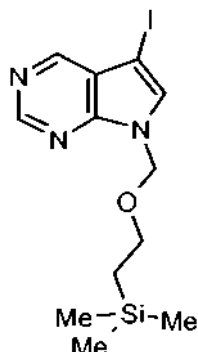
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,95-5,06 (m, 2H), 5,15-5,24 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 7,21-7,80 (m, 11H), 8,22 (d, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,62 (m, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H).

Preparación 100: (5-aminopiridin-3-il)(7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando {5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}(7-oxetan-3-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 99**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 96 %, 128 mg.

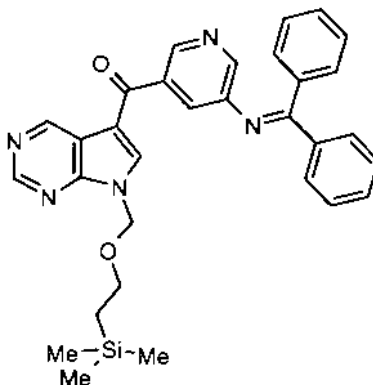
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,95-5,04 (m, 2H), 5,14-5,22 (m, 2H), 5,66 (s a, 2H), 5,97 (m, 1H), 7,33 (m, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H).

Preparación 101: 5-Yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



- 5 A una solución en agitación de 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 201**, 735 mg, 3,00 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió a hidruro sódico (132 mg, 3,30 mmol, al 60 % en aceite). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a -20 °C y se añadió cloruro 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,58 ml, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 3 horas, después se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:EtOAc 100:0 a 50:50), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 61 %, 691 mg.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : -0,11 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 5,61 (s, 2H), 8,01 (s, 1 H), 8,77 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).

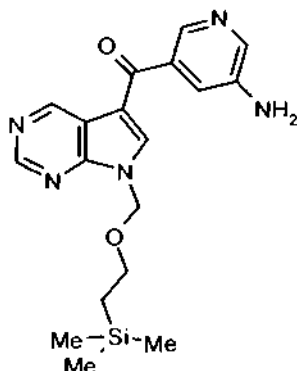
- 15 **Preparación 102:** {5-[(Difenilmetileno)amino]piridin-3-il}(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il) metanona



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 101**) y 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**Preparación 23**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 32 %, 460 mg.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : -0,11 (s, 9H), 0,84 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 2,36 min; m/z 534 [M+H] $^+$.

25

Preparación 103: (5-aminopiridin-3-il)(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

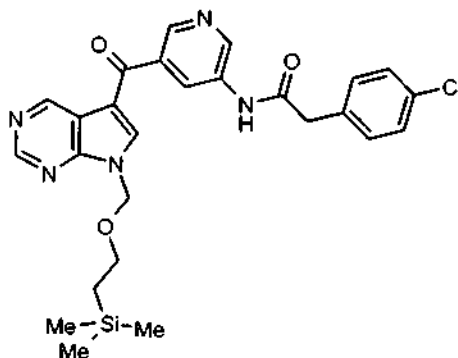


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando {5-[(difeníl-metileno)amino]piridin-3-il}(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

5 **(Preparación 102)** para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 73 %, 2,10 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 5,66 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H); CLEM(sistema 9): T_r = 3,25 min; m/z 370 [M+H]⁺.

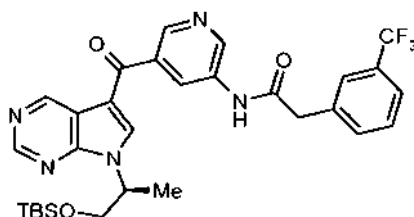
10 **Preparación 104:** 2-(4-clorofenil)-N-(5-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbon-il)piridin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ejemplos 73-87** usando (5-aminopiridin-3-il)(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 103**) y ácido 4-clorofenilacético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 66 %, 223 mg.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: -0,11 (s, 9H), 0,82 (t, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,37 (t, 4H), 8,47 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,48 (s, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 3,50 min; m/z 522 [M+H]⁺.

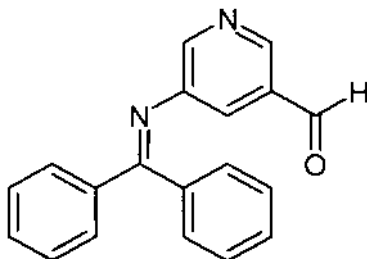
20 **Preparación 105:** N-[5-({7-([1S]-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbon-il)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida



Preparado de acuerdo con **Ejemplo 1**, usando (S) (5-aminopiridin-3-il){2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 37**) y ácido 3-trifluorometilfenilacético con DIPEA como base.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: -0,24 (s, 3H), -0,18 (s, 3H), 0,56 (s, 9H), 1,52 (d, 3H), 3,86 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

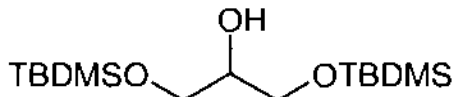
CLEM (Sistema 9): T_r = 3,89 min; m/z 598 [M+H]⁺.

Preparación 106: 5-[(Difenilmetileno)amino]nicotinaldehído

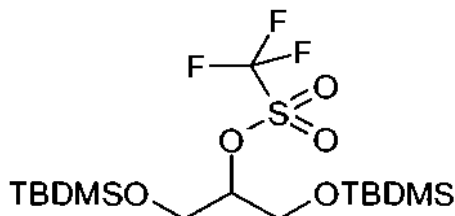
A una solución en agitación de 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**Preparación 23**, 7,50 g, 0,021 mol) en THF (150 ml) a -70 °C se le añadió hidruro de diisopropilaluminio (42 ml, 0,042 mol, 1,0 M en THF) y la mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 2 horas. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:éter de petróleo 1:10 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 65 %, 4 g.

El compuesto del título también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (2790 mg, 15,0 mmol), difenilmetanimina (3,01 ml, 18 mmol), Pd₂(dba)₃ (412 mg, 0,45 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (510 mg, 1,2 mmol) y K₃PO₄ (7960 mg, 37,5 mmol) en DME (30,0 ml) se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de arbolcel. La torta de filtro se lavó con DCM (50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se recristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto deseado en forma de un sólido en un rendimiento del 78 %, 3341 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,18-7,26 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,00 (s, 1H).

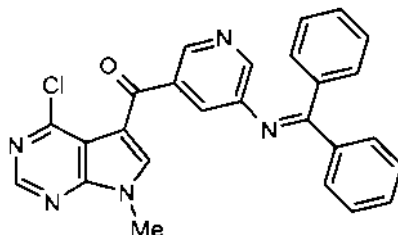
Preparación 107: 2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ol

- A una solución en agitación de glicerol (4,01 ml, 55 mmol) e imidazol (18,7 g, 275 mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (17,2 g, 113 mmol) en DMF (33 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con heptano (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de elución de heptano:EtOAc 100:0 a 80:20 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 68 %, 11,9 g. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,03 (s, 12H), 0,86 (s, 18H), 3,40-3,59 (m, 5H), 4,58 (d, 1H).

Preparación 108: Trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ilo

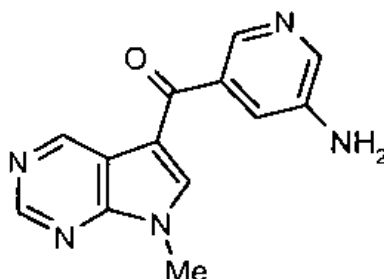
- A una solución en agitación de 2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ol (**Preparación 107**, 6410 mg, 20 mmol) y piridina (2,42 ml, 30 mmol) en DCM (40 ml) a -50 °C se le añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (5,05 ml, 30 mmol) y la reacción se agitó a -30 °C durante 2 horas. Se añadió HCl 1 N acuoso (40 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa (**Preparación 196**) sin purificación adicional.

35

Preparación 109: 4-Cloro-[7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** seguido de **Preparación 30** usando 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 226**) y 5-[(difenilmetileno)amino] nicotinaldehído (**Preparación 106**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (11,0 g, 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,87 (s, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,70 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,69 (s, 1H).

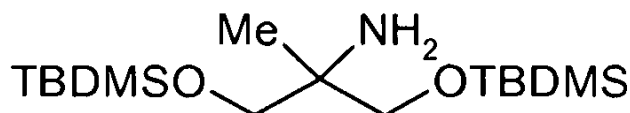
Preparación 110:(5-aminopiridin-3-il)(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

10 Se añadió ácido cítrico (2 M, 200 ml) a 4-cloro-[7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona (**Preparación 109**, 30 g, 0,066 mol) en THF (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éter (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se neutralizó con carbonato sódico acuoso, después el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar (5-aminopiridin-3-il)(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona en forma de un sólido de color pardo, 18 g, 95 %.

15 Se añadió sal sódica de metanotiol (15,5 g, 0,22 mol) a 5-aminopiridin-3-il)(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (21 g, 0,073 mol) en metanol (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y el precipitado se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (100 ml) después con acetona (20 ml) para proporcionar la (5-aminopiridin-3-il) [7-metil-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona en forma de un sólido de color pardo, 15 g, 69 %.

20 Se añadió níquel Raney (10 g) a (5-aminopiridin-3-il)[7-metil-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (1,5 g, 5,0 mmol) y amoniaco conc. (150 ml) en 1,4 dioxano (150 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, después se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 100 %, 1,9 g.

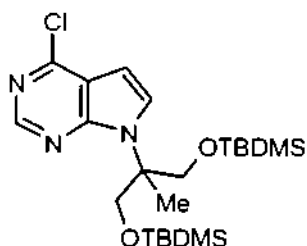
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 3,88 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 8,14-8,18 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

Preparación 111: 2,2,3,3,6,9,9,10,10-Nonametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-amina

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 44** usando 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 100 %, 23,0 g.

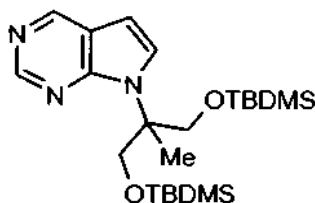
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (s, 12H), 0,87-0,99 (m, 21H), 3,36-3,42 (m, 4H).

Preparación 112: 7-[2-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina



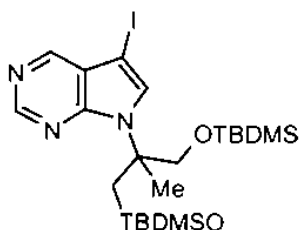
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando 2,2,3,3,6,9,9,10,10-nonametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-amina (**Preparación 111**) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora en un rendimiento del 75 %, 8,91 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,09-0,11 (m, 12H), 0,78-0,79 (m, 18H), 1,74 (s, 3H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,29-4,31 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 8,56 (m, 1H).

10 **Preparación 113:** 7-[2-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina



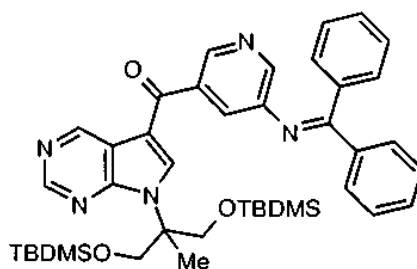
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 7-[2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 112**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 99 %, 8,14 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,13 (s,6H), -0,10 (s,6H), 0,78 (s,18H), 1,75 (s, 3H), 4,11 (d, 2H), 4,33 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,78 (s,1H), 8,90 (s, 1H).

Preparación 114: 7-[2-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-5-yodo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina



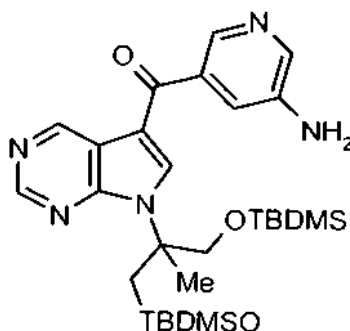
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-[2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 113**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 88 %, 7,98 g.
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ. -0,10 (s, 12H), 0,79 (s, 18H), 1,75 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 4,27 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Preparación 115: {7-[2-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona



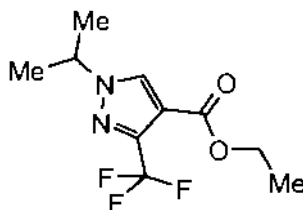
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 7-[2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 114**) y 5-[(difenilmetileno)amino]-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida (**Preparación 23**) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo en un rendimiento del 69 %, 1,76 g.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,10-0,12 (m, 12H), 0,73-0,76 (m, 18H), 1,77 (s, 3H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,34-4,36 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,93 (s, 1 H), 8,15-8,16 (m, 1 H), 8,56 (m, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H).

Preparación 116: (5-aminopiridin-3-il){7-[2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona

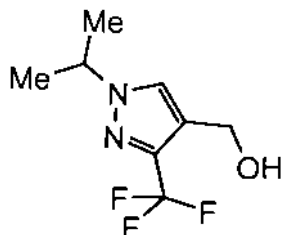


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando {7-[2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-1-({{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil}-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-3-il}metanona (**Preparación 115**) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo en un rendimiento del 85 %, 1,15 g.
 CLEM (Sistema 1): T_r = 4,01 min; m/z 556 [M+H]⁺.

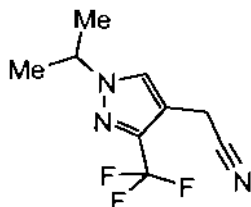
Preparación 117: Éster etílico del ácido 1-isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



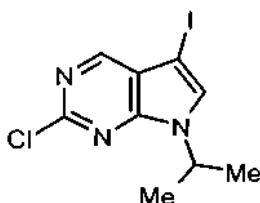
20 A una suspensión de éster etílico del ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (13 g, 62,5 mmol) y carbonato de cesio (61,1 g, 187,5 mmol) en DMF (70 ml) se le añadió 2-yodo-propano (6,86 ml, 68,75 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 65 %, 10,2 g.
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (t, 3H), 1,53 (d, 6H), 4,30 (c, 2H), 4,50-4,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 3,55 min; m/z 251 [M+H]⁺.

Preparación 118: (1-Isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol

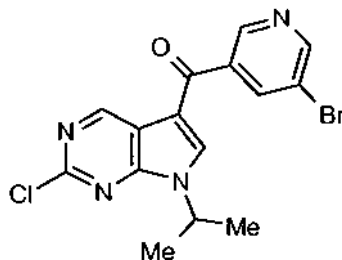
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 183** usando 1-isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico éster etílico del ácido (**Preparación 117**) para proporcionar el compuesto del título un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 97 %, 8,3 g.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (d, 6H), 1,72 (t, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 7,50 (s, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 2,77 min; m/z 209 [M+H]⁺.

Preparación 119: (1-Isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo

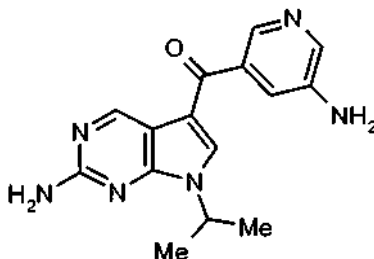
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 184** usando (1-isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol (**Preparación 118**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 58 %, 5 g.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42 (d, 6H), 3,92 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H).

Preparación 120: 2-Cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

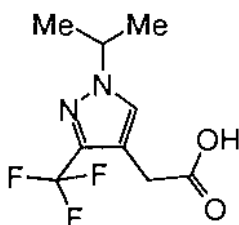
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 2-cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (**Preparación 40**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 87 %, 5,5 g.
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (d, 6H), 5,10 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); CLEM (Sistema 10) T_r = 3,6 min; m/z 322 [M+H]⁺.

Preparación 121: (5-Bromopiridin-3-il)(2-cloro-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

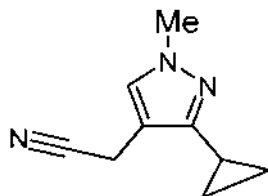
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 28** usando 2-cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (**Preparación 120**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 41 %, 1,2 g.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,54 (d, 6H), 5,02 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,0 (m, 2H), 9,33 (s, 1H).

Preparación 122: (2-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona

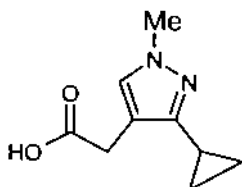
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 31** usando (5-bromopiridin-3-il)(2-cloro-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 121**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 58 %, 500 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,47 (d, 6H), 4,82-4,86 (m, 1 H), 5,60 (s, 2H), 6,58 (s, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,12 (m, 2H), 8,91 (s, 1 H); CLEM (Sistema 9) T_r = 0,99 min; m/z 297 [M+H]⁺.

Preparation 123: Ácido (1-isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acético

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 185** usando (1-isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo (**Preparación 119**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 82 %, 4,5 g.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,41 (d, 6H), 3,50 (s, 2H), 4,52-4,58 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,35 (a, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,56 min; m/z 235 [M-H]⁻.

Preparación 124: (3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo

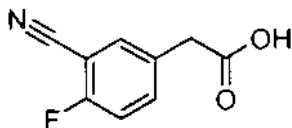
- 20 A una suspensión de *tert*-butóxido potásico (8,95 g, 79,9 mmol) en DME (250 ml) -78 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de 1-(isocianometilsulfonyl)-4-metil benceno (9,36 g, 47,94 mmol) en DME (50 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (6 g, 39,95 mmol) en DME (100 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (50 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc 90:10 para proporcionar el compuesto del título un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 67 %, 4,3 g.
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,67-0,7 (m, 2H), 0,79-0,83 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,54 (s, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 2,53 min; m/z 162 [M+H]⁺.

Preparación 125: Ácido (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 141** usando (3-Ciclopropil- 1-metil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo (**Preparación 124**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 83 %, 4 g.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,62-0,66 (m, 2H), 0,73-0,77 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 12,22 (a, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 1,97 min; m/z 181 [M+H]⁺.

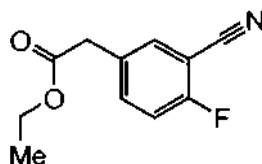
Preparación 126: Ácido (3-ciano-4-fluoro-fenil)-acético



10 A una solución de ácido (3-bromo-4-fluoro-fenil)-acético (10 g, 42,9 mmol) en DMF (65 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (7,7 g, 85,8 mmol) y se calentó a 130 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se recrystalizó a partir de éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 65 %, 5 g.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,68 (s, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 12,53 (s a, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,39 min; m/z 178 [M-H]⁻.

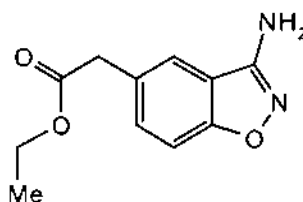
Preparación 127: Éster etílico del ácido (3-ciano-4-fluoro-fenil)-acético



20 A una suspensión de ácido (3-ciano-4-fluoro-fenil)-acético (500 mg, 2,79 mmol) (**Preparación 126**) y carbonato potásico (770 mg, 5,58 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió yoduro de etilo (0,89 ml, 11,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 87 %, 500 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (t, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,16 (c, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H).

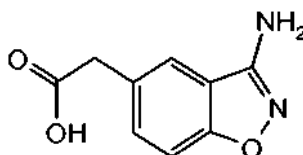
25 **Preparación 128:** Éster etílico del ácido (3-amino-benzo[d]isoxazol-5-il)-acético



30 A una solución de (3-ciano-4-fluoro-fenil)-acético éster etílico del ácido (**Preparación 127**, 400 mg, 1,93 mmol) y ácido acetohidroxámico (362 mg, 4,83 mmol) en DMF (40 ml) y agua (15 ml) se le añadió carbonato potásico (1,6 g, 11,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano: metanol 100:0 a 97:3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 59 %, 250 mg.

CLEM (sistema 9): T_r = 2,87 min; m/z 221 [M+H]⁺.

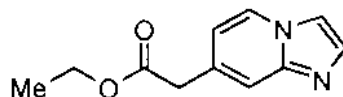
35 **Preparación 129:** Ácido (3-amino-benzo[d]isoxazol-5-il)-acético



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 141** usando éster etílico del ácido (3-amino-benzo[d]isoxazol-5-il)-acético (**Preparación 128**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 69 %, 30 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,65 (s, 2H), 6,36 (s a, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 12,37 (s a, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,65 min; m/z 193 [M+H]⁺.

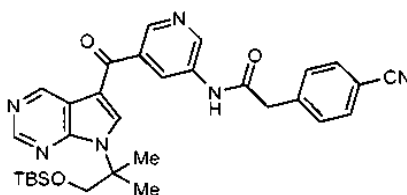
Preparación 130: Éster etílico del ácidoimidazo[1,2-a]piridin-7-il-acético



10 A una solución en agitación de 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (600 mg, 3,0 mmol) y malonato de dietilo (0,93 ml, 6,1 mmol) en dioxano seco (15 ml) se le añadió carbonato de cesio (3 g, 9,1 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos y después se añadieron yoduro de cobre (I) (116 mg, 0,61 mmol) y ácido picolínico (150 mg, 1,22 mmol). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano: metanol 100:0 a 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color blanquecino en un rendimiento del 29 %, 180 mg.

15 CLEM (sistema 10): T_r = 2,61 min; m/z 205 [M+H]⁺.

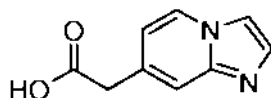
Preparación 131: N-(5-([7-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbon-il)piridin-3-il)-2-(4-cianofenil)acetamida



20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-aminopiridin-3-il)[7-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 38**) y ácido 4-cianofenilacético con DIPEA.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: -0,26 (s, 6H), 0,58 (s, 9H), 1,75 (s, 6H), 3,86 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,73 (s, 1H); CLEM (Sistema 9): T_r = 3,80 min; m/z 569 [M+H]⁺.

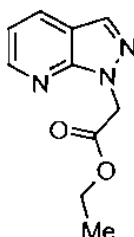
Preparación 132: Ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-il-acético



30 A una solución de éster etílico del ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-il-acético (180 mg, 0,65 mmol) (**Preparación 130**) en dioxano (4 ml) a 0 °C se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (4 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con isopropanol al 20 % en diclorometano (8 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 70 %, 80 mg.

35 CLEM (sistema 10): T_r = 1,40 min; m/z 177 [M+H]⁺.

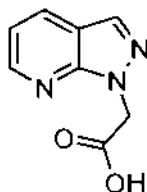
Preparación 133: Éster etílico del ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético



5 A una solución de 7-azaindazol (250 mg, 2,1 mmol) y bromoacetato de etilo (0,47 ml, 4,2 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,16 g, 8,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano 10:90 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 49 %, 210 mg.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,19 (t, 3H), 4,14 (c, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (d, 1 H), 8,55 (d, 1H).

Preparación 134: Ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético



10 A una solución en agitación de éster etílico del ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético (210 mg, 1,02 mmol) (**Preparación 133**) en THF (4 ml) y agua (1 ml) a 0 °C se le añadió LiOH.H₂O (129 mg, 3,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con isopropanol al 20 % en diclorometano (8 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 40 %, 70 mg.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,22 (s, 2H), 7,25 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 13,15 (s a, 1H); CLEM (sistema 9): T_r = 1,93 min; m/z 178 $[M+H]^+$.

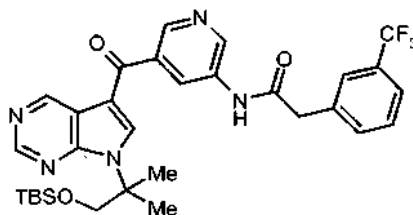
Preparación 135: Éster etílico del ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Se disolvió éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (16 g, 86,4 mmol) en anhídrido acético (33,6 g, 329,6 mmol) y se añadió ortoformiato de trietilo (38,4 g, 260 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 20 g de éster etílico del ácido 2-[1-etoxi-met-(E)-ilideno]-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico en forma de un producto en bruto. Este se recogió en EtOH (50 ml) y se añadió a una suspensión de clorhidrato de ciclopropilhidrazina (9,95 g, 91,7 mmol) y DIPEA (28,3 ml, 166,7 mmol) en EtOH (150 ml) a -20 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo formado se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 2 N (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano 5:95) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino en un rendimiento del 7 %, 1,4 g.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1,10-1,21 (m, 4H), 1,26 (t, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 7,98 (s, 1H).

Preparación 136: N-(5-[[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbon-il]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida



35 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-aminopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 38**) y ácido 3-trifluorometilfenilacético con DIPEA.

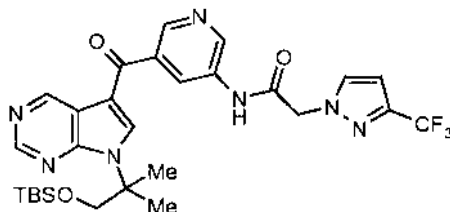
RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : -0,27 (s, 6H), 0,56 (s, 9H), 1,75 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,57-7,64

40

Preparación 137: (1-Ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol

Una solución de éster etílico del ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (**Preparación 135**, 1,4 g, 5,64 mmol) en tolueno seco (25 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió DIBAL-H (11,8 ml de una solución 1,2 M en tolueno, 14,1 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas y se vertió en HCl 2 N (10 ml). Esta se agitó durante unas 4 horas más a temperatura ambiente seguido de la extracción con EtOAc (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 100 %, 1,2 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,03-1,17 (m, 4H), 3,68-3,73 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 5,15 (t, 1H), 7,51 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,68 min; m/z 207 [M+H]⁺

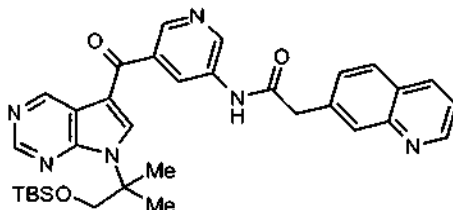
Preparación 138: N-(5-[[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbon-il]piridin-3-il)-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida.

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-aminopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 38**) y ácido [4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (**Preparación 85**) con DIPEA como base. CLEM (Sistema 9): T_r = 3,67 min; m/z 577 [M+H]⁺.

Preparación 139: (1-Ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo

Una solución de (1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol (**Preparación 137**, 1,2 g, 5,82 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (0,85 ml, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en dioxano (25 ml) y agua (25 ml) y se añadió bromuro de tetrabutilamonio (1,38 g, 4,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min seguido de la adición de KCN (1,28 g, 19,82 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante unas 16 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano:EtOAc 10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro en un rendimiento del 56 %, 700 mg.

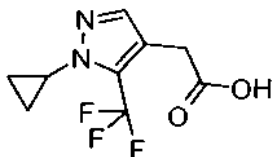
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06-1,13 (m, 2H), 1,24-1,29 (m, 2H), 3,61-3,62 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 7,49 (s, 1H).

Preparación 140: N-(5-[[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbon-il]piridin-3-il)-2-quinolin-7-ilacetamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-aminopiridin-3-il)[7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 38**) y ácido 2-quinolin-7-ilacético con DIPEA como base.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: -0,28 (s, 6H), 0,55 (s, 9H), 1,74 (s, 6H), 3,98 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,51 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,33 (m, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,84 (m, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H);
CLEM (Sistema 9): T_r = 3,72 min; m/z 595 [M+H]⁺.

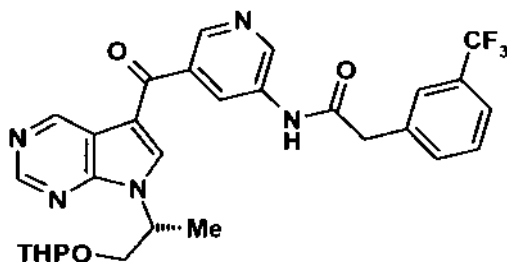
Preparación 141: Ácido (1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acético



10 A una solución de (1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo (**Preparación 139**, 700 mg, 3,25 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió NaOH 1 N acuoso (15 ml). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5 usando HCl 1 N y se extrajo con IPA al 10 % en DCM (4 x 30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 85 %, 650 mg.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,04-1,07 (m, 2H), 1,11-1,16 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,69-3,73 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 12,45 (a, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,50 min; m/z 233 [M-H]⁻.

Preparación 142 N-[5-({7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbon-il)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

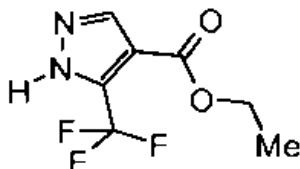


20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, usando (5-aminopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**Preparación 36**) y ácido 3-trifluorometilfenilacético con DIPEA como base.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29-1,42 (m, 5H), 1,54 (d, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,96 (m, 2H), 9,45 (s, 1H), 10,72 (s, 1H);

CLEM (Sistema 9): T_r = 3,56 min; m/z 568 [M+H]⁺.

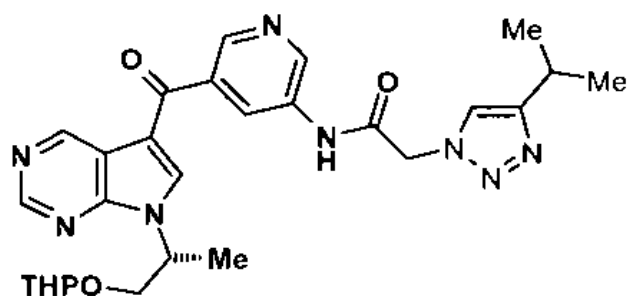
Preparación 143: Éster etílico del ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 A una suspensión de clorhidrato de hidrazina (10 g, 147 mmol) en EtOH (500 ml), se le añadió lentamente DIPEA (45,3 ml, 267 mmol) a -20 °C y se agitó durante 10 min. Después, se añadió éster etílico del ácido 2-[1-etoxi-met-(E)-ilideno]-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (**Preparación 135**, 32 g, 133,33 mmol) a la solución anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano:EtOAc 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 43 %, 13 g.

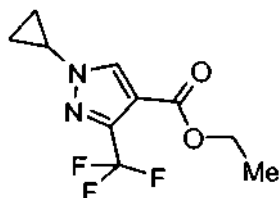
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,26 (t, 3H), 4,25 (c, 2H), 8,57 (s, 1H), 14,10 (s a, 1H).

Preparación 144: N-[5-({7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida



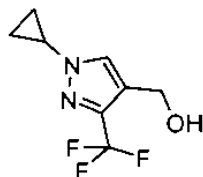
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, usando
 5 (5-aminopiridin-3-il){7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona
 (**Preparación 36**) y ácido (4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético con DIPEA como base.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,22 (6H, d), 1,23-1,30 (m, 5H), 1,54(d, 3H), 3,4 (1H, m), 3,72 (m, 1H), 3,88 (m, 1H),
 3,95 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 5,20 (1H, m), 5,36 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,53 (d, 1H),
 8,75 (s, 1H), 8,97 (m, 2H), 9,45 (s, 1H), 10,96 (s, 1H);
 10 CLEM (Sistema 9): T_r = 2,86 min; m/z 533 [M+H]⁺.

Preparación 145: Éster etílico del ácido 1-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



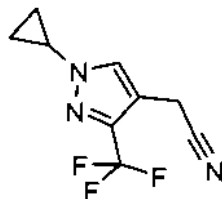
Se añadieron ácido ciclopropil borónico (11 g, 127 mmol), acetato de cobre (17,4 g, 95,7 mmol), piridina (17,7 g,
 223 mmol) y trietilamina (22,4 ml, 160 mmol) sucesivamente a una solución de éster etílico del ácido
 15 5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (**Preparación 143**, 6,63 g, 31,9 mmol) en THF (70 ml) y la mezcla resultante se
 dejó en agitación a 60°C durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se
 concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (1 x 25 ml) y salmuera (1 x
 25 ml) y se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre
 20 gel de sílice (Hexano:EtOAc 85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en
 un rendimiento del 29 %, 2,3 g.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,08-1,14 (m, 2H), 1,17-1,21 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 3,62-3,67 (m, 1H), 4,30 (c, 2H), 8,01
 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,39 min; m/z 249 [M+H]⁺.

Preparación 146: (1-Ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol



Una solución de éster etílico del ácido 1-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (**Preparación 145**, 3,5 g,
 14,11 mmol) en tolueno seco (70 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota DIBAL-H (29,4 ml de una solución
 1,2 M en tolueno, 35,3 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se vertió
 en HCl 2 N (25 ml) seguido de agitación adicional durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con
 EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml) y se secaron
 30 (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color
 blanquecino en un rendimiento del 100 %, 3 g.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,07 (m, 2H), 1,11-1,16 (m, 2H), 1,68 (t, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,53
 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,57 min; m/z 207 [M+H]⁺.

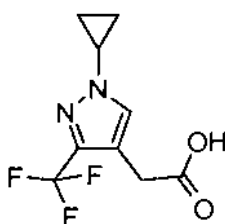
Preparación 147: (1-Ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 139** usando (1-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol (**Preparación 146**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 70 %, 2,2 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 0,98-1,03 (m, 2H), 1,06-1,11 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 8,08 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,10 min; m/z 216 [M+H]⁺.

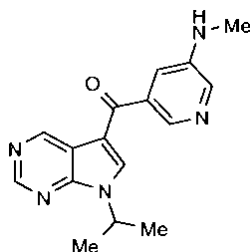
Preparación 148: Ácido (1-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acético



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 141** usando (1-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetonitrilo (**Preparación 147**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 79 %, 1,9 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 0,96-1,07 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,76-3,84 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 12,27 (a, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,41 min; m/z 233 [M-H]⁻.

15 **Preparación 149:** (7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)[5-(metilamino)piridin-3-il]metanona



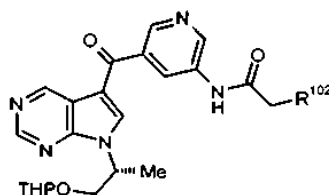
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 31** usando (5-bromopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 94**) y metilamina (20 ml) en un rendimiento del 13 %, 78 mg.


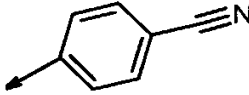
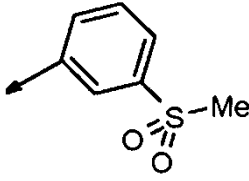
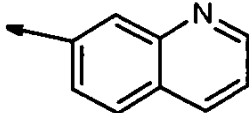
20 CLEM (sistema 2): T_r = 0,91 min; m/z 296 [M+H]⁺

Las siguientes Preparaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, usando

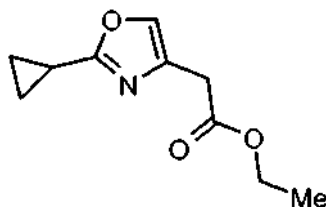
(5-aminopiridin-3-il)(7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

25 (**Preparación 36**) y el ácido carboxílico correspondiente con DIPEA. Todos los ácidos carboxílicos están disponibles en el mercado a menos que se mencione otra cosa.



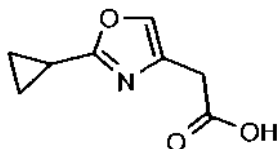
Preparación	Nombre	R ¹⁰²	Datos
150	N-[5-({7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetamida		CLEM(Sistema 9): T _r = 3,24 min; m/z 600 [M+H] ⁺ Usando (Prep. 185).
151	2-(4-cianofenil)-N-[5-({7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida		CLEM(Sistema 9): T _r = 2,94 min; m/z 525 [M+H] ⁺ .
152	N-[5-({7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida		CLEM(Sistema 9): T _r = 2,82 min; m/z 578 [M+H] ⁺ .
153	N-[5-({7-[(1R)-1-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil)piridin-3-il]-2-quinolin-7-il]acetamida		CLEM(Sistema 9): T _r = 2,97 min; m/z 551 [M+H] ⁺ .

Preparación 154: (2-Ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)acetato de etilo

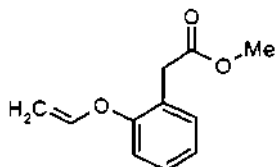


- 5 Se añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (20,0 g, 122,0 mmol) a ciclopropanocarboxamida (3,52 g, 41,5 mmol) en tolueno (100 ml) y 1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 120 °C durante 17 horas, después se evaporó al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80:20 éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 50 %, 4,00 g. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80-1,00 (m, 4H), 1,20 (t, 3H), 2,10 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 7,80 (s, 1H).

- 10 **Preparación 155:** Ácido (2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)acético

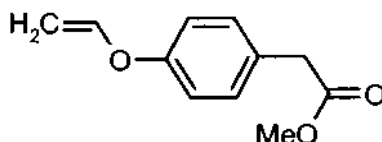


- 15 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,83 g, 186,7 mmol) a (2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)acetato de etilo (**Preparación 154**, 7,00 g, 35,9 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el volumen de la mezcla de reacción se redujo a un tercio por evaporación al vacío. El residuo acuoso se acidificó usando HCl acuoso (1,0 M), después se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se evaporó al vacío y el material en bruto se trituró con éter dietílico (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 66 %, 4,00 g. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,05 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H).

Preparación 156: [2-(Viniloxi)fenil]acetato de metilo

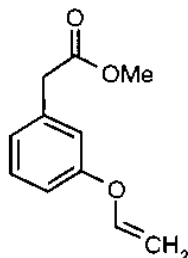
Se añadió acetato de cobre (1,42 g, 7,82 mmol) a DCM (6 ml) y se agitó durante 20 minutos, con un tubo de secado unido. Se añadieron trivinilcicloboroxano (1,24 g, 5,16 mmol), carbonato de cesio (2,55 g, 7,82 mmol) y 2-hidroxifenil acetato de metilo (1,30 g, 7,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se filtró, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color negro en un rendimiento del 52 %, 784 mg. Este material se usó en bruto en las etapas posteriores.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,67 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 4,40 (dd, 1 H), 4,69 (dd, 1 H), 6,59 (dd, 1 H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H).

Preparación 157: [4-(Viniloxi)fenil]acetato de metilo

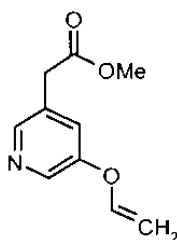
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 156** usando 4-hidroxifenil acetato de metilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 70 %, 914 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,58 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H).

Preparación 158: [3-(Viniloxi)fenil]acetato de metilo

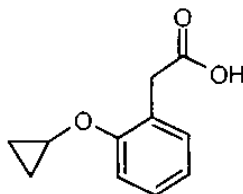
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 156** usando 3-hidroxifenil acetato de metilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 56 %, 835 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,61 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,27 (m, 1H).

Preparación 159: [5-(Viniloxi)piridin-3-il]acetato de metilo

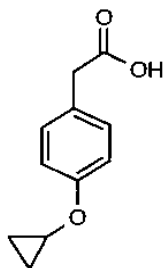
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 156** usando (5-hidroxipiridin-3-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 25 %, 76 mg.

CLEM (sistema 2): T_r = 0,85 min; m/z 194 [M+H]⁺.

Preparación 160: Ácido [2-(Ciclopropiloxi)fenil]acético

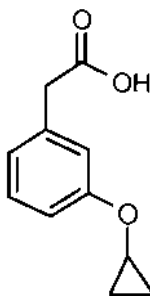
5 Se enfrió dietil cinc (2,34 ml, 2,34 mmol, 1 M en heptano) a 0 °C en nitrógeno, después se añadió gota a gota cloroyodometano (0,35 ml, 4,68 mmol) en DCE (1 ml). La mezcla se agitó en nitrógeno a 0 °C durante 20 minutos, después se añadió [2-(viniloxi)fenil]acetato de metilo (**Preparación 156**, 150 mg, 0,78 mmol) en DCE (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. Se añadió hidróxido sódico (3,28 ml, 3,28 mmol, 1 M) al residuo en THF (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 17 horas, después se evaporó al vacío. Se añadió ácido clorhídrico (10 ml, 1 M) al residuo, después se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 53 %, 83 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,65-0,71 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,05-7,23 (m, 2H).

Preparación 161: Ácido [4-(ciclopropiloxi)fenil]acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 160** usando [4-(viniloxi)fenil]acetato de metilo (**Preparación 157**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 44 %, 360 mg.

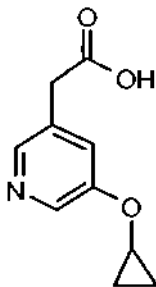
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,65-0,71 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H).

Preparación 162: Ácido [3-(ciclopropiloxi)fenil]acético

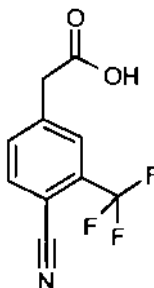
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 160** usando [3-(viniloxi)fenil]acetato de metilo (**Preparación 158**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 33 %, 50 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,74-0,81 (m, 4H), 3,57-3,67 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 6,74-7,03 (m, 3H), 7,22 (m, 1H).

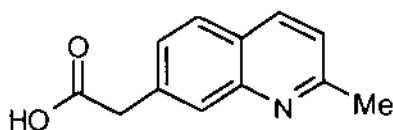
25

Preparación 163: Ácido [5-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]acético

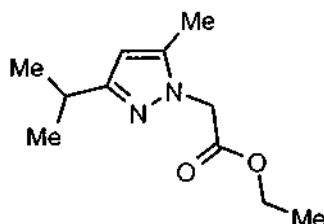
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 160** usando [5-(viniloxi)piridin-3-il]acetato de metilo (**Preparación 159**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 38 %, 28 mg.
 5 CLEM (sistema 2): $T_r = 0,55$ min; m/z 194 $[M+H]^+$.

Preparación 164: Ácido [4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]acético

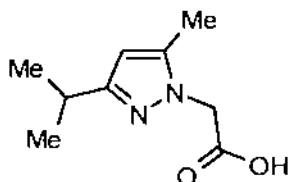
Se añadió diisopropilamida de litio (13,8 ml, 24,8 mmol, 1,8 M en THF) a 4-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,30 g, 12,4 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C y se agitó durante 5 minutos a -78 °C. Se añadió dióxido de carbono sólido en exceso, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (10,5 ml) y EtOAc (20 ml), después la fase acuosa se acidificó con una solución ácida de HCl (1 M). Esta se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 88 %, 2,52 g.
 15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,81 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,83 (d, 1H).

Preparación 165: Ácido (2-metilquinolin-7-il)acético

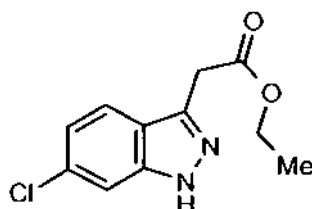
Se añadió aldehído crotonico (33,0 ml, 0,40 mol) a ácido 3-aminofenilacético (30,0 g, 0,20 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (400 ml) y tolueno (100 ml) a 110 °C. La mezcla se calentó a 110 °C durante 90 minutos. La fase acuosa se separó, se lavó con éter dietílico (350 ml), después se neutralizó con amoniaco acuoso. La solución acuosa se lavó con cloroformo (3 x 500 ml) y la fase orgánica se evaporó al vacío. El residuo sólido se calentó a reflujo con cloroformo (900 ml) y metanol (100 ml), después la solución se decantó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de cloroformo:MeOH 9:1 a 4:1) para proporcionar una mezcla de ácidos isoméricos. Esta se purificó por cristalización fraccionada usando isopropanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 12 %, 4,90 g.
 20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,64 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 12,40 (s a, 1H).

Preparación 166: (3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo

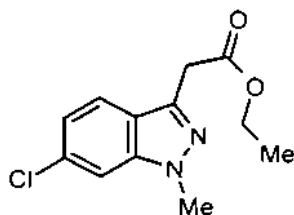
5 Se añadió bromoacetato de etilo (1,00 ml, 9,03 mmol) a 5-isopropil-3-metil-1H-pirazol (1,07 g, 8,60 mmol) y carbonato potásico (3,57 g, 25,9 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después se añadieron EtOAc (20 ml) y HCl acuoso (20 ml, 1 M). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 34 %, 607 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (m, 9H), 2,03 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 4,21 (c, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,13 (s, 1H).

Preparación 167: Ácido (3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acético

10 Se añadió hidróxido de litio (342 mg, 8,15 mmol) en agua (4 ml) a (3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**Preparación 166**, 571 mg, 2,72 mmol) en metanol (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M) para acidificar la mezcla, después la solución se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema en un rendimiento del 66 %, 328 mg. m/z 183 [M+H]⁺.

Preparación 168: (6-Cloro-1H-indazol-3-il)acetato de etilo

20 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,25 ml) a una solución de ácido 2-(6-cloro-1H-indazol-3-il)acético (2,024 g, 9,60 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso al 5 % (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH 99:1) para proporcionar el compuesto 3 en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 83 %, 1,90 g. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17 (t, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 13,00 (s, 1H).

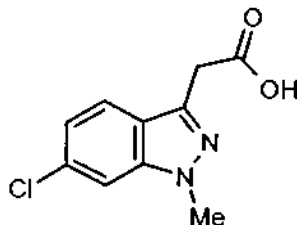
Preparación 169: (6-Cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)acetato de etilo

30 Se añadió hidruro sódico (24 mg, 0,602 mmol, 60 % en aceite) a (6-cloro-1H-indazol-3-il)acetato de etilo (**Preparación 168**, 120 mg, 0,502 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió yodometano (0,09 ml, 1,508 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió agua (4 ml). La mezcla se evaporó al vacío y el residuo acuoso se acidificó con HCl acuoso (6 M). Este se extrajo con

acetato de etilo (10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 100 %, 150 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,13 (c, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (d, 1H); CLEM (Sistema 9): T_r = 3,48 min; m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

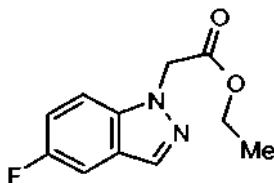
5 **Preparación 170:** Ácido (6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)acético



Se añadió hidróxido potásico acuoso (5,93 ml, 10 %) a (6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)acetato de etilo (**Preparación 169**, 1,78 g, 0,704 mol) en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C, después, el metanol se evaporó al vacío. El residuo acuoso se lavó con éter dietílico (30 ml), después se acidificó con HCl acuoso (6 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH 95: 5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 56 %, 865 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,79 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,51 (s, 1H).

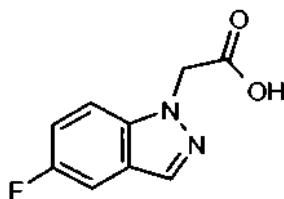
Preparación 171: (5-Fluoro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 5-fluoro-1H-indazol y bromoacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 53 %, 260 mg.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (t, 3H), 4,22 (c, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,99 (s, 1H); CLEM (Sistema 9): T_r = 3,14 min; m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

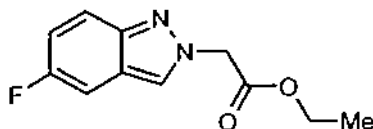
Preparación 172: Ácido (5-fluoro-1H-indazol-1-il)acético



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 155** usando (5-fluoro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**Preparación 171**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 62 %, 140 mg.

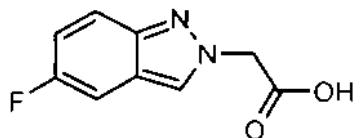
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,26 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 13,11 (s a, 1H). CLEM (Sistema 9): T_r = 1,49 min; m/z 193 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación 173: (5-Fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo

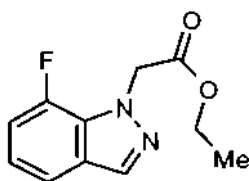


30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 5-fluoro-1H-indazol y bromoacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 27 %, 130 mg.

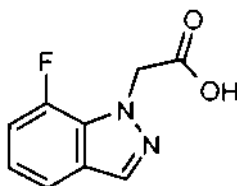
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (t, 3H), 4,25 (c, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,96 (s, 1H); CLEM (Sistema 9): T_r = 3,04 min; m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 174: Ácido (5-fluoro-2H-indazol-2-il)acético

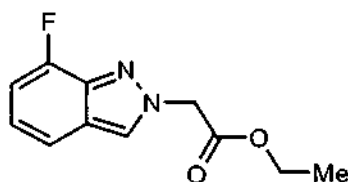
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 155** usando (5-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (**Preparación 173**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 100 %, 160 mg.
CLEM (Sistema 9): $T_r = 1,49$ min; m/z 193 $[M-H]^-$

Preparación 175: (7-Fluoro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo

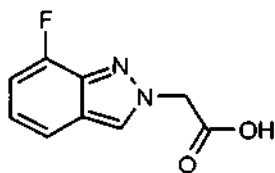
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 7-fluoro-1H-indazol y bromoacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 41 %, 200 mg.
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,29 (t, 3H), 4,22 (c, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,02 (d, 1H).

Preparación 176: Ácido (7-fluoro-1H-indazol-1-il)acético

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 155** usando (7-fluoro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**Preparación 175**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 68 %, 120 mg.
RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 5,27 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 13,18 (s a, 1H);
CLEM (Sistema 9):
20 $T_r = 1,38$ min; m/z 195 $[M+H]^+$

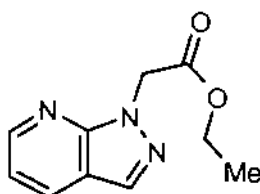
Preparación 177: (7-Fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 7-fluoro-1H-indazol y bromoacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 35 %, 175 mg.
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,28 (t, 3H), 4,25 (c, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Preparación 178: Ácido (7-fluoro-2H-indazol-2-il)acético

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 155** usando (7-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (**Preparación 177**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 75 %, 110 mg.

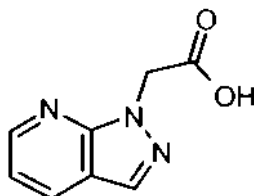
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,34 (s, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 13,30 (s a, 1H); CLEM (Sistema 9): T_r= 1,40 min; m/z 195 [M+H]⁺

Preparación 179: 1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilacetato de etilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 1H-pirazolo[3,4-b]piridina y bromoacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 49 %, 210 mg.

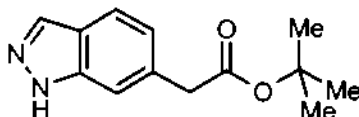
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19 (t, 3H), 4,14 (c, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,55(d, 1 H).

15 **Preparación 180:** Ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilacético



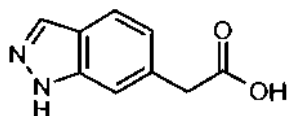
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 155** usando 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilacetato de etilo (véase **Preparación 179**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 40 %, 70 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,22 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 8,19 (s, 1 H), 8,27 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 13,15(s a, 1H).

Preparación 181: 1H-Indazol-6-ilacetato de *tert*-butilo

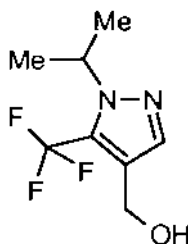
25 Se desgasificaron 6-bromo-1H-indazol (1,3 g, 6,6 mmol) y t-butilacetato (1,33 ml, 9,9 mmol) en tolueno (20 ml) con argón durante 15 min. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota LiHMDS (16,5 ml, 16,5 mmol, 1 M en hexano). Se añadieron bis(dibencilidenoacetona)paladio (380 mg, 0,66 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butil fosfina (383 mg, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (10 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico (Na₂SO₄). El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 %, 1,00 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,03 (s, 1 H), 10,05 (s a, 1 H).

Preparación 182: Ácido 1H-indazol-6-ilacético

5 Se añadió ácido clorhídrico (10 ml, 4 M en 1,4 dioxano) a 1H-indazol-6-ilacetato de *tert*-butilo (**Preparación 181**, 1,00 g, 4,3 mmol) en 1,4 dioxano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter seco para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 100 %, 800 mg.

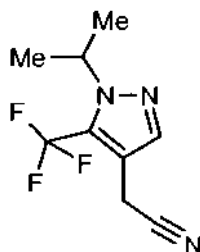
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,69 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,81 (s a, 1H).

Preparación 183: [1-Isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metanol

10 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (99 ml, 120 mmol, solución 1,2 M en tolueno) a 1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (documento WO 2007071900, 12 g, 48 mmol) en tolueno (220 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se vertió en HCl acuoso (100 ml, 2 M). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después se extrajo con EtOAc (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 100 %, 10,5 g.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (d, 6H), 4,57-4,66 (m, 3H), 7,58 (s, 1 H).

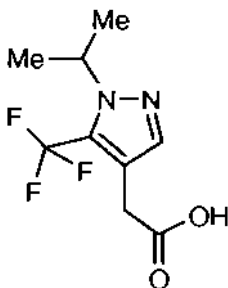
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (s, 4H), 3,83 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r= 1,67 min; m/z 189,9 [M+H]⁺.

Preparación 184: [1-Isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetonitrilo

20 Se añadió cloruro de tionilo (5,26 ml, 72 mmol) a [1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metanol (**Preparación 183**, 7,5 g, 36 mmol) en DCM (75 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 4-(clorometil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol en un rendimiento del 86 %, 7 g.

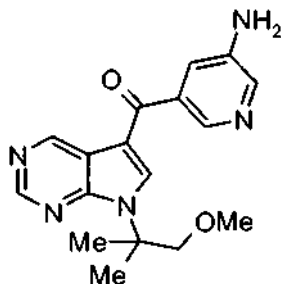
25 Se añadió bromuro de tetrabutil amonio (7,95 g, 24,7 mmol) a 4-(clorometil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (7 g, 31 mmol) en dioxano (75 ml) y agua (75 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió cianuro potásico (7,42 g, 114 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), después la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 100 %, 7,00 g.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,43 (d, 6H), 3,99 (s, 2H), 4,61 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H).

Preparación 185: Ácido [1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acético

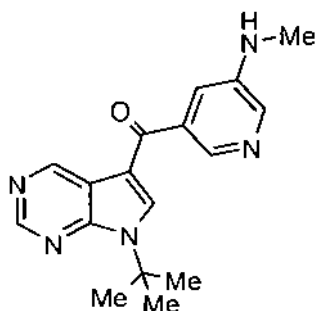
Se añadió hidróxido sódico acuoso (150 ml de una solución 1 M) a [1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]acetonitrilo (**Preparación 184**, 6,2 g, 28,6 mmol) en EtOH (150 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en agua (50 ml), después se lavó con EtOAc (100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 5 usando HCl 1 N y se extrajo con IPA al 10 % en DCM (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 75 %, 5,0 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42 (d, 6H), 3,56 (s, 2H), 4,58 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 12,28 (s a, 1H).

10 **Preparación 186:** (5-amino-piridin-3-il)-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona

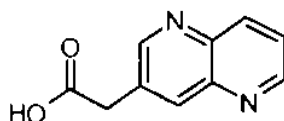
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 65** usando (5-bromo-piridin-3-il)-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 263**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 41 %, 650 mg.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,76 (s, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1 H), 8,16 (s, 2H), 8,97 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,56 min; m/z 327 [M+H]⁺.

Preparación 187: (7-*terc*-Butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-metilamino-piridin-3-il)-metanona

20 Éster *terc*-butílico del ácido [5-(7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-piridin-3-il]-metil-carbámico (**Ejemplo 542**) se trató con HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 100 %, 76 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,80 (s, 9H), 2,84 (s, 3H), 7,27 (s a, 1 H), 8,21 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,03(s, 1H), 9,49(s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,74 min; m/z 310 [M+H]⁺.

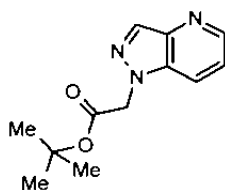
25 **Preparación 188:** Ácido 1,5-naftiridin-3-ilacético

Una mezcla de 3-bromo-1,5-naftiridina (540 mg, 2,58 mmol), dietilmalonato (0,8 ml, 5,17 mmol) y carbonato de cesio (2,53 g, 7,75 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó con argón durante 15 min, después se añadieron ácido picolínico (64 mg, 0,517 mmol) y CuI (50 mg, 0,258 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente at 110 °C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, después se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 70:30) para proporcionar 450 mg de 1,5-naftiridin-3-ilacetato de etilo.

Se añadió hidróxido sódico (10 ml, 2,0 M) a 1,5-naftiridin-3-ilacetato de etilo en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4 usando HCl 2 M acuoso y después se evaporó al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 15 ml), después se disolvió en THF (50 ml) y se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 200 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,94 (s, 2H), 7,76 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,99 (dd, 1H), 12,65 (s a, 1 H); CLEM (Sistema 10): T_r= 1,49 min; m/z 187 [M-H]⁺

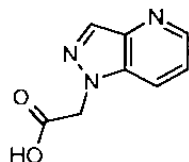
Preparación 189: 1H-Pirazolo[4,3-b]piridin-1-ilacetato de *tert*-butilo



Se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (0,55 ml, 3,69 mmol) a 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (220 mg, 1,85 mmol) y Cs₂CO₃ (723 mg, 2,22 mmol) en DMF anhidra (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 80:20) para proporcionar una goma incolora en un rendimiento del 51 %, 220 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,39 (s, 9H), 5,32 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,55 (d, 1H).

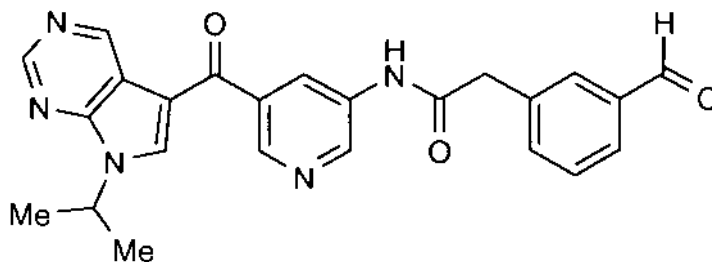
Preparación 190: Ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-ilacético



Se disolvió 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-ilacetato de *tert*-butilo (**Preparación 189**, 220 mg, 0,944 mmol) en HCl (4 ml, 4,0 M en 1,4 dioxano) y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 60 %, 120 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 5,36 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (d, 1H); CLEM (Sistema 10): T_r= 1,39 min; m/z 176 [M-H]⁺.

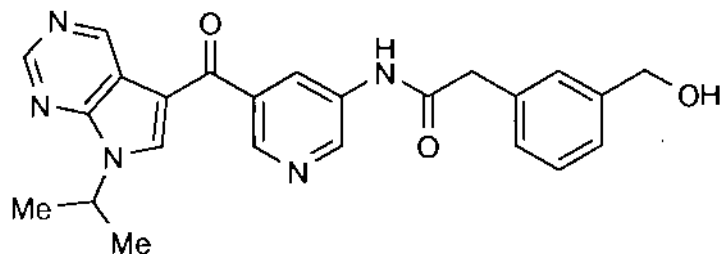
Preparación 192: 2-(3-formilfenil)-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida



Se añadió peryodinano de Dess Martin (392 mg, 0,93 mmol) a una solución de (2-[3-(hidroximetil)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida (**Preparación 193**, 265 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con una 95:5 mezcla de diclorometano/metanol (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol (10:1 a 9:1) para

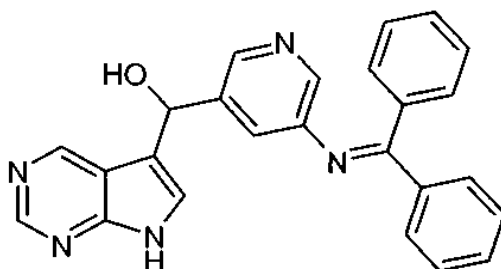
proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 80 %, 211 mg.
CLEM (Sistema 4): $T_r = 2,11$ min; m/z 428 $[M+H]^+$.

Preparación 193: 2-[3-(hidroximetil)fenil]-N-{5-[(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]piridin-3-il}acetamida



5 Una mezcla de (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 95**, 250 mg, 0,89 mmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]acético (177 mg, 1,06 mmol) y HATU (505 mg, 1,33 mmol) en piridina (7 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se sometió a azeotropía con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol (10:1 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. Este material se disolvió en una mezcla 9:1 de diclorometano/metanol (1,5 ml) y se añadió gota a gota a éter dietílico (100 ml), el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 412 mg, que se usó en bruto en las reacciones posteriores.
10 CLEM (Sistema 2): $T_r = 1,33$ min; m/z 430 $[M+H]^+$.

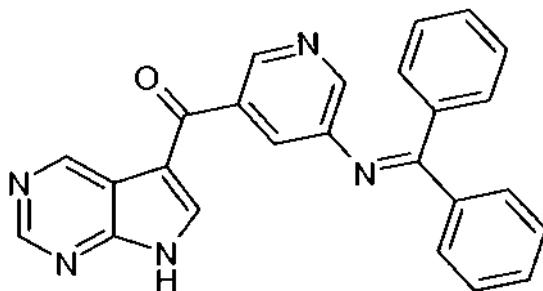
15 **Preparación 194:** (5-((Difenilmetileno)amino)piridin-3-il)(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanol



20 Una mezcla de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 202**, 953 mg, 8,0 mmol), 5-[(difenilmetileno)amino]nicotinaldehído (**Preparación 106**, 3340 mg, 11,7 mmol) y KOH (1350 mg, 24 mmol) en MeOH (16 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH = 100:0 a 80:20), para dar el compuesto deseado en forma de un sólido en un rendimiento del 62 %, 2003 mg.

25 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,88-5,99 (m, 2H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 3H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,72 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 11,92 (s a, 1 H)

Preparación 195: (5-((Difenilmetileno)amino)piridin-3-il)(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

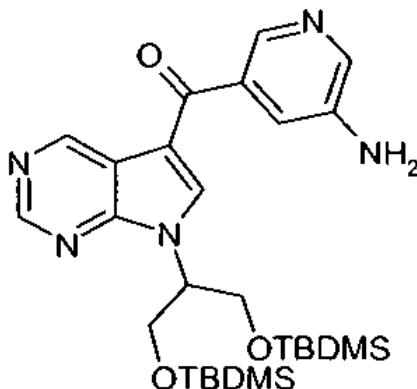


30 A una solución en agitación de (5-((Difenilmetileno)amino)piridin-3-il)(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanol (**Preparación 194**, 1820 mg, 4,5 mmol) en MeCN (45 ml) se le añadió en porciones MnO_2 (1960 mg, 22,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió otra porción de MnO_2 (1960 mg, 22,5 mmol) a la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de arbolcel, la torta de filtro se aclaró con DCM (100 ml) y el filtrado resultante se

concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:MeOH 100:0 a 90:10) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido en un rendimiento del 61 %, 1120 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,24-7,33 (m, 2H), 7,37-7,64 (m, 7H), 7,64-7,78 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,94(s, 1H), 9,41 (s, 1 H), 13,09 (s a, 1 H)

Preparación 196: (5-aminopiridin-3-il){7-[2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}metanona

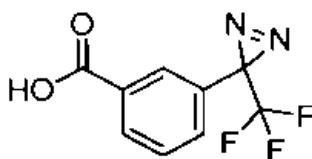


10 Una mezcla de (5-((Difenilmetileno)amino)piridin-3-il)(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 195**, 1120 mg, 2,77 mmol) y Cs₂CO₃ (2710 mg, 8,31 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ilo en bruto (**Preparación 108**) en DMF (3,8 ml) se añadió después a la reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EtOAc 100:0 a 50:50) para proporcionar (5-((difenilmetileno)amino)piridin-3-il)(7-(2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona.

15 El material anterior se disolvió en THF (20 ml) y se añadió ácido cítrico 1 N acuoso (20 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se basificó con NaOH a pH 7. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:EtOAc = 40:60 a 0:100) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 49 %, 739 mg.

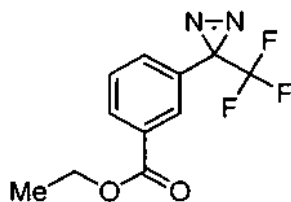
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: -0,11 (s, 6H), -0,07 (s, 6H), 0,68 (s, 18H), 3,99-4,16 (m, 4H), 5,01-5,11 (m, 1 H), 5,65 (s a, 2H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,98 (s, 1 H), 9,44 (s, 1H).

Preparación 197: Ácido 3-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)benzoico

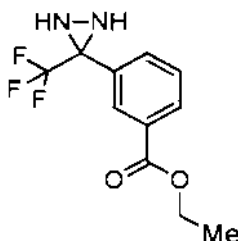


30 Se agitó 3-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)benzoato de etilo (**Preparación 198**, 60 mg, 0,23 mmol) en una mezcla 2:1 de THF:agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (5 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico 6 M acuoso y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 75 %, 40 mg. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

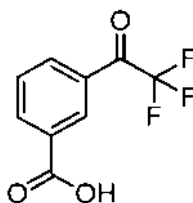
Preparación 198: 3-(3-(Trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)benzoato de metilo

Se agitó 3-(3-(trifluorometil)diazirin-3-il)benzoato de etilo (**Preparación 199**, 226 mg, 0,87 mmol) en metanol (10 ml) con trietilamina (0,36 ml, 2,61 mmol). Se disolvió yodo (662 mg, 2,61 mmol) en 2 ml de metanol y se añadió en porciones hasta que persistió el color naranja pardo. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con NaOH ac. 1 M (30 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma en un rendimiento del 27 %, 60 mg. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40 (t, 3H), 4,38 (c, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,08 (d, 1H).

10 **Preparación 199:** 3-(3-(trifluorometil)diazirin-3-il)benzoato de etilo

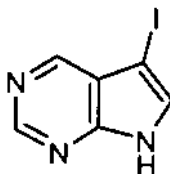
A una solución de 3-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoato de etilo (500 mg, 2,15 mmol) en etanol se le añadió piridina (5 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (500 mg, 7,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 57 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se pasó a través de una columna de intercambio de iones eluyendo con metanol (30 ml). La solución de metanol se evaporó al vacío para dar 3-(2,2,2-trifluoro-1-(hidroxiimino)etil)benzoato de (E)-etilo en forma de un aceite en un rendimiento del 71 %, 401 mg que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución en agitación de 3-(2,2,2-trifluoro-1-(hidroxiimino)etil)benzoato de (E)-etilo (401 mg, 1,54 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió DMAP (17 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (331 mg, 1,74 mmol) en forma de una solución en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la fase orgánica separada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para proporcionar 3-(2,2,2-trifluoro-1-(tosiloxi)imino)etil)benzoato de (E)-etilo en forma de un aceite en un rendimiento del 78 %, 500 mg. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de 3-(2,2,2-trifluoro-1-(tosiloxi)imino)etil)benzoato de (E)-etilo (500 mg, 1,2 mmol) en éter dietílico (5 ml) en un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro interno y un condensador se enfrió a -78 °C. Se introdujo gas amoníaco durante 5 min y después se continuó agitando durante 45 min. La mezcla de reacción se calentó a -33 °C y se agitó durante 2 horas, tiempo después del cual se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche con agitación. La mezcla se evaporó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano:acetato de etilo 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma en un rendimiento del 76 %, 240 mg.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,31 (t, 3H), 4,31 (c, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Preparación 200: Ácido 3-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoico

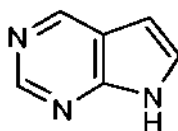
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 42** partiendo de 3-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 26 %, 23 mg.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,71 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

Preparación 201: 5-Yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 202**, 28,0 g, 235 mmol) y N-yodosuccinimida (55,4 g, 246 mmol) en acetonitrilo (470 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se filtraron, se aclararon con acetonitrilo (150 ml) y se secaron al vacío. El sólido se disolvió en 1,5 l de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y a esto se le añadió una solución acuosa 2 N de hidrógeno cloruro hasta ~ pH 9. El precipitado resultante se filtró, se aclaró con agua (300 ml), y se secó al vacío durante 16 horas a 70 °C, -10 mbar, para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 81 %, 46,84 g.

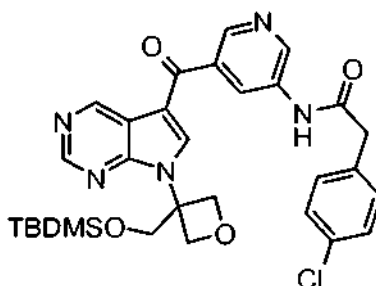
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,56 (s a, 1H); CLEM (sistema 1): T_r = 0,87 min; m/z 246 [M+H]⁺.

Preparación 202: 7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidina

En cada uno de los cuatro recipientes de reacción, se suspendió 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (50,0 g, 260 mmol) en etanol (1,4 l) y una solución de hidróxido de amonio concentrado (140 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,5 g) a cada recipiente y la mezcla se presurizó a 0,14 MPa (20 psi) de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Estas reacciones que todavía contienen material de partida se cargaron con otro 1 g de paladio al 10 % sobre carbono, se presurizó a 0,14 MPa (20 psi) de hidrógeno y se agitó hasta que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró sobre Arbocel, se lavó con etanol, y el filtrado se evaporó para obtener un sólido de color blanco. Los cuatro productos de reacción en bruto se combinaron, se suspendieron en 500 ml de agua y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para obtener 122 g de un sólido de color blanco. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con metanol al 5 % en acetato de etilo (3 x 500 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para obtener otros 30 g de un sólido de color blanco. Los sólidos se combinaron para obtener el compuesto del título en un rendimiento del 98 %, 152 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,63 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,65 (s a, 1H).

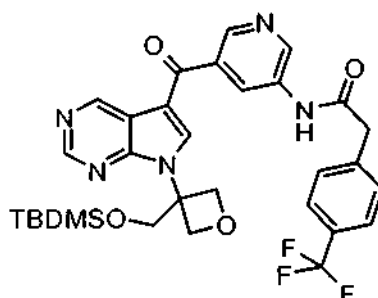
Preparación 203: N-(5-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbon-il}-piridin-3-il)-2-(4-cloro-fenil)acetamida:



Se disolvió (5-amino-piridin-3-il)-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona (**Preparación 216**, 30 mg, 0,068 mmol) en piridina seca (2 ml) en nitrógeno y a esta se le añadió ácido (4-cloro-fenil)-acético (17 mg, 0,102 mmol), seguido de HATU (39 mg, 0,102 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad para proporcionar N-(5-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-piridin-3-il)-2-(4-cloro-fenil)acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido 35 mg, rendimiento del 87 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,23 (s, 6 H) 0,65 (s, 9 H) 3,77 (s, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 4,89 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 5,27 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H).

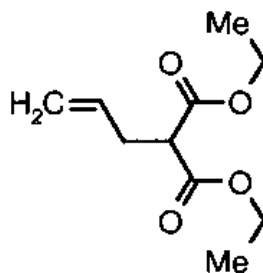
Preparación 204: N-(5-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbon-il}-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida:



5 Se disolvió (5-amino-piridin-3-il)-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona (**Preparación 216**, 30 mg, 0,068 mmol) en piridina seca (2 ml) en nitrógeno y a esta se le añadió ácido (4-trifluorometil-fenil)-acético (21 mg, 0,102 mmol), seguido de HATU (39 mg, 0,102 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (5 ml) y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad para proporcionar N-(5-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbon-il}-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido 39 mg, rendimiento del 92 %.

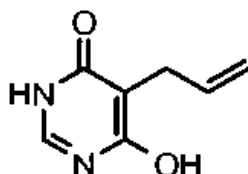
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,29 (s, 6 H) 0,58 (s, 9 H) 3,84 (s, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 4,77 (d, J = 7,4 Hz, 2 H) 5,21 (d, J = 7,4 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,46 (t, J = 2,1 Hz, 1 H) 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,91 - 8,95 (m, 2 H) 9,46 (s, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

15 **Preparación 205:** Éster dietílico del ácido 2-alil-malónico



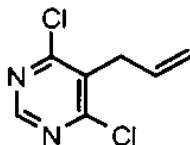
20 Se añadió gota a gota éster dietílico del ácido malónico (100 g, 0,625 mol) a 0 °C a una mezcla de etóxido sódico (46,8 g, 0,688 mol) en etanol (1 l). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió gota a gota 3-bromo-propeno (83,2 g, 0,688 mol) a la mezcla a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 86 %, 100 g, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 206: 5-Alil-6-hidroxi-3H-pirimidin-4-ona

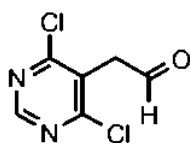


25 Se añadió gota a gota éster dietílico del ácido 2-alil-malónico (**Preparación 205**, 100 g, 0,5 mol) a una mezcla de metóxido sódico (27 g, 0,5 mol) en etanol (1 l) a 0-5 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min. Se añadió acetato de formamidina (51,9 g, 0,5 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y se añadieron ácido clorhídrico acuoso (36,5 %) y agua para ajustar el pH a aproximadamente 3 a 0-20 °C. La mezcla resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro en un rendimiento del 57 %, 87,12 g.

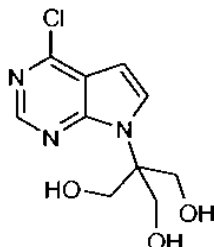
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,96 (d, 1H), 4,89 (m, 2H), 5,76 (m, 1H), 7,89 (s, 1H).

Preparación 207: 5-Alil-4,6-dicloro-pirimidina

5 Se añadió 5-alil-6-hidroxi-3H-pirimidin-4-ona (**Preparación 206**, 40 g, 0,263 mol) a POCl₃ (100 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se evaporó al vacío para retirarla mayoría del POCl₃. El residuo se vertió lentamente en agua enfriada con hielo, que se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 4), se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 59 %, 31 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,59 (m, 2H), 5,09 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 8,59 (s, 1H).

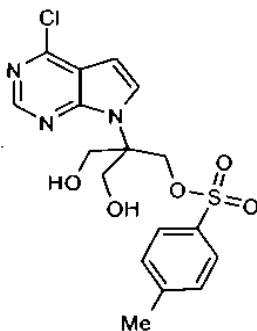
Preparación 208: (4,6-Dicloro-pirimidin-5-il)-acetaldehído

10 A una solución en agitación de 5-alil-4,6-dicloro-pirimidina (**Preparación 207**, 30 g, 0,159 mol) en diclorometano seco (400 ml), se burbujeó ozono a -70 °C durante 30 min. Después de que el exceso de ozono se purgará con gas nitrógeno, se añadió sulfuro de dimetilo (10 ml) a -5 °C, y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por trituración de
15 pentano-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro en un rendimiento del 84 %, 10 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,15 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Preparación 209: 2-(4-Cloro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroximetil-propano-1,3-diol

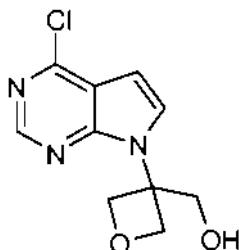
20 Se añadió trisamina (1,27 g, 10,5 mmol) a 4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-acetaldehído (**Preparación 208**, 1,0 g, 5,2 mmol) en etanol (40 ml) y se agitó a reflujo temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano dos veces más y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido en un
25 rendimiento del 74 %, 1,0 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,97 (s a, 1H), 3,09 - 3,27 (m, 2H), 3,51 (d, J = 9,18 Hz, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 4H), 4,06 (d, J = 11,13 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 6,44, 1,76 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 10,74, 4,69 Hz, 1H), 8,40 (s, 1 H); CLEM (Sistema 2): T_r = 1,04 min; m/z 258 [M+H]⁺.

30 **Preparación 210:** 2-(4-Cloro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxi-2-hidroximetil-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



5 Se añadieron trietilamina (0,879 ml, 6,31 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (253 mg, 2,65 mmol) a una solución de 2-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (**Preparación 209**, 650 mg, 2,52 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla se trató en porciones con cloruro de tosilo (505 mg, 2,65 mmol) y se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se lavó con ácido cítrico, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, después se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:DCM 0:100 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro en un rendimiento del 55 %, 570 mg. CLEM (sistema 2): $T_r = 1,28$ min; m/z 412 $[M+H]^+$.

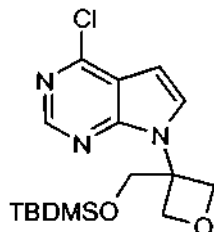
Preparación 211: [3-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-oxetan-3-il]-metanol



10 Se añadió ⁿbutilitio (12,2 ml, 30,6 mmol, 2,5 M en hexanos) a 2-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxi-2-hidroximetil-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (**Preparación 210**, 5,73 g, 13,9 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, momento en el cual se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con diclorometano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 36 %, 1,2 g.

15 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 4,15 (s, 2H), 4,92 (d, $J = 7,22$ Hz, 2H), 5,22 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 3,71$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H).

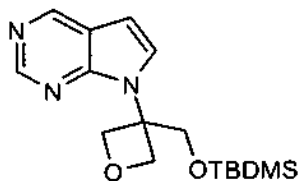
20 **Preparación 212:** 7-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



25 Se añadió imidazol (277 mg, 4,07 mmol) a [3-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-oxetan-3-il]-metanol (**Preparación 211**, 650 mg, 2,71 mmol) en diclorometano (10 ml) y esta mezcla se trató con una solución de cloruro de *t*-butildimetilsililo (495 mg, 3,25 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido en un rendimiento del 91 %, 875 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : -0,21 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 4,22 (s, 2H), 4,88 (d, $J = 7,22$ Hz, 2H), 5,19 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 3,71$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,71$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H); CLEM (sistema 2): $T_r = 1,82$ min; m/z 354 $[M+H]^+$.

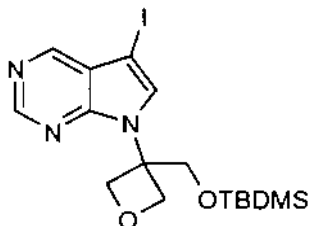
30 **Preparación 213:** 7-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 212**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 82 %, 650 mg.

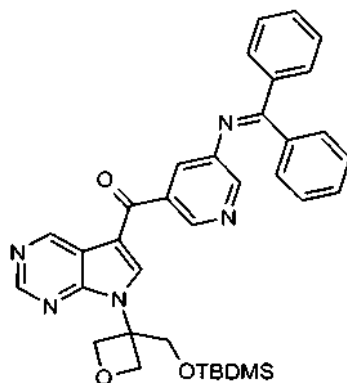
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : -0,24 (s, 6H), 0,76 (s, 9H), 4,24 (s, 2H), 4,91 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 5,22 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 3,71$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); CLEM (sistema 2): $T_r = 0,90$ min; m/z 320 $[M+H]^+$.

Preparación 214: 7-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



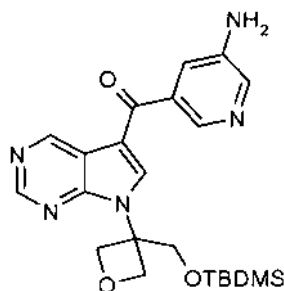
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 213**) y DMF para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 75 %, 675 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,24 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 4,20 (s, 2H), 4,88 (d, J = 7,22 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,81 (s, 1H); CLEM (sistema 2): T_r = 1,55 min; m/z 446 [M+H]⁺.

Preparación 215: (7-(3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-((difenil-metileno)amino)piridin-3-il)metanona

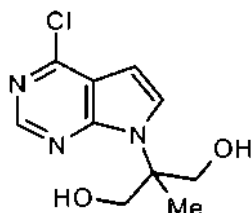


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 24** usando 7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 214**) y 5-[(difenilmetileno)amino]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**Preparación 23**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura en un rendimiento del 51 %, 240 mg.
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,20 (s, 6H), 0,70 (s, 9H), 4,28 (s, 2H), 4,89 (d, J = 7,22 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 7,22 Hz, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 3H), 7,79 (d, J = 7,42 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 2,54 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Preparación 216: (5-amino-piridin-3-il)-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona

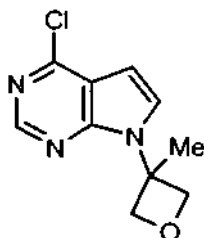


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando (7-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-((difenilmetileno)amino)piridin-3-il)metanona (**Preparación 215**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro en un rendimiento del 76 %, 132 mg.
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,01 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 4,11 (s a, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,17 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

Preparación 217: 2-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropano-1,3-diol

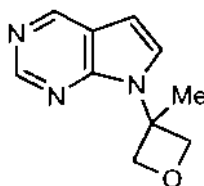
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 1** usando (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (**Preparación 208**) y 2-amino-2-metilpropano-1,3-diol para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo en un rendimiento del 79 %, 3,88 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,66 (s, 3H), 3,86 (dd, 2H), 4,13 (dd, 2H), 4,92 (t, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,59(s, 1 H).

Preparación 218: 4-Cloro-7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadió n-BuLi (6,6 ml de una solución 2,5 M en hexano, 16,5 mmol) a una solución de 2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropano-1,3-diol (**Preparación 217**, 3,63 g, 15,0 mmol), en THF (80 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a -50 °C en 2 horas y se añadió TsCl (3,15 mg, 16,5 mmol) en THF (20 ml) a la reacción. La reacción se dejó calentar a 0 °C en 3 horas y se añadió lentamente n-BuLi adicional (6,6 ml de una solución 2,5 M en una solución de hexano, 16,5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante 50 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y 100 ml de agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:heptano 20:80 a 70:30) para dar un sólido en un rendimiento del 55 %, 1,87 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,79 (s, 3H) 4,72 (d, 2H) 5,15 (d, 2H) 6,69 (d, 1H) 7,78 (d, 1H) 8,59 (s, 1H).

Preparación 219: 7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

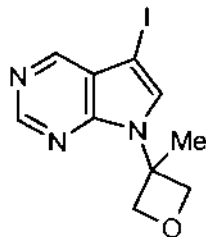
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando 4-cloro-7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 218**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo en un rendimiento del 22 %, 0,341 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81 (s, 3H), 4,72-4,77 (m, 2H), 5,16-5,21 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,02(s, 1H).

El compuesto del título también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

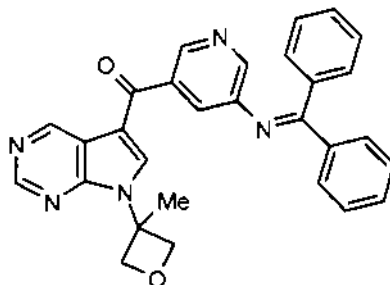
Se añadió lentamente LiHMDS (14,5 ml de una solución 1 M en THF, 14,5 mmol) a una solución de 2-metil-2-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-propano-1,3-diol (**Preparación 278**, 3 g, 14,5 mmol) en THF anhidro (200 ml) durante un periodo de 2 horas (usando una bomba de jeringa) en nitrógeno a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante unos 40 min más antes de añadir lentamente TsCl (2,76 g, 14,5 mmol) en forma de una solución en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante otra hora a 0 °C. La TLC mostró el consumo del material de partida y se añadió otro equivalente de LiHMDS (14,5 ml, 14,5 mmol) a la mezcla y se calentó a 60° durante 16 horas. Después, se añadió una solución ac. sat. de NH₄Cl (200 ml) y después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:Hexano 3:7 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora en un rendimiento del 37 %, 1 g.

Preparación 220: 5-Yodo-7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



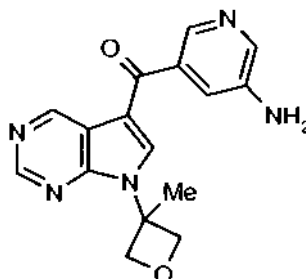
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** usando 7-(3-metil-oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 219**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 78 %, 0,44 g.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,80 (s, 3H), 4,71 (d, 2H), 5,18 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Preparación 221: (5-((difenilmetileno)amino)piridin-3-il)(7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 24** usando 5-yodo-7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 220**) para proporcionar el compuesto del título. CLEM (sistema 2): T_r = 1,24 min; m/z 474 [M+H]⁺.

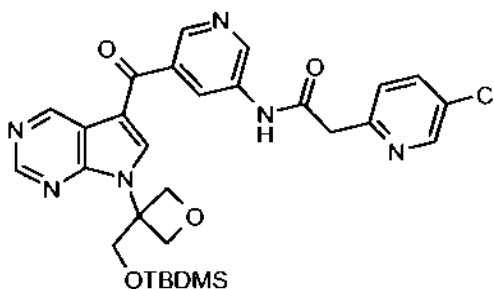
Preparación 222: (5-aminopiridin-3-il)(7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 37** usando (5-((difenil-metileno)amino)piridin-3-il)(7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 221**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 14 % en dos etapas, 64 mg.

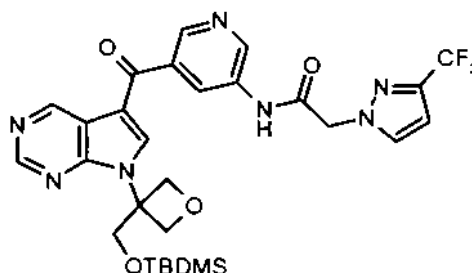
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,89 (s, 3H), 4,75 (d, 2H), 5,23 (d, 2H), 5,64 (s a, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1 H); CLEM (Sistema 4): T_r = 2,30 min; m/z 310 [M+H]⁺.

20 **Preparación 223:** N-[5-({7-[3-({*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}metil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbon-il)piridin-3-il]-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida



Se añadió (5-amino-piridin-3-il)-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona (**Preparación 216**, 30 mg, 0,068 mmol) a una mezcla en agitación de ácido (5-cloropiridin-2-il)acético (17,5 mg, 0,102 mmol) y HATU (38,8 mg, 0,102 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 14 horas. Después, la reacción se enfrió y se añadió una porción adicional de HATU (38,8 mg, 0,102 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y la solución resultante se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y después se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido (35 mg) que se cogió para su uso en la preparación del **Ejemplo 238**.

Preparación 224: N-[5-({7-[3-({*tert*-butil(dimetil)sililoxi}metil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbon-il)piridin-3-il]-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida



Se añadió (5-amino-piridin-3-il)-{7-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona (**Preparación 216**, 30 mg, 0,068 mmol) a una mezcla en agitación de ácido [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (19,8 mg, 0,102 mmol) y HATU (38,8 mg, 0,102 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml) y la solución resultante se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml) y después se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido (44 mg) que se cogió en bruto para su uso en la preparación del **Ejemplo 239**.

Preparación 225: 4-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



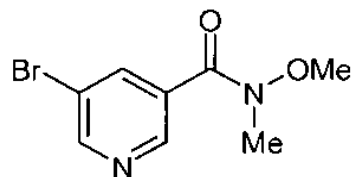
A una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (70,5 g, 0,45 mol) en DCM (1,8 l) se le añadió en porciones N-yodosuccinimida (120 g, 0,54 mol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con agua (250 ml), MeOH (280 ml) y CH₂Cl₂ (280 ml) secuencialmente. El sólido se secó al vacío para proporcionar 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 79 %, 107 g.

Preparación 226: 4-Cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

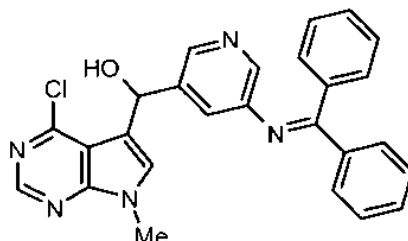


A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 225**, 30 g, 0,1 mol), Cs₂CO₃ (50 g, 0,15 mol) en DMF (150 ml), se le añadió gota a gota MeI (28,4 g, 0,2 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (500 ml). Después, el sólido se recogió por filtración y se lavó con Et₂O (100 ml) para proporcionar 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 61 %, 35

20 g.

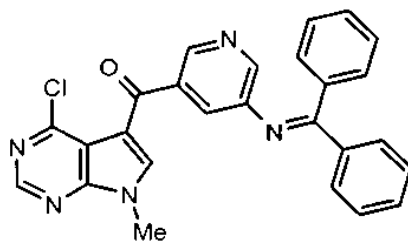
Preparación 227: 5-Bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

5 A una solución de ácido 5-bromo-nicotínico (100 g, 0,5 mol) en THF (2 l) a 0 °C, se le añadió (COCl)₂ (95 g, 0,74 mol). Después de agitar durante 0,5 h, se añadieron Et₃N (152 g, 1,5 mol) y O,N-dimetil hidroxilamina.HCl (140 g, 1,5 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título 5 en forma de un aceite de color pardo en un rendimiento del 82 %, 100 %.

Preparación 228: (4-Cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-((difenilmetileno)amino)piridin-3-il)metanol

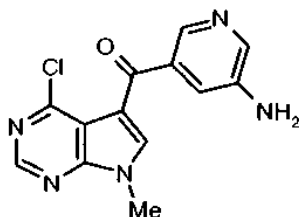
10 A una solución en agitación de 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 226**, 6,6 g, 22,7 mmol) en THF (130 ml) se le añadió n-BuLi (18,2 ml de una solución 2,5 M en hexano, 45 mmol) a -75 °C en N₂, y la mezcla se agitó durante 50 min. Se añadió una solución de 5-((difenilmetileno)amino)nicotinaldehído (**Preparación 106**, 6,5 g, 22,7 mmol) en THF seco (50 ml) y la mezcla se agitó a -70 °C durante 80 min. La mezcla se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 48 %, 5,2 g.

15

Preparación 229: (4-Cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-((difenilmetileno)amino)piridin-3-il)metanona

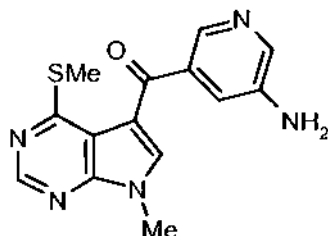
20 A una solución de (4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)(5-((difenilmetileno)amino)piridin-3-il)metanol (**Preparación 228**, 11,4 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml), se le añadió en porciones peryodinato de Dess-Martin (15,9 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y después se añadió NaOH acuoso (30 ml). La mezcla se agitó durante unas 0,5 horas más. Después, la mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo por CH₂Cl₂ (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se lavaron con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 99 %, 11 g.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,4,1H), 8,49 (d, J = 1,2,1H), 8,68 (s, 1H).

Preparación 230: (5-Amino-piridin-3-il)-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona

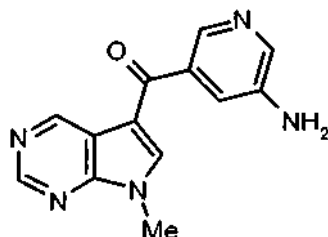
Una solución de [5-(benzhidrilidene-amino)piridin-3-il]-4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 229**, 30 g, 0,066 mol) en THF (200 ml) se añadió a ácido cítrico ac. (200 ml), la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió éter y las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó a pH7 por Na₂CO₃ acuoso. Después, la mezcla se filtró. La torta de filtro se evaporó con tolueno y el residuo se lavó con EtOAc (200 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 95 %, 18 g.

Preparación 231: (5-Amino-piridin-3-il)-(7-metil-4-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona



A una solución de (5-amino-piridin-3-il)-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 230**, 21 g, 0,073 mol) en MeOH (300 ml) se le añadió CH₃SnA (15,5 g, 0,22 mol). La mezcla resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml), el precipitado se filtró, la torta de filtro se lavó con agua (100 ml) después acetona (20 ml) para dar (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-4-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 69 %, 15 g.

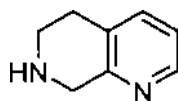
Preparación 232: (5-Amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona



Una mezcla de (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-4-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 231**, 1,5 g, 5 mmol), Ni Raney (10 g) y NH₃H₂O (150 ml) en dioxano (150 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para dar (5-amino-piridin-3-il)-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 15 %, 0,19 g.

RMN ¹H (400 MHz DMSO-d₆) 3,88 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,27-7,28 (m, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,40 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,42 (s, 1H).

Preparación 233: Clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]naftiridina

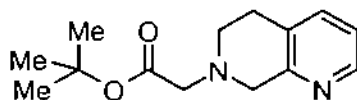


HCl

Una solución metanólica (25 ml) de 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]naftiridina (J. Het. Chem. 2001,38, 535) (1,5 g, 6,69 mmol) se desgasificó con argón durante 20 min seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (2 ml) y Pd/C (300 mg, 20 % en peso) y se agitó en 0,34 MPa (50 psi) de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la finalización de la reacción la mezcla se filtró en un lecho corto de celite y se lavó con metanol (4 x 25 ml). El filtrado se evaporó a sequedad al vacío y se cristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento en un rendimiento del 65 % (calculado como sal 2HCl), 900 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 3,10 (t, 2H), 3,40 (c, 2H), 4,36 (s, 2H), 7,50 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 9,96 (s a, 2H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,56 min; m/z 135,2 [M+H]⁺.

Preparación 234: Éster *terc*-butílico del ácido (5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il)-acético

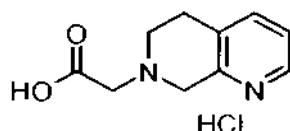


35

Una solución DMF (8 ml) de clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]naftiridina (**Preparación 233**, 400 mg, 1,93 mmol), éster *terc*-butílico del ácido bromo-acético (414,1 mg, 2,12 mmol) y trietilamina (1,64 ml, 11,92 mmol) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso incoloro en un rendimiento del 100 %, 480 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,43 (s, 9H), 2,81 (s, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,29 (d, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,02 min; m/z 249,4 [M+H]⁺.

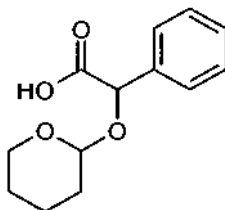
Preparación 235: Clorhidrato del ácido (5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il)-acético



10 Se trató éster *terc*-butílico del ácido (5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il)-acético (**Preparación 234**, 1,25 g, 5,03 mmol) con HCl 4 N en dioxano (25 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío y *el residuo sólido* se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 78 % (calculado como sal HCl), 900 mg.

15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 3,38 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,70 (d, 1H).

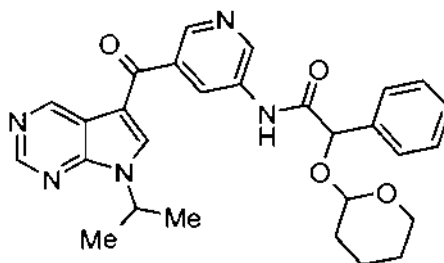
Preparación 236: Ácido fenil-[(tetrahidro-piran-2-iloxi)]-acético



A una solución en agitación de ácido hidroxi-fenil-acético (2 g, 13,4 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió PTSA (51,2 mg, 0,27 mmol) a 0 °C seguido de la adición de 3,4-dihidro-2H-pirano (1,55 g, 18,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otros 15 min y después se calentó gradualmente hasta una temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ ac. saturado (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 2:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo en un rendimiento del 48 %, 1,5 g.

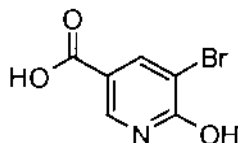
25 CLEM (sistema 10): T_r = 1,82 min; m/z 237 [M+H]⁺.

Preparación 237: N-[5-(7-Isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-carbonil]-piridin-3-il]-2-fenil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acetamida



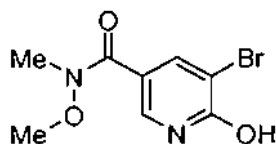
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando ácido fenil-[(tetrahidro-piran-2-iloxi)]-acético (**Preparación 236**) y (5-amino-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 95**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 68 %, 60 mg.

CLEM (sistema 10): T_r = 3,56 min; m/z 500,2 [M+H]⁺.

Preparación 238: Ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico

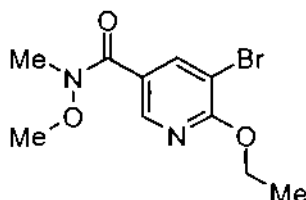
5 Se añadió gota a gota bromo (3,6 ml, 70,5 mmol) a una suspensión de ácido 6-hidroxi-nicotínico (7 g, 50,32 mmol) en agua (70 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó para conseguir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 82 %, 9 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,03 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 12,57 (s a, 1H).

Preparación 239: 5-Bromo-6-hidroxi-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

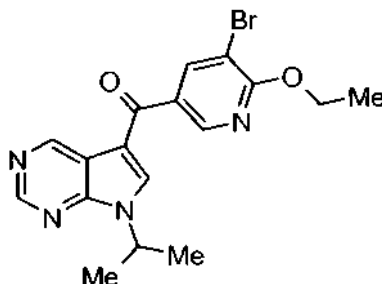
10 Se cogieron ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico (**Preparación 238**, 4 g, 18,4 mmol), HATU (13,95 g, 36,71 mmol), clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (2,15 g, 22,02 mmol) y DIPEA (15,82 ml, 91,75 mmol) en DMF anhidra (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac. saturado (2 x 50 ml), agua (4 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:Hex 4:6 6:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro en 15 38 %, 1,8 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 7,95 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 12,45 (s a, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,67 min; m/z 261,263 [M+H]⁺.

Preparación 240: 5-Bromo-6-etoxi-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

20 Una mezcla de 5-bromo-6-hidroxi-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (**Preparación 239**, 1,80 g, 6,90 mmol), yoduro de etilo (2,8 ml, 34,5 mmol) y carbonato de plata (3,8 g, 13,8 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 2:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo en un rendimiento del 30 %, 600 mg.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (t, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,47 (c, 2H), 8,23 (d, 1 H), 8,54 (d, 1H).

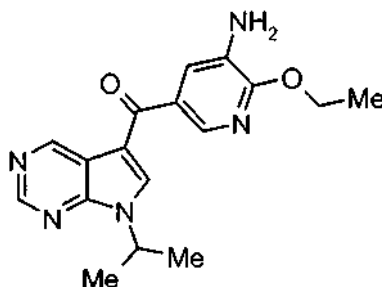
Preparación 241: (5-Bromo-6-etoxi-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona

30 Una solución de 5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 93**, 530 mg, 1,85 mmol) en éter dietílico anhidro (8 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno y se añadió gota a gota n-BuLi (1 ml de una solución 2,03 M en Hexano, 2,03 mmol) durante un periodo de 10 min. Justo después de completarse la adición de n-BuLi, se añadió lentamente una solución de 5-bromo-6-etoxi-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (**Preparación 240**) en éter dietílico anhidro (7 ml) a la

mezcla y se agitó a la misma temperatura durante otra hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante otra hora antes de inactivarse con NH_4Cl ac. sat. (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 2:10) para proporcionar el

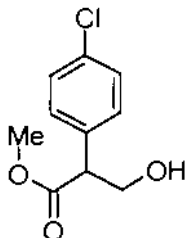
- 5 compuesto del título en forma de una goma amarilla en un rendimiento del 49 %, 350 mg.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,50 (t, 3H), 1,60 (d, 6H), 4,55 (c, 2H), 5,15-5,20 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,32 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

Preparación 242: (5-amino-6-etoxi-piridin-3-il)-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona



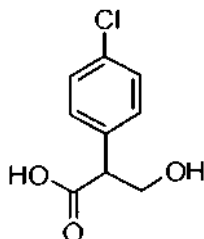
- 10 Se añadió óxido de cobre (I) (38,6 mg, 0,27 mmol) a (5-bromo-6-etoxi-piridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**Preparación 241**, 350 mg, 0,89 mmol) en una solución de amoníaco concentrado (6 ml) y NMP (1 ml). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 130 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). Se extrajo con i-PrOH al 20 % en DCM (6 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH:DCM 5:95) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un
- 15 rendimiento del 24 %, 70 mg.
 CLEM (sistema 10): $T_r = 2,99$ min; m/z 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 243: Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico



- 20 A una solución en agitación de éster metílico del ácido (4-cloro-fenil)-acético (2 g, 10,8 mmol) en DMSO (22 ml) se le añadió metóxido sódico (29,2 mg, 0,54 mmol) a 0 °C. Después, se añadió paraformaldehído (342 mg, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:EtOAc 100:0 a 84:16) para
- 25 proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora en un rendimiento del 52 %, 1,2 g.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,23 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (d, 2H);
 CLEM (sistema 10): $T_r = 3,03$ min; m/z 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

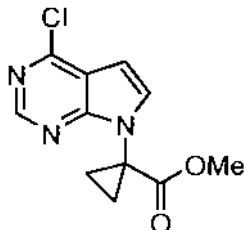
Preparación 244: Ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico



- 30 A una solución en agitación de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico (**Preparación 243**, 500 mg, 2,33 mmol) en THF (7 ml) se le añadió gota a gota una solución de monohidrato de hidróxido de litio (244 mg, 5,82 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó (pH~3) con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para proporcionar el

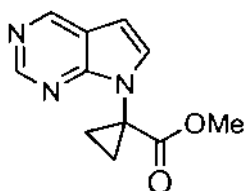
compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 90 %, 420 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 3,58 (dd, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,87 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 12,36 (a, 1 H).

Preparación 245: Éster metílico del ácido 1-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopropanocarboxílico



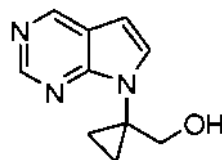
- 5 A una solución en agitación de (4,6-dicloro-pirimidin-5-il)acetaldehído (**Preparación 208**, 2 g, 10,5 mmol) y 1-clorhidrato del éster metílico del ácido amino-ciclopropano-carboxílico (1,33 g, 11,6 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió trietilamina (4,4 ml, 31,6 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 10 horas. Después, se añadió ácido acético (1,21 ml, 21,1 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:EtOAc 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 35 %, 900 mg.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,63-1,66 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 8,65(s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r=2,89 min; m/z 252,1 [M+H]⁺.

- 15 **Preparación 246:** Éster metílico del ácido 1-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-ciclopropanocarboxílico

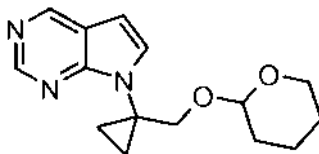


- Una solución de 1 éster metílico del ácido -(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopropanocarboxílico (**Preparación 245**, 920 mg, 3,65 mmol) en etanol (20 ml) se degasificó con argón durante 15 min. Se añadieron hidróxido de amonio (4 ml) y paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno (presión de globo) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite, se lavó con etanol (2 x 10 ml) y el filtrado se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM:metanol 100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma en un rendimiento del 59 %, 470 mg.
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,63-1,66 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,90(s, 1H), 8,94 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r= 2,22 min; m/z 218,2 [M+H]⁺.
 25

Preparación 247: (1-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-ciclopropil)-metanol

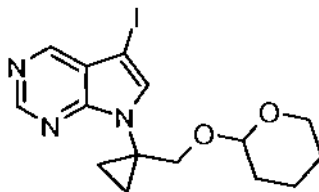


- A una solución en agitación de 1-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-ciclopropanocarboxílico éster metílico del ácido (**Preparación 246**, 610 mg, 2,80 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió borohidruro sódico (318,7 mg, 8,42 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM:metanol 100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro en un rendimiento del 47 %, 250 mg.
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (s, 4H), 3,83 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1H); CLEM (sistema 10):T_r= 1,67 min; m/z 189,9 [M+H]⁺.
 35

Preparación 248: 7-[1-(Tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

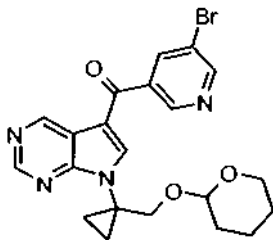
A una solución en agitación de (1-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-ciclopropil)-metanol (**Preparación 247**, 240 mg, 1,27 mmol) en THF (12 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,46 ml, 5,07 mmol) seguido de la adición de PTSA (24 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo claro en un rendimiento del 90 %, 320 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,26 (m, 4H), 1,31-1,55 (m, 5H), 1,67-1,69 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,44 (t, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,88-8,90 (m, 2H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,82 min; m/z 274,6 [M+H]⁺.

Preparación 249: 5-Yodo-7-[1-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución en agitación de 7-[1-(Tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 248**, 390 mg, 1,43 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (481,5 mg, 2,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (8 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 99:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 79 %, 450 mg.

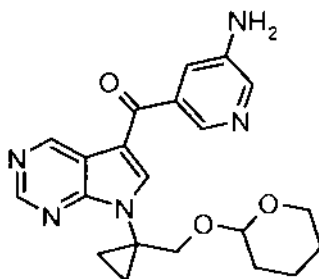
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,70 (m, 10H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,42 (t, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,28 min; m/z 400,2 [M+H]⁺.

Preparación 250: (5-Bromo-piridin-3-il)-{7-[1-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona

A una solución en agitación de 5-yodo-7-[1-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 249**, 450 mg, 1,13 mmol) en éter dietílico (6 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (2M en hexano, 0,62 ml, 1,24 mmol) a -70 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (304 mg, 1,24 mmol) en éter dietílico (2,5 ml) a -70 °C y se agitó a la misma temperatura durante otros 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color pardo claro en un rendimiento del 35 %, 250 mg.

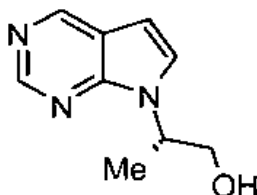
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,25-1,57 (m, 10H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 8,36(s, 1H), 8,40(s, 1H), 8,96(s, 1H), 8,99(s, 1H), 9,02(s, 1H), 9,45(s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,17 min; m/z 456,8, 459 [M+H]⁺.

Preparación 251: (5-amino-piridin-3-il)-{7-[1-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona



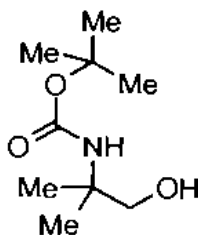
A una solución en agitación de (5-bromo-piridin-3-il)-{7-[1-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-metanona (**Preparación 250**, 200 mg, 0,45 mmol) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (1,5 ml) se le añadió hidróxido de amonio (15 ml). Después, se añadió óxido de cobre (I) (3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (5 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 96:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color blanco en un rendimiento del 45 %, 80 mg.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,17-1,53 (m, 10H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,63 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,55 (s, 1 H), 5,64 (s, 2H), 7,27 (s, 1 H), 8,18-8,20 (m, 3H), 8,99 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 2,59 min; m/z 394,1 [M+H]⁺.

Preparación 252: (S)-2-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-propan-1-ol



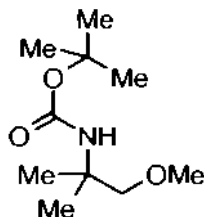
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 8** usando (2S)-2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propan-1-ol (**Preparación 4**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 100 %, 2,8 g.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,43 (d, 3H), 3,68-3,79 (m, 2H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

Preparación 253: Éster *tert*-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico



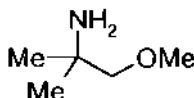
A una mezcla de 2-amino-2-metil-propan-1-ol (2 g, 22,43 mmol) y trietilamina (3,12 ml, 22,43 mmol) en THF se le añadió lentamente boc-anhídrido (4,89 g, 22,43 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 92 %, 3,9 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 3,56-3,58 (d, 2H), 4,00 (s a, 1 H), 4,62 (s a, 1 H).

30

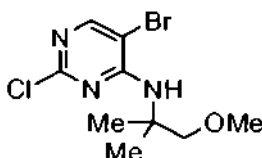
Preparación 254: Éster *tert*-butílico del ácido (2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico

Se añadió KOH (3,47 g, 61,82 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico (**Preparación 253**, 3,9 g, 20,6 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) seguido de la adición lenta de sulfato de dimetilo a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 48 horas. La masa de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite, se lavó con DCM (3 x 50 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento del 88 %, 3,7 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 3,29 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 4,73 (s a, 1 H).

Preparación 255: 2-Metoxi-1,1-dimetil-etilamina

Se añadió lentamente TFA (5,8 ml, 78,7 mmol) a una solución en DCM (25 ml) de éster *tert*-butílico del ácido (2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico (**Preparación 254**, 3,2 g, 15,74 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante otras 3 horas y después todos los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con una mezcla de IPA/DCM (1:4) (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secó sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro en un rendimiento del 100 %, 1,6 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 7,80 (s a, 2H).

Preparación 256: (5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amina

Se añadió lentamente trietilamina (73,1 ml, 526,6 mmol) a una solución de 5-Bromo-2,4-dicloro-pirimidina (40 g, 175,5 mmol) en acetonitrilo (400 ml) a 0 °C y después se añadió en porciones 2-metoxi-1,1-dimetil-etilamina (**Preparación 255**, 23,4 g, 263,3 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La TLC mostró la presencia de pirimidina de partida sin reaccionar, pero la reacción no continuó posteriormente. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, gradiente de acetato de etilo:hexano 1:9 a 2:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 23 % (se recuperaron 10 g de pirimidina de partida), 12 g.

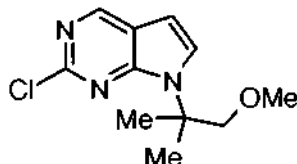
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,40 (s, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 8,29 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,56 min; m/z 294, 296 [M+H]⁺.

Preparación 257: [2-Cloro-5-((E)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 61** usando (5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amina (**Preparación 256**), catecol borano y etoxiacetileno (40 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo claro en un rendimiento del 44 %, 2,6 g.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,25 (t, 3H), 1,37 (s, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,92 (c, 2 H), 5,74 (d, 1H), 6,12(s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,88(s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,65 min; m/z 286,3 [M+H]⁺.

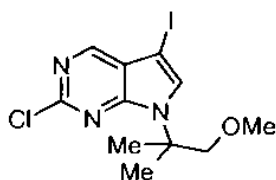
Preparación 258: 2-Cloro-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 62** usando [2-Cloro-5-((E)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amina (**Preparación 257**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 91 %, 2 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,68 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,90 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,29 min; m/z 240 [M+H]⁺.

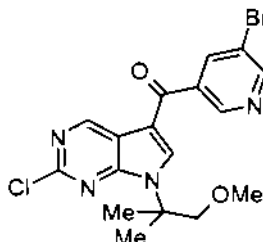
Preparación 259: 2-Cloro-5-yodo-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 63** usando 2-Cloro-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 258**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento en un rendimiento del 75 %, 2,3 g.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,67 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,65 min; m/z 365,8 [M+H]⁺.

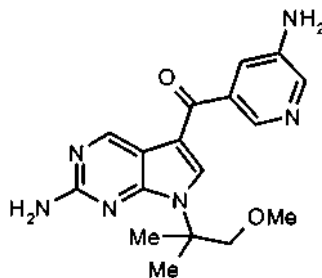
Preparación 260: (5-Bromo-piridin-3-il)-[2-cloro-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 64** usando 2-Cloro-5-yodo-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 259**) y 5-Bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo en un rendimiento del 34 %, 900 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,73 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 8,22 (s, 1 H), 8,42 (t, 1 H), 8,98 (t, 2H), 9,35(s, 1H).

Preparación 261: [2-Amino-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-(5-amino-piridin-3-il)-metanona

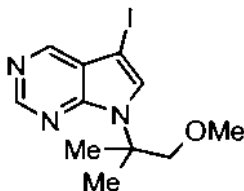


30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 65** usando (5-Bromo-piridin-3-il)-[2-cloro-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 260**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 41 %, 300 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,68 (s, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,11 (dd, 2H), 8,93 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r= 2,40 min; m/z 341,2 [M+H]⁺.

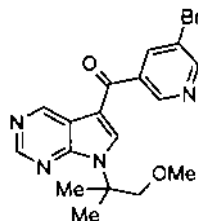
Preparación 262: 5-Yodo-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



10 Una solución en THF anhidro (100 ml) de 2-(5-Yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-propan-1-ol (**Preparación 22**) (32 g, 100,91 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de NaH (60 % en aceite de parafina, 2,98 g, 121,13 mmol) en THF anhidro (200 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se calentó a otros 30 minutos y se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (19 ml, 302,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100-200, gradiente de hexano:EtOAc 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo en un rendimiento del 22 %, 7,5 g.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,70 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,82 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 3,42 min; m/z 331,6 [M+H]⁺.

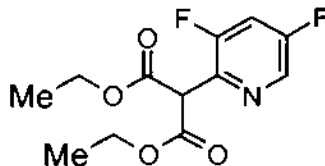
Preparación 263: (5-Bromo-piridin-3-il)-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 64** usando 5-Iodo-7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 262**) y 5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo claro en un rendimiento del 51 %, 3 g.

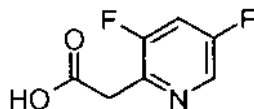
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (s, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 8,98 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,47 (s, 1H); CLEM (sistema 10): T_r= 3,13 min; m/z 388,6, 390,6 [M+H]⁺.

Preparación 264: Éster dietílico del ácido 2-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-malónico



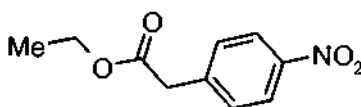
30 A una solución en agitación de 2,3,5-trifluoro-piridina (2 g, 15,02 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se le añadió malonato de dietilo (4,60 g, 28,72 mmol). Después, se añadió carbonato de cesio (9,35 g, 28,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en un rendimiento del 85 %, 3,5 g.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25-1,30 (m, 6 H), 4,20-4,29 (m, 4 H), 4,88 (s, 1 H), 7,77-7,81 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H).

Preparación 265: Ácido (3,5-difluoro-piridin-2-il)-acético

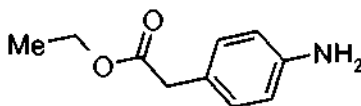
5 A una solución en agitación de éster dietílico del ácido 2-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-malónico (1 g, 3,56 mmol) (**Preparación 264**) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de monohidrato de hidróxido de litio (462 mg, 10,4 mmol) en agua (4 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó (pH ~3) con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con isopropanol al 20 %-diclorometano (5 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM: MeOH 100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 53 %, 336 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3,32 (s, 2H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,99 (t, 1H); CLEM (sistema 10): T_r = 0,65 min; m/z 174 [M+H]⁺.

Preparación 266: Éster etílico del ácido (4-nitro-fenil)-acético

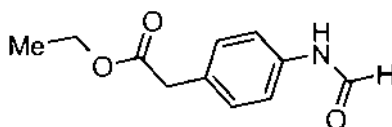
15 A una solución en agitación de ácido (4-nitro-fenil)-acético (3 g, 16,4 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió ácido sulfúrico (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución ac. 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro en un rendimiento del 98 %, 3,4 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (t, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,16 (c, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,18 (d, 2H).

Preparación 267: Éster etílico del ácido (4-amino-fenil)-acético

25 Una solución de éster etílico del ácido (4-nitro-fenil)-acético (**Preparación 266**, 3,4 g, 16,1 mmol) en metanol (100 ml) se desgasificó con argón durante 15 min, se trató con paladio al 10 % sobre carbono (700 mg), y después se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno (presión de globo) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol (2 x 20 ml) y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en un rendimiento del 96 %, 2,8 g.

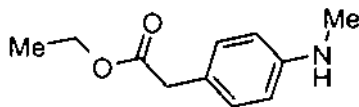
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (t, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,60 (s a, 2H), 4,11 (c, 2 H), 6,63 (d, 2H), 7,05 (d, 2H).

Preparación 268: Éster etílico del ácido (4-formilamino-fenil)-acético

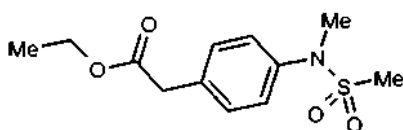
30 Una mezcla de anhídrido acético (0,33 ml, 3,57 mmol) y ácido fórmico (0,17 ml, 4,46 mmol) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente una solución de éster etílico del ácido (4-amino-fenil)-acético (**Preparación 267**, 500 mg, 2,79 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de DCM:MeOH 100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en un rendimiento del 93 %, 500 mg.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17 (t, 3H), 3,59 (s, 2H), 4,05 (c, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

40

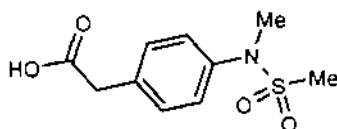
Preparación 269: Éster etílico del ácido (4-metilamino-fenil)-acético

A una solución en agitación de éster etílico del ácido (4-formilamino-fenil)-acético (**Preparación 268**, 500 mg, 2,41 mmol) en THF (10 ml) se le añadió un complejo borano-sulfuro de dimetilo (0,3 ml, 3,13 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:EtOAc 100:0 a 75:25) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en un rendimiento del 91 %, 460 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (t, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,66 (s a, 1 H), 4,11 (c, 2H), 6,56 (d, 2H), 7,09(d, 2H).

10 **Preparación 270:** Éster etílico del ácido [4-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-acético

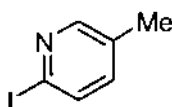
A una solución en agitación de éster etílico del ácido (4-metilamino-fenil)-acético (**Preparación 269**, 418 mg, 2,16 mmol) en piridina (4 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma en un rendimiento del 78 %, 460 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (t, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 4,14 (c, 2H), 7,28-7,33 (m, 4H).

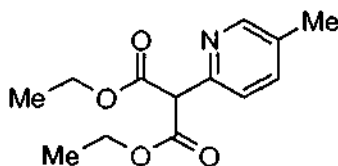
Preparación 271: Ácido [4-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 265** usando éster etílico del ácido [4-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-acético (**Preparación 270**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 85 %, 350 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 2,92 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,33 (d, 2H); CLEM (sistema 10): T_r = 1,05 min; m/z 244 [M+H]⁺.

Preparación 272: 2-Yodo-5-metil-piridina

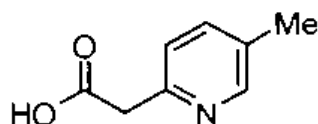
A una solución en agitación de 2-bromo-5-metil-piridina (2 g, 11,6 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió yoduro sódico (6,97 g, 46,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,24 ml, 17,44 mmol) en condiciones de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en un rendimiento del 55 %, 1,4 g. CLEM (sistema 10): T_r = 3,10 min; m/z 220 [M+H]⁺.

35 **Preparación 273:** Éster dietílico del ácido 2-(5-metil-piridin-2-il)-malónico

A una solución en agitación de 2-yodo-5-metil-piridina (**Preparación 272**, 1 g, 4,57 mmol) y malonato de dietilo (2,08 ml, 13,70 mmol) en dioxano anhidro (12 ml) se le añadió carbonato de cesio (4,46 g, 13,7 mmol) y la solución se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadieron CuI (174 mg, 0,91 mmol) y ácido picolínico (225 mg, 1,83 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:EtOAc 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en un rendimiento del 23 %, 300 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,15-1,18 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 4,12-4,17 (m, 4H), 5,01 (s, 1H), 7,30 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1H), 8,34 (s, 1H).

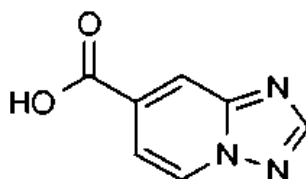
Preparación 274: Ácido (5-metil-piridin-2-il)-acético



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 265** usando éster dietílico del ácido 2-(5-metil-piridin-2-il)-malónico (**Preparación 273**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en un rendimiento del 83 %, 100 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 2,26 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 7,21 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H); CLEM (sistema 10): T_r = 0,73 min; m/z 152 [M+H]⁺.

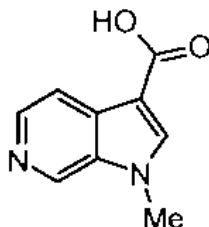
Preparación 275: Ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico



A una solución de 2-aminoisonicotinato de metilo (28,8 g, 191 mmol) en DMF (97,5 ml) se le añadió DMF-DMA (70,6 ml, 496 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se concentró para dar un residuo. Al residuo se le añadió MeOH (381 ml), seguido de NH₂OHSO₄ (31,9 g, 248 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo en un rendimiento del 18 %, 6 g. A una solución de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo (3 g, 16 mmol) en metanol se le añadió LiOH ac. 1 M (70 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 5-6 usando HCl ac. y la mezcla total se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 38 %, 1,05 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,56-7,58 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 9,04-9,06 (m, 1H), 13,5-14,0 (s, 1H).

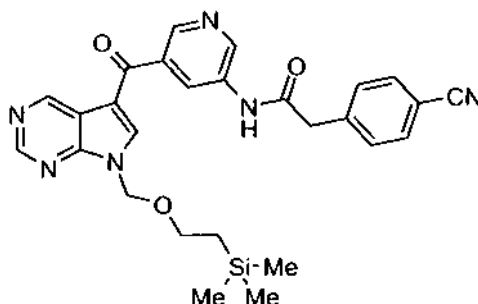
Preparación 276: Ácido 1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxílico



Se disolvió 1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (documento WO 05066132) (6,5 g, 40,6 mmol) en una mezcla de THF (120 ml) y alcohol *terc*-butílico (40 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-metil-2-buteno (120 ml de una solución 2 M en THF, 46 mmol) seguido de una solución de NaClO₂ (11,0 g, 122 mmol) y NaH₂PO₄ (21,9 g, 183 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos y el residuo se filtró. El contenido precipitó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 57 %, 4,1 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,96 (s, 3H), 7,87-7,89 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1 H), 8,91 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

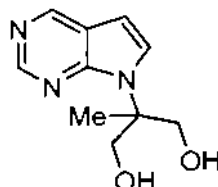
Preparación 277: 2-(4-Ciano-fenil)-N-{5-[7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbon-il]-piridin-3-il}-acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-amino-piridin-3-il)-[7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 103**) y ácido 4-ciano-fenilacético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 71 %, 235 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ : -0,11 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,75 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,25$ min; m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

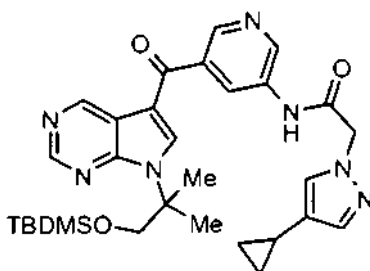
Preparación 278: 2-Metil-2-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-propano-1,3-diol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 246** usando 2-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-propano-1,3-diol (**Preparación 217**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 93 %, 800 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1,65 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 2H), 4,94 (t, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

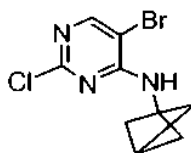
Preparación 279: N-(5-[7-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbon-il]-piridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-pirazol-1-il)-acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-amino-piridin-3-il)-[7-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 38**) y ácido (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético (**Preparación 88**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 41 %, 55 mg.

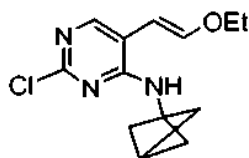
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ : -0,24 (s, 6H), 0,46 (m, 2H), 0,60 (s, 9H), 0,79 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 4,11 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,75 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,78$ min; m/z 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 280: Biciclo[1,1,1]pent-1-il-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-amina



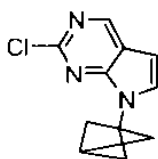
5 A una solución de 5-Bromo-2,4-dicloro-pirimidina (6 g, 26,3 mmol) y biciclo[1,1.1]pent-1-ilamina (4,7 g, 39,5 mmol) en acetonitrilo (60 ml), se le añadió TEA (16,5 ml, 118 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano 1:99) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 82 %, 4,8 g.
 RMN ¹H(400 MHz, DMSO-D6) δ: 2,10 (d, 6H), 2,48-2,50 (m, 1H), 8,26 (d, 2H); CLEM (Sistema 10): T_r= 3,64 min; m/z 276 [M+H]⁺.

Preparación 281: Biciclo[1,1.1]pent-1-il-[2-cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-amina



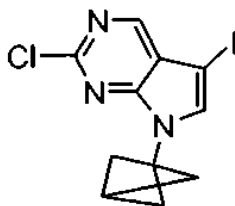
10 A una solución en agitación de biciclo[1,1.1]pent-1-il-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-amina (**Preparación 280**, 2 g, 7,29 mmol) en tolueno seco (70 ml) se le añadió (Z)-1-etoxi-2-(tributylestannil)eteno (2,7 ml, 8,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 20 min y después se añadió Pd(PPh₃)₄ (421 mg, 0,36 mmol), seguido de desgasificación durante otros 20 min y calentamiento a 110 °C en N₂ durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución 2 M de KF y se filtró a través de una capa de Celite.
 15 El filtrado se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: Hexano 18: 82) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde pálido en un rendimiento del 77 %, 1,5 g.
 20 RMN ¹H(400 MHz, DMSO-D6) δ:1,24(t, 3H), 2,08(d, 6H), 2,47(m, 1H), 3,99(c, 2H), 5,17(d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): T_r = 3,54 min; m/z 266 [M+H]⁺.

Preparación 282: 7-Biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



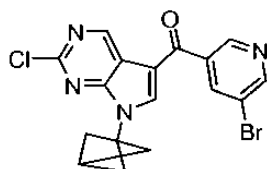
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 62** usando biciclo[1,1.1]pent-1-il-[2-cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-amina (**Preparación 281**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 89 %, 1,4 g.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ:2,41 (d, 6H), 2,69 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,92 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): T_r = 3,45 min; m/z 220 [M+H]⁺.

Preparación 283: 7-Biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 63** usando 7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 282**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en un rendimiento del 72 %, 1,3 g .
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 2,40 (d, 6H), 2,68 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): T_r = 3,89 min; m/z 346 [M+H]⁺.

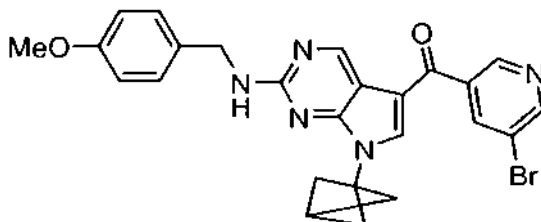
35 **Preparación 284:** (7-Biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-bromo-piridin-3-il)-metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 64** usando 7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 283**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 58 %, 1,1 g.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 2,47 (d, 6H), 2,72 (m, 1H), 8,40-8,42 (m, 2H), 8,99-9,00 (m, 2H), 9,33 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): T_r = 3,73 min; m/z 405 [M+H]⁺.

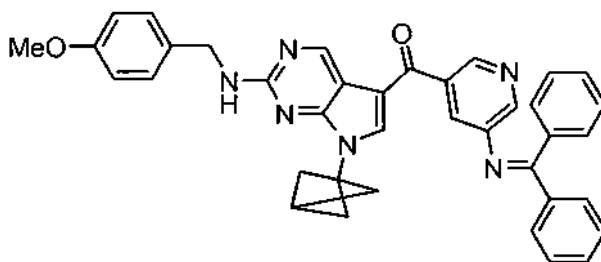
Preparación 285: [7-Biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]5-bromo-piridin-3-il)-metanona



10 A una solución de (7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(5-bromo-piridin-3-il)-metanona (**Preparación 284**, 1,1 g, 2,72 mmol) y 4-metoxi bencil amina (1,06 ml, 8,16 mmol) en dioxano (40 ml), se le añadió DIPEA (1,7 ml, 10,8 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C en irradiación por microondas durante 6 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA: Hexano 25: 75) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino en un

15 rendimiento del 84 %, 1,15 g.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 2,35 (d, 6H), 2,64 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,91-8,94 (m, 2H); CLEM (Sistema 10): T_r = 3,81 min; m/z 504,2 [M+H]⁺.

Preparación 286: [5-(Benzidrilideno-amino)-piridin-3-il]-[7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona

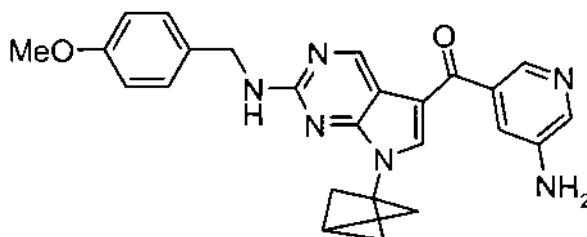


20 A una solución en agitación de [7-Biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)-(5-bromo-piridin-3-il)-metanona (**Preparación 285**, 1,18 g, 2 mmol) y benzofenonaimina (0,50 ml, 3 mmol) en tolueno seco (50 ml), se le añadió carbonato de cesio (3,2 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se purgó en N₂ durante 20 min y después se añadieron Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,2 mmol) y BINAP (125 mg, 0,2 mmol) seguido de

25 desgasificación durante otros 10 min y reflujo durante una noche. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano 25:75) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo en un rendimiento del 85 %, 1,1 g .

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 2,36 (d, 6H), 2,65 (m, 1 H), 3,70 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,36-7,37 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,89 (s, 1 H); CLEM (Sistema 9): T_r = 4,02 min; m/z 605 [M+H]⁺.

Preparación 287: (5-amino-piridin-3-il)-[7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -5-il]-metanona

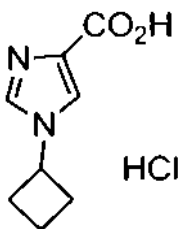


35

A una solución de [5-(benzhidrilideno-amino)-piridin-3-il]-[7-biciclo[1,1.1]pent-1-il-2-(4-metoxi-bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**Preparación 286**, 475 mg, 0,78 mmol) en THF (15 ml), se le añadió ácido cítrico (15 ml de una solución ac. 1 N) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se detuvo con una solución ac. sat. de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna en alúmina neutra (Metanol:DCM 3: 97) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido en un rendimiento del 92 %, 320 mg.

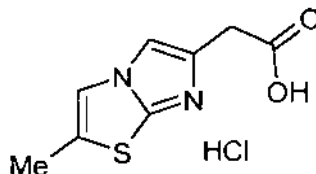
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ : 2,36 (d, 6H), 2,64 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 8,10-8,12 (m, 2H), 8,92 (s, 1H); CLEM (Sistema 10): $T_r = 3,10$ min; m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 288: Clorhidrato del ácido 1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico



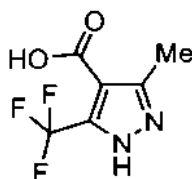
Se añadió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (documento WO 2007042545) (45 g, 0,27 mol) a ciclobutilamina (50 g, 0,70 mol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la solución se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 de EtOAc:Heptano). El residuo oleoso se trituró con TBME:heptano (1:1) y el sólido resultante se recogió y se secó, dando éster etílico del ácido 1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico (35 g, 67 %, segundo cultivo no cosechado). Se disolvió éster etílico del ácido 1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico (35 g, 0,21 mol) en HCl 6 N (300 ml) y se sometió a reflujo durante 1 día. La solución se concentró a sequedad al vacío. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno, se trituró con tolueno y después se secó al vacío, dando el compuesto del título, rendimiento 88 %, 37,2 g, m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 289: Clorhidrato del ácido (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acético



Se añadió 4-bromo-3-oxobutanoato de etilo (92 g, 0,35 mol) a una solución de 5-metiltiazol-2-amina (40 g, 0,35 mol) en acetona (400 ml). La mezcla se dejó en reposo durante una noche y después se evaporó para dar bromuro de 2-amino-3-(4-etoxi-2,4-dioxobutil)-5-metiltiazol-3-ilo en un rendimiento del 82 %, 101 g. Después se sometió a reflujo a bromuro de 2-amino-3-(4-etoxi-2,4-dioxobutil)-5-metiltiazol-3-ilo (101 g, 0,28 mol) en etanol (250 ml) durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó para dar bromhidrato de 2-(2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetato de etilo en forma de cristales de color amarillo en un rendimiento del 97 %, 85 g. Se añadió K_2CO_3 sólido a una solución de bromhidrato de 2-(2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetato de etilo (85 g, 0,28 mol) en agua (300 ml) a pH ~8. El producto se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml), y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar 2-(2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetato de etilo en un rendimiento del 84 %, 52 g. Se calentó 2-(2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetato de etilo (52 g, 0,23 mol) a reflujo en HCl acuoso al 10 % (150 ml) durante 2 horas. La solución se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo en un rendimiento del 59 %, 32,3 g; m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 290: Ácido 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



A una solución de acetoacetato de bencilo (57,6 g, 300 mmol) en MeOH (50 ml) en un recipiente de presión de 350 ml se le añadió H_2NMe (150 ml de una solución 2 M en MeOH, 300 mmol) y ácido acético (2 ml). El recipiente tapado se puso en un baño de aceite a 70 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de haberse enfriado la mezcla a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío dejando una emulsión de color amarillo, que se disolvió en EtOAc (500 ml) y se añadió MgSO_4 para retirar agua. EL agente de secado se retiró por filtración, y el

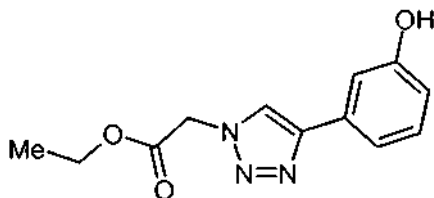
disolvente se evaporó al vacío para dar 3-(Metilamino)but-2-enoato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color amarillo con rendimiento cuantitativo 60 g que se usó sin purificación adicional.

5 A una solución de 3-(metilamino)but-2-enoato de bencilo (60 g, 300 mmol) y piridina (27 ml, 330 mmol) en THF (500 ml), enfriada a -20 °C, se le añadió anhídrido trifílico (45 ml, 315 mmol) durante un periodo de 30 min. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche dando como resultado una mezcla de reacción de color amarillo transparente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo de color naranja se recogió en agua (1 l) y Et₂O (1 l). Tras la agitación la mezcla se colocó en un embudo de decantación de 3 l, todo el material sólido se disolvió. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación del disolvente al vacío proporcionó 3-(metilamino)-2-(trifluoroacetil)but-2-enoato de bencilo en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 97 %, 90 g que se usó sin purificación adicional.

15 A una solución de 3-(metilamino)-2-(trifluoroacetil)but-2-enoato de bencilo (90 g, 300 mmol) en una mezcla de THF (900 ml) y ácido acético (100 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (14,6 ml, 300 mmol) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar una masa de color amarillo brillante. La masa se disolvió en EtOAc (1 l) y agua (1 l) con calentamiento suave, se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase acuosa se neutralizó a pH 7-8 con NaHCO₃. Esta mezcla se transfirió a un embudo de separación de 3 l, las fases se mezclaron vigorosamente, se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color blanquecino en un rendimiento del 89 % 74 g que se usó sin purificación adicional.

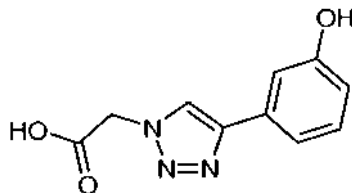
20 Una mezcla de 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo (74 g, 285 mmol), Pd/C (45 g, 10 % sobre C) y EtOAc (1 l) se trató en un aparato Parr a temperatura ambiente con H₂ (0,1 MPa (15 psi)) durante 5 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron Et₂O (1 l) y agua (200 ml) y la fase acuosa se hizo ligeramente básica (pH 8-9) con Na₂CO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (5 x 200 ml). A la fase acuosa se le añadió gota a gota HCl conc. hasta pH 4-5 y seguido de la extracción con Et₂O (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en un rendimiento del 74 % 7,4 g; p.f. 308-310 °C (desc.) m/z 195 [M+H]⁺

Preparación 291: [4-(3-Hidroxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo

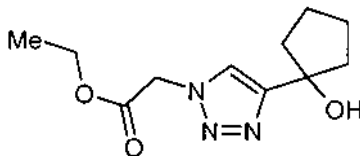


30 Se disolvió azidoacetato de etilo (14,9 g, 115 mmol) en *terc*-butanol (200 ml), y se añadió 3-hidroxibenzonitrilo al 95 % (13,7 g, 110 mmol). Se añadió una solución de ascorbato sódico (2,18 g, 11 mmol) en agua (100 ml), seguido de una solución 0,3 M de sulfato de cobre en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se evaporó a sequedad al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo en un rendimiento de ~100 % (27,7 g).
EM m/z 246 [M-H]⁻

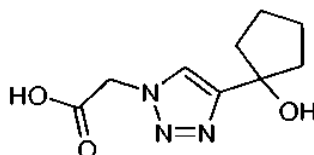
Preparación 292: Hidrato del ácido [4-(3-hidroxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acético



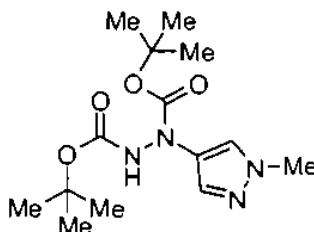
40 Se disolvió [4-(3-Hidroxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo (**Preparación 291**, 27,2 g, 0,110 mol) en metanol (200 ml), y se añadió una solución de NaOH (4,84 g, 121 mmol) en agua (40 ml). La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporó metanol al vacío, se añadió agua (120 ml) y la solución se calentó a reflujo con carbón vegetal activado. La mezcla se filtró y se añadió 1HCl 1 M al filtrado. La mezcla se disolvió mediante la adición de agua (120 ml) y se enfrió para llevar a cabo la cristalización. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo (pf 186,3-188,7 °C) en un rendimiento del 99,0 %, 23,9 g.
EM m/z 218 [M-H]⁻

Preparación 293: [4-(1-Hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo

5 Se disolvió azidoacetato de etilo (2,58 g, 20 mmol) en *tert*-butanol (15 ml) y se añadió 1-hidroxiciclopentanocarbonitrilo (2,20 g, 20 mmol). Una solución de ascorbato sódico (0,792 g, 4 mmol) en agua (10 ml) seguido de una solución 0,3 M de sulfato de cobre (0,67 ml) se añadió a la mezcla y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante unas 48 horas más. La solución se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo verdoso en un rendimiento del 98 %, 4,69 g. EM m/z 238 [M-H]⁻

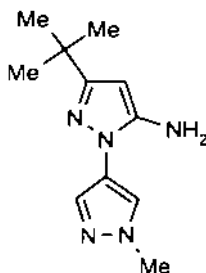
10 **Preparación 294:** Ácido [4-(1-hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acético

15 A una solución de [4-(1-hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo (**Preparación 293**, 36,4 g, 151 mmol) en agua (50 ml), se le añadió una solución de NaOH (7,60 g, 190 mmol) en agua (25 ml). La solución se calentó a reflujo con carbón vegetal activado, se filtró a través de Celite y se añadió NaHSO₄ (25,8 g, 190 mmol). Se añadió EtOAc (50 ml) al filtrado. El precipitado formado se separó por filtración, se disolvió en EtOAc (100 ml) y la solución se filtró. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 x 50 ml) y los extractos combinados se evaporaron hasta un volumen de 100 ml. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una sustancia cristalina incolora en un rendimiento del 87 %, 27,8 g. p.f. 124,0-126,0 °C; EM m/z 212 [M+H]⁺

20 **Preparación 295:** 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

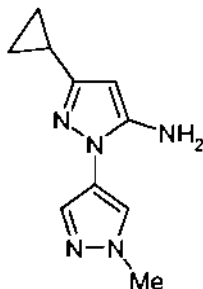
25 A una solución de 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (21 g, 0,12 mol) en éter seco (200 ml) a -78 °C se le añadió *n*-BuLi (84,5 ml de una solución 2,5 M en hexano, 0,18 mol) durante un periodo de 30 min y la mezcla se agitó durante unos 30 min más. Se añadió una solución de (*Z*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (30,4 g, 0,12 mol) en éter (100 ml) a la mezcla de reacción durante un periodo de 10 min y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se calentó a 0 °C y se detuvo con agua enfriada con hielo y se extrajo con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto se lavó con hexano y después se secó al vacío para dar el compuesto del título en un rendimiento del 30 %, 11,2 g. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,60 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 1,44 (m, 18 H). CLEM: 313 (M+H)⁺

30

Preparación 296: 3-*tert*-butil-1'-metil-1'-H-1,4'-bipirazol-5-amina

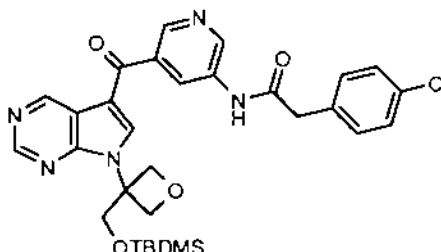
Una mezcla de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (**Preparación 295**, 12,3 g, 0,039 mol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (5,4 g, 0,043 mol) se disolvió en MeOH (36 ml) y se añadió lentamente HCl (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. La reacción se destiló para retirar MeOH y se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ a pH~8 seguido de la extracción con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) seguido de concentración al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc 50:50) para dar el compuesto del título en un rendimiento del 41 %, 7,2 g.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); CLEM: m/z 220 [M+H]⁺.

Preparación 297: 3-ciclopropil-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-5-amina



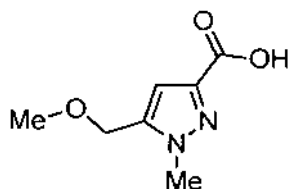
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 296**: usando 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (**Preparación 295**) y 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 48 %, 1,7 g.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 0,55-0,57 (m, 2H), 0,75-0,80 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 1H), 3,83(s, 3H), 5,08-5,09 (m, 3H), 7,57(s, 1 H), 7,90(s, 1 H).
 CLEM: [M+H]⁺ 204

Preparación 298: N-[5-((7-[3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)oxetan-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbon-il)piridin-3-il]-2-(4-clorofenil)acetamida

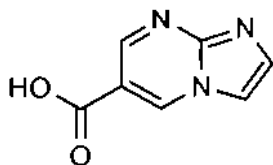


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 223** usando (5-aminopiridin-3-il)(7-(3-metiloxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**Preparación 222**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 87 %, 35 mg.
 CLEM (Sistema 2): T_r = 1,49 min; m/z 592 [M+H]⁺.

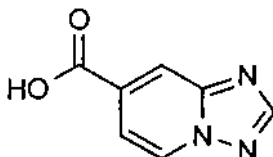
Preparación 299: Ácido 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



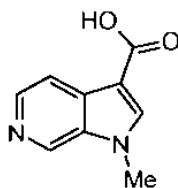
A una solución de 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (documento WO9743277) (177 mg, 0,893 mmol) en MeOH, se le añadió una solución 0,5 M de LiOH (5,3 ml, 2,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se ajustó a pH 5 con una solución 2 N de HCl. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 95 %, 145 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) 6,68 (s, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H). EM m/z 171 [M+H]⁺

Preparación 300: Ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico

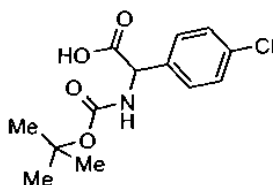
5 Una mezcla de 6-bromoimidazo[1,2-a]pirimidina (1,17 g, 6 mmol), BINAP (18 mg, 0,06 mmol), PdCl₂ (6 mg) en MeOH (30 ml) y trietilamina (1,8 ml) se calentó a 80 °C en CO (0,34 MPa (50 psi)) durante 12 horas en DMF (97,5 ml). Se
añadió DMF-DMA (70,6 ml, 495,8 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se
concentró para dar imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo (365 mg, 35 %) en forma de un sólido de color
amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de
10 imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo (365 mg, 2,1 mmol) en metanol se le añadió LiOH ac. 1 M (9,0 ml) y la
mezcla resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 5-6 usando HCl ac. y la mezcla
completa se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron
al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 39 %, 133 mg,
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ9,15 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,65 (m, 1H),

Preparación 301: Ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico

15 A una solución de 2-aminoisonicotinato de metilo (28,8 g, 191 mmol) en DMF (97,5 ml) se le añadió DMF-DMA
(70,6 ml, 496 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se concentró para dar un
residuo. Al residuo se le añadió metanol (381 ml), seguido de NH₂OHSO₄ (31,9 g, 248 mmol) y la mezcla resultante se
agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar
20 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo en un rendimiento del 18 %, 6 g. A una solución de
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo (3 g, 16 mmol) en metanol se le añadió LiOH ac. 1 M (70 ml) y la
mezcla resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 5-6 usando HCl ac. y la mezcla
completa se extrajo con EtOAc (30 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se
concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del
38 %, 1,05 g
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,13,5-14,0 (s, 1H), 9,04-9,06 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 87,56-7,58 (m, 1H).

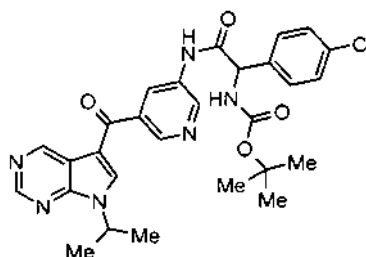
Preparación 302: Ácido 1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxílico

30 Se disolvió 1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (documento WO 05066132) (6,5 g, 40,6 mmol) en un
disolvente mezcla de THF (120 ml) y alcohol t-butílico (40 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución 2 M
de 2-metil-2-buten-1-ol en THF (120 ml, 46 mmol) seguido de una solución de NaClO₂ (11,02 g, 122 mmol) y NaH₂PO₄
(21,9 g, 183 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en
atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos, y el residuo
se filtró. El contenido precipitó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del
57 %, 4,1 g.
35 RMN ¹H: DMSO-d₆ 400 MHz: 8 3,96 (s, 3 H), 7,87-7,89 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 12,3 (s, 1 H).

Preparación 303: Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acético

5 A 4-clorofenilglicina (1,50 g, 8,08 mmol) e hidróxido sódico (0,65 g, 16,2 mmol) en agua (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,76 g, 8,08 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se lavó con DCM (20 ml) y se acidificó usando HCl 2 N. La fase acuosa resultante se extrajo con DCM (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera antes de secarse sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en un rendimiento del 87 %, 2,00 g.

Preparación 304: (1-(4-clorofenil)-2-((5-(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)piridin-3-il)amino)-2-oxoetil) carbamato de *terc*-butilo



10 A piridina (4 ml) en un recipiente cerrado herméticamente se le añadió ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acético (67 mg, 0,24 mmol) (véase **Preparación 303**), (5-aminopiridin-3-il)(7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (52 mg, 0,18 mmol) (véase **Preparación 95**) y hexafluorofosfato N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (105 mg, 0,28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas y después se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de 100:0 a 88:12 DCM:MeOH) para dar el compuesto del título en un rendimiento del 49 %, 64 mg.

15 CLEM (básica): T_r = 0,81 min; m/z 549 [M+H]⁺.

Actividad biológica

20 Los ensayos enzimáticos TRK aislados utilizan el kit FHRT KinEASE-TK (Cisbio Cat n.º 62TK0PEJ) con dominios citoplásmicos etiquetados con His recombinantes de cada receptor TRK procedente de Invitrogen (véase la tabla a continuación). Este ensayo de la actividad mide la fosforilación de los residuos de tirosina en un sustrato del kit FHRT que se ha validado por Cisbio para diversas tirosina quinasas incluyendo los receptores TRK.

Detalles del ensayo:

Diana	Invitrogen Cat n.º	Aminoácidos	FAC enzima	FAC ATP	Tiempo de reacción del ensayo
TRKA	PV3144 (NTRK1)	aa 441-796	4 nM	40 uM	35 min
TRKB	PV3616 (NTRK2)	aa 526-838	1 nM	1,4 uM	40 min
TRKC	PV3617 (NTRK3)	aa 510-825	10 nM	15 uM	30 min

25 0,5 mM de soluciones madre de los compuestos de ensayo se preparan y se diluyen en serie en 100 % de DMSO. Se prepara asimismo una curva convencional que utiliza el compuesto del Ejemplo 135 divulgado en el documento WO2005/16035 de 150 uM en cada placa de ensayo. El efecto de alto porcentaje (EAP) se define por 150 uM de PF-00593157-00 y el efecto 0 % (ECP) se define por DMSO al 100 %. Las placas negras de bajo volumen Greiner que contienen 0,2 ul de compuesto diluido en serie, convencional y EAP/ECP se crean utilizando el dispensador de nanolitros Bravo.

30 El tampón enzimático 1X se prepara a partir del tampón enzimático 5X del kit Cisbio KinEASE utilizando agua MilliQ. El tampón se suplementa entonces con 10 mM de MgCl₂ y 2 mM de DTT (ambos de Sigma). En el caso de TRKB, el tampón también se suplementa con 125 nM de tampón enzimático de suplemento (TES) del kit Cisbio.

35 FAC 2X de la enzima y FAC ATP 2X diluido en tampón de enzima completo 1X se incuban a temperatura ambiente durante 20 minutos para preactivar la enzima. Después de esta etapa de preactivación, se añaden 5 ul/pocillo de mezcla enzima + ATP empleando un Multidrop Micro a la placa de ensayo, manchada con 0,2 ul del compuesto DMSO al 100 %. Se deja reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 ul de 2 uM de TK-sustrato-biotina (del kit Cisbio) diluido en tampón de enzima 1X (1 uM FAC) utilizando el Multidrop Micro. La reacción se incubaba a temperatura ambiente durante el tiempo de reacción de ensayo optimizado (véase la tabla). La reacción se detiene mediante la adición de 10 ul/pocillo tampón de detección FHRT que contiene 0,25 uM de estreptavidina-XL665 (0,125 uM FAC) y 1:200 de anticuerpo TK-criptato utilizando un Multidrop.

40 Tras la adición del reactivo de detección, las placas se cubren y se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal FHRT se lee utilizando un lector Envision, medida como una relación de las emisiones en dos longitudes de onda diferentes, 620 nm y 665 nm. Cualquier compuesto que inhibe la acción de la quinasa TRK tendrá un valor de relación en fluorescencia menor 665/620 nm que los compuestos que no inhiben la quinasa TRK. Los datos

del compuesto de ensayo se expresan como porcentaje de inhibición definido por los valores EAP y ECP para cada placa. El porcentaje de inhibición en presencia del compuesto de ensayo se representa frente a la concentración del compuesto en una escala log para determinar una CI_{50} a partir de la curva sigmoide resultante.

Ensayos basados en células se llevaron a cabo al emplear líneas celulares de DiscoverX utilizando su tecnología PathHunter y los reactivos en un ensayo antagonista:

Diana	Línea celular DiscoverX Cat n.º	Neurotrofina cognada
TRKA	93-0462C3	FCN
TRKA coexpresada con p75	93-0529C3	FCN
TRKB	93-0463C3	FNDC
TRKB coexpresada con p75	93-0530C3	FNDC
TRKC	93-0464C3	NT3
TRKC coexpresada con p75	93-0531C3	NT3

Los ensayos se basan en la tecnología de Complementación del Fragmento Enzimático (CFE) de DiscoverX. En el caso de las líneas celulares TRK, la proteína del aceptor enzimático (AE) se fusiona a una proteína SH2 y el receptor TRK de interés se ha marcado con un marcador ProLink.

- 10 Tras la unión a neurotrofina, el receptor TRK se fosforila, y la proteína SH2 marcada se une. Esto da como resultado la complementación funcional y se restaura la actividad β -galactosidasa que puede medirse utilizando el sustrato luminiscente Galacton Star en los kits reactivos PathHunter.

15 En general, los inhibidores de molécula pequeña se unen al dominio quinasa por lo que no compiten con la neurotrofina (agonista) que se une a un sitio extracelular. Esto significa que la CI_{50} es una buena medida de la afinidad y no debería verse afectada por el estimulante de la concentración de neurotrofina.

20 Las células PathHunter criopreservadas se utilizan a partir de lotes de fabricación interna o lotes a granel adquiridos directamente de DiscoverX. Las células criopreservadas se reaniman, se giran a 1.000 rpm durante 4min para eliminar el medio de congelación, y se vuelven a suspender en MEM + suero de caballo al 0,5 % (ambos Invitrogen) en $5e^5$ células /ml. Las células se siembran utilizando un Multidrop en placas tratadas con el cultivo tisular blanco Greiner en 20 μ l/pocillo y se incuban durante 24 horas a 37 °C, CO_2 al 5 %, alta humedad. En el día del ensayo, las placas de células se dejan enfriar a temperatura ambiente durante 30 min antes del ensayo.

25 4 mM de soluciones madre de los compuestos de ensayo se preparan y se diluyen en serie en DMSO al 100 %. Se prepara del mismo modo una curva convencional que utiliza el compuesto del Ejemplo 135, documento WO2005/116035 a una concentración superior de 150 μ M en cada placa de ensayo. El efecto de alto porcentaje (EAP) se define por 150 μ M del compuesto del Ejemplo 135, documento WO2005/16035 y el efecto al 0 % (ECP) se define por DMSO al 100 %. Las placas que contienen 1 μ l de compuesto diluido en serie, convencional y EAP/ECP se diluyen 1/66 en tampón de ensayo (TFS menos Ca^{2+} , menos Mg^{2+} con Pluronic F127 al 0,05 %) utilizando Wellmate. Empleando Platemate Plus, se transfieren luego 5 μ l de 1/66 compuestos de ensayo diluidos a la placa celular y se deja alcanzar el equilibrio mediante la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición del estímulo agonista: 10 μ l/pocillo de 2 nM (0,571 nM FAC) de la neurotrofina cognada (Peprotech) diluida en tampón agonista (SSEH con ASB al 0,25 %). La concentración del ensayo final de los compuestos de ensayo es 8,66 μ M, (el compuesto del Ejemplo 135, documento WO2005/16035 FAC es 0,325 μ M). Las placas se dejan a temperatura ambiente durante otras 2 horas antes de la adición de 10 μ l del reactivo de detección PathHunter de DiscoverX (compuesto mediante la adición de 1 parte de Galacton Star, 5 partes de Emerald II y 19 partes de tampón de ensayo celular según las instrucciones del fabricante). Tras la adición de reactivo, las placas se cubren y se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal de luminiscencia se lee con un Envision. Los datos del compuesto de ensayo se expresan como porcentaje de inhibición definido por los valores EAP y ECP para cada placa. El porcentaje de inhibición en presencia del compuesto de ensayo se representa frente a la concentración del compuesto en una escala log para determinar una CI_{50} a partir de la curva sigmoide resultante.

40 Ensayos de penetración cerebral

In vitro

MDCK-BCRP: se recogieron datos de MDCK-BCRP de acuerdo con el procedimiento descrito en "A 96-Well Efflux Assay To Identify ABCG2 Substrates Using a Stably Transfected MDCK II Cell Line" <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/mpQ50088t>

45 Yongling Xiao, Ralph Davidson, Arthur Smith, Dennis Pereira, Sabrina Zhao, John Soglia, David Gebhard, Sonia de Morais, y David B. Duignan, *Mol. Pharm.*, 2006, 3 (1), págs. 45-54.

MDCK-MDR1: se recogieron datos de MDCK-MDR1 de acuerdo con el procedimiento descrito en "Are MDCK Cells Transfected with the Human MDR1 Gene a Good Model of the Human Intestinal Mucosa?" <http://www.springerlink.com/content/qfhlqbr4fnp3khf/fulltext.pdf>

50 Fuxing Tang, Kazutoshi Horie, y Ronald T. Borchardt, *Pharmaceutical Research*, vol. 19, n.º 6, junio de 2002.

In vivo

La penetración cerebral se midió según el procedimiento descrito en "*Assessing brain free fraction in early drug discovery*". Lea, K; Braggio, S., *Expert Opinion Drug Metab Toxicol.* (2010) 6 (3) 337-344.

Ejemplo	enzima TrKA	enzima TrKB	célula TrKA	célula TrKB	célula TrKC	MDCK MDR1	MDCK MDR1	MDCK MDR1	MDCK MDR1	RRCKBCRP	RRCKBCRP	RRCK BCRP
1	3,7		9,5	1,5		5,5	14					
2	8,4	113	5,3	3,9	1,1	<1	15					
3	4,1		5,1	1,8		8,7	20					
4	3,9	162	5,7	6,5	4,4	<1	13	12				39
5	2,6	73	3,5	3,6	2,0	1,5	14					
6	2,5		2,0	1,3		6,9	16					
7	1,1	41	2,1	0,8		5,6	20					
8	2,4	15	1,9	2,0	2,3	1,8	15					
9	3,7	94	13	6,6	5,9	<1	20	9				43
10	5,7	78	30	18	18	<1	14					
11	3,3	197	17	11	6,6	<1	23					
12	9,2	547	68	22		<1	3,1					
13	20	449	1.130	184		<1	1,0					
14	13	773	41	15	4,8	<1	21					
15	17	514	143	40		<1	15					
16	16	445	99	15		<1						
17	23		103	45		<1	13					
18	128		>8.860	5.300		<1	<1					
19	249	5.480	1.840	206		<1	8,5					
20	14	635	22	19		<1	17					
21	71		5.740	1.770		<1	1,3					
22	25		596	190		<1	6,9					
23	26		93	52		<1	31					
24	125	427	37	27	8,9	<1	10					
25	24	433	65	19		<1	13					
26	3,5	30	14	5,9	8,6	<1	16			7,5		32
27	2,8	55	3,9	5,4	3,2	<1	17					
28	4,9	75	2,7	1,9		<1	20					
29	2,8	68	5,8	4,0		1,3	23					
30	4,0	98	11	7,5		<1	15					
31	18		401	198		<1	2,6					
32	9,0	423	87	59	18	<1	3,4					

(continuación)

Ejemplo	enzima TrKA	enzima TrKB	célula TrKA	célula TrKB	célula TrKC	MDCK MDR1	MDCK MDR1	MDCK MDR1	RRCKBCRP	RRCKBCRP
33	5,7	96	2,0	1,6		1,0	24			
34	3,6	200	23	25	13	<1	11			
35	8,9	223	103	37		<1	5,3			
36	4,5	303	11	13	13	<1	12			
37	67		2.250	571						
38	7,2		1.060	589		<1	2,1			
39	24		>8.660	4.710		<1	<1			
40	67		2.580	506		<1	2,4			
41	7,6		203	70		<1	6,3			
42	3,8	191	44	27	13	<1	9,5			
43	5,1	136	17	19	11	<1	13			
44	12		996	554		<1	1,6			
45	25		>8.660	3.790		<1	<1			
46	3,2	94	6,0	4,2	0,9	<1	18	7	31	
47	25	27	35	13		<1	21			
48	1,7	40	2,9	3,6	2,5	<1	12			
49	2,1	37	3,1	2,1	2,1	<1	17			
50	6,6	143	10,0	2,1		<1	24			
51	7,8	198	35	7,5	9,9	<1	11			
52	3,1	103	22	16	8,1	<1	9,1			
53	4,0	163	16	5,0	8,6	<1	13			
54	6,7		368	174		<1	1,3			
55	7,0	179	12	4,5		<1	20			
56	9,5	962	451	517		1,1	1,0			
57	1,2	40	4,0	2,5		5,1	26			
58	2,1	315	11	11		1,2	54			
59	4,6	110	3,4	2,4		5,7	24			
60	1,8	13	1,6	0,9		<1	18			
61	4,5	100	13	8,4	1,4	<1	39			
62	1,8	41	1,9	2,7		5	99			

(continuación)

Ejemplo número	enzima TrKA potencia (nM)	enzima TrKB potencia (nM)	célula TrKA potencia (nM)	célula TrKB potencia (nM)	célula TrKC potencia (nM)	MDCK MDR1 Papp AB (x10-6 cm/s)	MDCK MDR1 Papp AB (x10-6 cm/s)	MDCK MDR1 Papp AB (x10-6 cm/s)	MDCK MDR1 Papp AB (x10-6 cm/s)	RRCKBCRP Papp AB (x10-6 cm/s)	RRCKBCRP Papp BA (x10-6 cm/s)
63	1,2	25	2,6	1,8	0,4	5,6	20				
64	1,5	19	2,0	1,4		<1	4,2				

Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)
65	55,6	109	65,1	153	71,5
66	3,55	110	36,5	154	94,1
67	4,15	111	46,2	155	49,1
68	12,1	112	57,8	156	133
69	10,9	113	300	157	174
70	22,8	114	976	158	230
71	135	115	102	159	234
72	63,3	116	103	160	1080
73	283	117	68,4	161	6270
74	1210	118	2550	162	324
75	567	119	233	163	1840
76	173	120	53	164	133
77	64,3	121	5200	165	3400
78	203	122	5840	166	110
79	1580	123	143	167	3470
80	392	124	244	168	702
81	197	125	148	169	3100
82	908	126	95,7	170	3100
83	355	127	1330	171	1280
84	2860	128	206	172	3840
85	70,8	129	3860	173	9810
86	95,5	130	284	174	210
87	63,2	131	831	175	2590
88	56,6	132	131	176	165
89	21,7	133	681	177	3100
90	8,81	134	330	178	3100
91	1030	135	312	179	3080
92	41,5	136	334	180	3100
93	12,4	137	496	181	3100
94	54,8	138	8310	182	543
95	3,95	139	65,7	183	1850
96	5,45	140	219	184	579
97	4,86	141	59,5	185	67,4
98	5,16	142	1380	186	719
99	19,5	143	4730	187	2630
100	25,6	144	71,5	188	277
101	204	145	37,4	189	836
102	42,9	146	573	190	820
103	41,7	147	76,4	191	873
104	20	148	93,4	192	173
105	25,6	149	3570	193	3570
106	14,8	150	51	194	101
107	12,3	151	232	195	835
108	7,63	152	82,5	196	791

Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)
197	430	242	8,71	287	4350
198	2350	243	38,4	288	43,1
199	22,1	244	4,69	289	1370
200	10,1	245	4,7	290	167
201	482	246	35,6	291	3230
202	412	247	71	292	37,7
203	316	248	23,7	293	20,2
204	4,24	249	35,8	294	61,4
205	12,2	250	3,48	295	31,9
206	123	251	33,1	296	47,7
207	110	252	5,18	297	299
208	129	253	3,92	298	1460
209	272	254	52,6	299	539
210	185	255	42,7	300	52,2
211	34,9	256	1,09	301	428
212	59	257	12,2	302	156
213	3,03	258	11,8	303	1220
214	65,9	259	8,62	304	3900
215	4,4	260	16,8	305	2640
216	31,6	261	128	306	ND
217	83,3	262	32,3	307	ND
218	1210	263	73,6	308	592
219	286	264	84,8	309	53,9
220	462	265	69	310	98,4
221	3100	266	2950	311	238
222	692	267	2120	312	166
223	1660	268	579	313	ND
224	3100	269	557	314	835
225	27,7	270	343	315	39,1
226	3,61	271	39	316	ND
227	12,5	272	697	317	ND
228	14,9	273	342	318	ND
229	138	274	38,6	319	188
230	63,7	275	5100	320	3100
231	ND	276	295	321	3100
232	274	277	434	322	9800
233	96,5	278	54,3	323	3100
234	84,9	279	439	324	3100
235	70,5	280	498	325	111
236	25,2	281	161	326	2980
237	73,9	282	1010	327	3100
238	9,36	283	297	328	3100
239	22,6	284	2020	329	9810
240	19,2	285	7820	330	3100
241	45,3	286	19,5	331	9810

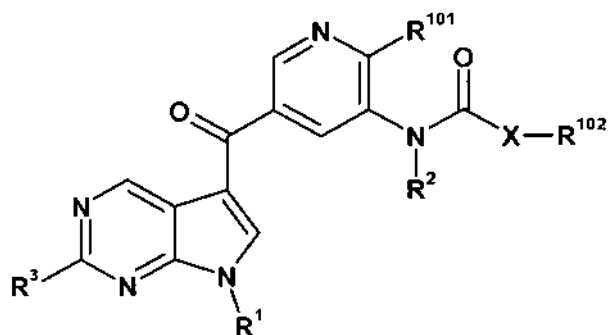
Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)
332	2180	381	2780	426	228
333	9800	382	45,7	427	93,4
334	1550	383	130	428	960
336	9800	384	4770	429	2740
337	4280	385	81,6	430	297
338	2730	386	9800	431	235
339	251	387	6880	432	2790
340	451	388	165	433	246
343	53,9	389	84,3	434	99,9
344	326	390	9800	435	5490
345	362	391	246	436	205
346	253	392	135	437	107
347	155	393	1360	438	31,2
348	36,6	394	7120	439	22,5
350	153	395	1350	440	676
351	21,1	396	177	441	8390
352	62,6	397	9800	442	36,6
353	ND	398	138	443	47,7
354	ND	399	153	444	496
355	302	400	593	445	5,51
356	56,3	401	132	446	812
357	302	402	9800	447	919
358	9800	403	1220	448	272
359	9800	404	118	449	155
360	956	405	1630	450	3150
361	7640	406	2640	451	7170
362	1910	407	2600	452	542
363	1030	408	654	453	634
364	5040	409	70,4	454	633
365	2040	410	9800	455	1070
366	354	411	9800	456	6960
367	5640	412	5,18	457	674
368	753	413	9800	458	213
369	3000	414	158	459	4,06
370	3540	415	2590	460	9800
371	97	416	52	461	9800
372	9800	417	71,2	462	1320
373	813	418	40,2	463	186
374	224	419	15,1	464	3010
375	9800	420	9800	465	2130
376	5100	421	1730	466	400
377	2630	422	451	467	538
378	716	423	1330	468	5100
379	56,3	424	4310	469	523
380	422	425	796	470	166

Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)	Ejemplo	Enzima Trka (CI50)
471	751	517	4390	562	3,75
472	1720	518	7,3	563	3,11
473	7280	519	47,9	564	1,57
474	4420	520	4,57	565	17,9
475	643	521	92,7	567	20,8
476	65	522	43,7	568	12,1
477	3030	523	11,4	569	34,4
478	587	524	4,53	570	6970
479	2160	525	9,48	571	2,92
480	531	526	1,51	572	9,5
481	313	527	4,64	573	17,9
482	6860	528	2,25	574	14,2
483	118	529	3,93	575	3,09
484	192	530	5,9	576	296
485	20	531	52,4	577	1,9
486	805	532	11,1	578	6,07
487	9800	533	31,3	579	8,11
488	64.6	534	20,3	580	0,825
489	9800	535	51,2	581	3,21
490	9800	536	1,57	582	9,79
491	1410	537	10,6	583	0,681
492	1690	538	1,51	584	581
493	848	539	4,08	585	36,7
494	2570	540	153	586	1000
495	9,80E+03	541	ND	587	20,5
496	199	542	ND	588	334
497	43.5	543	50	589	31,3
498	2340	544	31,6	590	71,2
499	9,80E+09	545	2,95	591	142
500	25.8	546	5,34		
501	201	547	3,88		
502	6280	548	21,2		
503	963	549	3,22		
504	1020	550	16,1		
505	1630	551	2,78		
506	67	552	7,62		
507	5,45	553	4,4		
508	1630	554	270		
509	9800	555	150		
510	249	556	3,16		
511	144	557	9,47		
512	12,6	558	5,56		
513	1890	559	374		
514	9800	560	1610		
515	1140	561	112		

Aunque la invención se ha descrito previamente con referencia a las realizaciones divulgadas, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son meramente ilustrativos de la invención. Por consiguiente, la invención solo está limitada por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 R¹ es

H, o

alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CON(R⁵R⁶), SO₂R⁷, SR⁷, OR⁷, CH₂OH, CO₂R⁵, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁵, CN, NO₂ y R⁸, o

10 un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo, o un anillo heterociclilo saturado de 4-6 miembros, un sistema de anillo que tiene hasta 3 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, OH, CON(R⁵R⁶), SO₂R⁷, OR⁷, CH₂OH, CO₂R⁵, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁵, CN, NO₂ y R⁸;

R² es H o metilo;

15 R³ es H, NH₂ o NH(alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y O(alquilo C₁₋₃));

R¹⁰¹ es H, OH, metilo, ciclopropilo, metoxi, etilo, etoxi o CN,

X es un enlace, O, (CH-R⁴)_n, NR¹⁰⁴, OCH₂ o CH₂O;

20 R⁴ es independientemente H, CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, o CH₂N(CH₃)₂;

R¹⁰⁴ es H, alquilo C₁₋₃ o un carbociclo saturado C₄₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃, CH₂OH y NH₂;

n es 1 o 2;

25 R¹⁰² es un sistema de anillo que es un sistema carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros, o un sistema bicíclico de 8-14 miembros, sistema de anillo que puede estar saturado o parcial o totalmente insaturado, en el que el sistema de anillo heterocíclico puede tener hasta 5 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, S y O, en el que el sistema de anillo bicíclico puede ser 2 anillos (carbocíclico-carbocíclico, carbocíclico-heterocíclico, heterocíclico-carbocíclico o heterocíclico-heterocíclico) condensados o enlazados por un enlace sencillo,

30 sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre, cuando sea posible -halo, CN, NR⁵R⁶, SO₂R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos, OH, O(alquilo C₁₋₃), O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos), O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃), NR⁵SO₂R⁷, =O, R⁸, C(O)R⁸, NO₂, NR⁵CO₂R⁷, NR⁵COR⁷, OR⁸, S(O)R⁷ y CH₂R⁸;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente

35 H, o

alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CONR⁷R⁷, SO₂R⁷, OR⁷, CH₂OH, CO₂R⁷, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁷, CN, NO₂ y R⁹,

o

40 un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo o un anillo heterociclilo saturado de 4-6 miembros, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CON(R⁷R⁷), SO₂R⁷, CO₂R⁷, SONR⁷R⁷, NR⁷SO₂R⁷, CN, NO₂, halo, NR⁷R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos,

- O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 OH y/o alcoxi C₁₋₃, NR⁷SO₂R⁷, =O, NO₂, NR⁷CO₂R⁷ y S(O)R⁷, o R⁵ y R⁶ junto con el N al que están unidos pueden ser un anillo de 4-7 miembros que incluye opcionalmente hasta 2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados entre N, O, S, anillo que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃ y/o alquilo C₁₋₃;
- 5 R⁷ es H, alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅ que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno;
- R⁸ es un sistema de anillo que es un sistema carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros, o un sistema bicíclico de 8-14 miembros, un sistema de anillo que puede estar saturado o parcial o totalmente
- 10 insaturado, en el que el sistema de anillo heterocíclico puede tener hasta 5 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, S y O, en el que el sistema de anillo bicíclico puede ser 2 anillos (carbocíclico-carbocíclico, carbocíclico-heterocíclico, heterocíclico-carbocíclico o heterocíclico-heterocíclico) condensados o enlazados por un enlace sencillo,
- sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente
- 15 entre, cuando sea posible -halo, CN, NR⁵R⁶, SO₂R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, OH, O(alquilo C₁₋₃), O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 OH y/o
- 20 alcoxi C₁₋₃, NR⁵SO₂R⁷, =O, NO₂, NR⁷COR⁷, NR⁵CO₂R⁷ y S(O)R⁷;
- R⁹ es un sistema de anillo que es un sistema carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros, o un sistema bicíclico de 8-14 miembros, un sistema de anillo que puede estar saturado o parcial o totalmente
- insaturado, en el que el sistema de anillo heterocíclico puede tener hasta 5 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, S y O, en el que el sistema de anillo bicíclico puede ser 2 anillos (carbocíclico-carbocíclico, carbocíclico-heterocíclico, heterocíclico-carbocíclico o heterocíclico-heterocíclico) condensados o enlazados por
- 25 un enlace sencillo,
- sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre, cuando sea posible -halo, CN, NR⁷R⁷, SO₂R⁷, SR⁷, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos OH y/o alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, OH, O(alquilo C₁₋₃), O(cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos
- 30 OH y/o alcoxi C₁₋₃, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₃ sustituido con hasta 3 OH y/o alcoxi C₁₋₃, NR⁷SO₂R⁷, =O, NO₂, NR⁷CO₂R⁷, NR⁷COR⁷ y S(O)R⁷;
- en el que el resto CH puede reemplazarse por un resto CF.
2. Un compuesto o una sal de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con hasta 2 OH,
- 35 o R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, CO₂H, CO₂CH₃, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃ o R¹ es un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo, u oxetanilo, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con metilo, OH o CH₂OH.
3. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es t-butilo, hidroxit-butilo, dihidroxit-butilo, 1-hidroxiprop-2-ilo o 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.
- 40 4. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es H.
5. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es H o NH₂.
6. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es NH₂.
7. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es H.
8. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹⁰¹ es H.
- 45 9. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹⁰¹ es OH.
10. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que X es un enlace, O, CH₂, C₂H₄, CH(CH₃)CH₂, CH(CH₃), CH(CH₂OH), CH₂O, CH(NH₂), CH(OH) o NH.
11. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que X es CH₂.
12. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R¹⁰² es un sistema de anillo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que se enlaza al resto X a través de un átomo del anillo de nitrógeno.
- 50 13. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R¹⁰² es un sistema de anillo opcionalmente sustituido en el que el sistema de anillo se selecciona entre -
- benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, bifenilo, bipirazolilo, cinnolinilo, ciclobutilimidazolilo, ciclobutilpirazolilo, ciclobutiliazolilo, ciclopentiltriaazolilo, ciclopropilisoxazolilo, ciclopropiloxazolilo, ciclopropilpirazolilo, ciclopropiltriaazolilo, diazirenifenilo, dihidronaftiridinilo, dihidropirrolpirazolilo, dioxinopiridinilo,
- 55

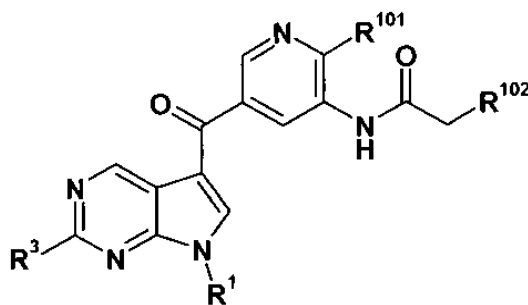
furazano, furopiridinilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotriazolilo, imidazotiazolilo, indanilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolopiridinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, fenilo, fenilciclopropilo, fenilimidazolilo, fenilpirazolilo, fenilpirrolilo, feniltetrazolilo, ftalazinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridinilo, piridazinilo, piridiniltriazolilo, pirimidinilo, pirroloimidazolilo, pirrolopirazinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinazolilo, quinoxalino, tetrahidrobenzoisoxazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidrotriazolopiridinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrazolopiridinilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tienilpirazolilo, tienopiridinilo, triazolopiridinilo y triazolilo.

14. Un compuesto o una sal de acuerdo con la reivindicación 13, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre, cuando sea posible -
halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂OCH₃, CN, CH₂OH, OCH₃, =O, NH₂, SCH₃, SO₂CH₃, fenoxi, fluorofenoxi, bencilo, SCF₃, SO₂CF₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, C(O)CF₃, C(O)CH₃, benzoilo, azetidilmetilo, fluoroazetidilmetilo y morfolinometilo.

15. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 13 o 14, en el que R¹⁰² se selecciona entre fenilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, benzotriazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂OCH₃, CN, CH₂OH, OCH₃, =O, NH₂, SCH₃, SO₂CH₃, fenoxi, fluorofenoxi, bencilo, SCF₃, OCF₃, SO₂CF₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, C(O)CF₃, C(O)CH₃, benzoilo, azetidilmetilo, fluoroazetidilmetilo y/o morfolinometilo.

16. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, con grupos R⁵ y R⁶ presentes, en el que R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, propelanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo o piranilo, o R⁵ y R⁶ junto con el N al que están unidos pueden ser un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, anillo que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃ y/o alquilo C₁₋₃.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula IA:



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R³ es H o NH₂;
R¹ es alquilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH;
R¹⁰¹ es H u OH;
y R¹⁰² es fenilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros aromático o parcialmente insaturado, heterociclo que está opcionalmente condensado a un fenilo adicional o a un anillo heterocíclico aromático o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, en el que cada heterociclo tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, y un sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CF₃, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅.

18. Un compuesto o una sal de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R¹⁰¹ es H.

19. Un compuesto o una sal de acuerdo con la reivindicación 18 en el que
R¹ es t-butilo, hidroxit-butilo o 1-hidroxiprop-2-ilo;
y R¹⁰² es 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 3-trifluorometilpirazolil-1-ilo, 4-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-ilo, 3-ciclopropilpirazol-1-ilo, 4-ciclopropilpirazol-1-ilo, 4-trifluorometil(1,2,3-triazol-1-ilo), 4-ciclopropil-(1,2,3-triazol-1-ilo) o benzotriazol-2-ilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;

- 5 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil) acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(5-fluoropiridin-2-il) acetamida;
- 10 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il) acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida;
- 15 N-(5-[[2-amino-7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il)acetamida;
 N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(5-cloropiridin-2-il) acetamida;
 N-(5-[[7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetamida;
- 20 2-(4-clorofenil)-N-[5-{{7-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil]piridin-3-il]acetamida
 N-(5-[[7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
 N-(5-[[7-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]aceta mida;
- 25 N-(5-[[7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]aceta mida;
 2-(4-clorofenil)-N-[5-{{7-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}carbonil]piridin-3-il]acetamida;
 N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- 30 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-[[7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)acetamida;
 N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil] acetamida;
- 35 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)acetamida;
 N-(5-[[2-amino-7-(2-hidroxi-1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil] acetamida;
 N-(5-[[2-Amino-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
- 40 y
 N-(5-[[7-*terc*-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]piridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 22. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso como un medicamento.

23. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en el tratamiento de una enfermedad para la que se indica un antagonista de receptor de Trk.

50 24. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en el tratamiento del dolor.

25. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad para la cual está indicado un antagonista de receptor de Trk.

55 26. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor.

27. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en un tratamiento médico junto con una sustancia fármaco adicional.